

KRYSTYNA SKWARŁO-SOŃTA

*Zakład Fizjologii Zwierząt  
Instytut Zoologii  
Wydział Biologii  
Uniwersytet Warszawski  
Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa*

## SKAŻENIE ŚWIATŁEM: CO DZIŚ WIEMY O JEGO WPŁYWIE NA FUNKCJONOWANIE ORGANIZMU CZŁOWIEKA?

### WSTĘP

W toku trwającej miliony lat ewolucji człowieka powstały zegary biologiczne, endogenne mechanizmy zdolne nie tylko do generowania w ciągu doby okresów aktywności fizycznej i spoczynku (czuwanie *vs* sen) oraz odżywiania (czyli behavior i procesy metaboliczne), ale także do ich synchronizowania z porą doby i sezonem. Odbywało się to pod dyktando wschodów i zachodów Słońca, wyznaczających naturalne okresy światła i ciemności, czyli dzień i noc. W chronobiologii, nauce zajmującej się czasowym uporządkowaniem procesów zachodzących w organizmie, warunki takie oznacza się L:D (ang. light:darkness), a przykładowy zapis L:D 12:12 oznacza warunki świetlne (fotoperiod), w których dzień i noc trwają po 12 godzin.

Dobowe oscylacje procesów fizjologicznych i behavioru zwierząt, a także zachodzące w roślinach były opisywane już w czasach Aleksandra Wielkiego w IV w. p.n.e., ale dopiero w połowie XX w. ich powstawanie zostało przypisane wewnętrznej „machinie czasowej”, czyli zegarowi biologicznemu. Zegar jest mechanizmem endogennym, a nazywany jest okołodobowym, bowiem również w braku sygnałów zewnętrznych może generować i podtrzymywać rytmy biologiczne o okresie bliskim 24 godzinom (FU i LEE 2003). Dzięki obecności zegara organizmy mogą przetrwać

w cyklicznie zmieniającym się środowisku, a nawet potrafią antycypować nadchodzącą zmianę, bowiem ich procesy fizjologiczne i behavior są zsynchronizowane z otoczeniem.

Podstawę funkcjonowania zegara biologicznego stanowią tzw. geny zegarowe, wykryte u wszystkich zbadanych gatunków ziemskich, choć w poszczególnych królestwach mogły rozwijać się na niezależnych drogach ewolucyjnych (BELL-PEDERSEN i współaut. 2005). Obecny stan wiedzy pozwala na określenie uniwersalności tego mechanizmu i jego wspólnych cech, od modelowego organizmu *Drosophila* do człowieka. Molekularny zegar okołodobowy tworzą geny zegarowe i ich produkty, zorganizowane w złożoną sieć regulacyjną transkrypcyjno-translacyjną, w której jedne geny kodują aktywatory transkrypcji, zaś inne geny kodują białka działające w ujemnym sprzężeniu zwrotnym, hamując własną ekspresję. Dobowe zmiany poziomu białek zegarowych odzwierciedlają poszczególne fazy rytmu dobowego. Istotną cechą molekularnego mechanizmu zegarowego jest antycypowanie potrzeb organizmu za pośrednictwem cyklicznej regulacji genów kontrolowanych przez zegar (ang. clock controlled genes, CCG). Szczegółowy opis tych mechanizmów wykracza poza zakres

obecnego opracowania, a zainteresowanych nim czytelników odsyłam do dostępnego piśmiennictwa, zarówno polskiego (np. BĘ-

BAS 2010, KRZEPTOWSKI 2012), jak i licznych opracowań angielskojęzycznych (np. HUNT i SASSONE-CORSI 2007).

#### ORGANIZACJA ZEGARA OKOŁODOBOWEGO SSAKÓW/CZŁOWIEKA

Główny zegar (nadrzędny, centralny, ang. master clock) znajduje się u ssaków, a więc także u ludzi, w jądrach nadskrzyżowanych podwzgórza (SCN). Ponadto w wielu (większości?) narządów występują zegary peryferyczne (obwodowe), których stopień zależności od pracy zegara centralnego jest narządowo-specyficzny i nie do końca jeszcze poznany (BALSALOBRE 2002). O ile dla zegara centralnego głównym synchronizującym czynnikiem środowiskowym (zwanym także dawcą czasu, z niemieckiego Zeitgeber) jest światło, to zegary peryferyczne reagują głównie na inne sygnały środowiskowe, takie jak pokarm czy aktywność fizyczna. Swoje „dyspozycje” synchronizujące SCN przekazuje do tkanek i narządów, a także do zegarów peryferycznych za pośrednictwem mechanizmów hormonalnych i autonomicznego układu nerwowego (KUDO i współaut. 2007).

Skoro światło jest dla zegara centralnego głównym dawcą czasu, to dla zajmujących się polowaniem i zbieractwem naszych przodków właśnie wschód i zachód słońca były istotnym sygnałem do podejmowania i wyłączenia aktywności życiowej, zgodnie z dokładnie przewidywalnym rytmem dobowym. Zmieniająca się sezonowo długość dnia była z kolei czytelną wskazówką o mijających porach roku, stawiających konkretne wymagania w odpowiedzi na różne zjawiska zachodzące w przyrodzie. Bowiem to zmieniająca się długość naturalnego dnia informuje pośrednio o wielu innych, życiowo ważnych cechach otaczającego świata, do których należą dostępność i skład pokarmu, dłuższy lub krótszy czas snu, konieczność ochrony przed chłodem, większa lub mniejsza aktywność fizyczna itp. Wszystkie te zmiany są oczywiście związane z szerokością geograficzną, bowiem ich regularne występowanie jest tym lepiej widoczne im bardziej oddalamy się od równika. Intuicyjnie najłatwiej jest analizować zależności sezonowe dla strefy umiarkowanej, gdzie nie ma ani bliskiej równikowi stałej równonocy (L:D 12:12) ani ciągłej ciemności lub białych nocy, charakterystycznych cech klimatu okolic podbiegunowych.

Wśród fotoreceptorów siatkówki oka znajduje się stosunkowo nieliczna grupa wy-

specjalizowanych komórek zawierających barwnik melanopsynę, tzw. komórki ipRCG (ang. intrinsically photoreceptive retinal ganglion cells) (BERSON i współaut. 2002). Komórki te łączy z zegarem SCN szlak siatkówkowo-podwzgórzowy (RHT), dostosowujący aktywność centralnego zegara do aktualnych warunków świetlnych otoczenia. Z SCN informacja fotyczna jest kierowana na kolejne drogi kończące się w szyszynce, gdzie zostaje „przetłumaczona na chemiczny substrat ciemności”, czyli melatoninę. Mechanizm, za pośrednictwem którego centralny zegar biologiczny człowieka odbiera informacje o świetle został ostatnio obrazowo podsumowany w znakomitym artykule Richarda Stevensa z University of Connecticut Health Center, Farmington, USA, badacza i teoretyka problemu skażenia świetlnego (STEVENS i ZHU 2015). Komórki melanopsynowe są najbardziej wrażliwe na falę światła o długości ok. 480 nm, odpowiadającą błękitowi nieba w połowie jasnego poranka w pogodny dzień. Zdaniem Stevensa szczególnie wrażliwość tych fotoreceptorów na taką długość fali oznacza, że jest to dla organizmu najlepszy sygnał o początku dnia, jako przeciwieństwo ciemności nocy. Zaczynający się również w siatkówce, ale w czopkach i pręcikach, system wzrokowy pełni zupełnie inną funkcję, umożliwia bowiem tworzenie obrazów i orientację w środowisku. Natomiast receptory melanopsynowe służą zdobywaniu ważnej informacji wpływającej na zachowanie człowieka, pozwalającej na pełną synchronizację z aktywnością Słońca czynności życiowych wykonywanych w ciągu doby. Warunkiem tej synchronizacji jest jednak występowanie Słońca jako jedynej źródła światła, co dla współczesnego człowieka (a często także dla zwierząt dziko żyjących w jego sąsiedztwie) jest sytuacją czysto teoretyczną, zwłaszcza w tzw. krajach wysoko rozwiniętych. Problem sztucznego światła, jego ilości, jakości i pory występowania w kontekście wpływu na funkcjonowanie zegara zwierząt i człowieka omawiałam niedawno gdzie indziej (SKWARŁO-SOŃTA 2014a). W niniejszym opracowaniu skupię się głównie na danych z piśmiennictwa analizującego na podstawie badań popu-

lacyjnych zmiany w organizmie człowieka, wywołane zanieczyszczeniem świetlnym.

Odebrana przez SCN informacja o aktualnie panujących warunkach świetlnych dociera do szyszynki, gdzie wywiera istotny efekt regulacyjny, bowiem światło hamuje syntezę melatoniny u wszystkich kręgowców. Z tego powodu melatonina jest hormonem ciemności, a czas trwania jej nocnej syntezy jest ściśle sprzężony z długością ciemnej fazy doby, która z kolei zależy od tego, czy astronomiczna noc trwa nieprzerwanie czy jest zakłócona obecnością światła sztucznego (ang. artificial light at night, ALAN). O melatoninie i różnych aspektach regulacji jej biosyntezy pi-

sałam ostatnio w KOSMOSIE przy innej okazji, toteż zainteresowanych odsyłam do tego artykułu (SKWARŁO-SOŃTA 2014b). Tu chcę jedynie przypomnieć, że melatonina służy w organizmie jako „zegar i kalendarz”, co oznacza, że rytm dobowy jej biosyntezy jest z jednej strony czynnikiem synchronizującym pracę zegara centralnego z warunkami środowiskowymi, co pozwala antycypować nadchodzące zmiany, z drugiej zaś spełnia cały szereg funkcji regulacyjnych jako hormon o aktywności antyoksydacyjnej, przeciwzapalnej i immunomodulującej (SKWARŁO-SOŃTA i MAJEWSKI 2010).

#### WPŁYW SZTUCZNEGO ŚWIATŁA NA FUNKCJONOWANIE ZEGARA BIOLOGICZNEGO CZŁOWIEKA

Ujarzmiony przez człowieka ogień i wszystkie tego konsekwencje, łącznie z wynalazkiem żarówki pod koniec XIX w. i jej zastosowanie w 1930 r. do oświetlania ulic i wewnątrz budynków, to niewątpliwe dobrodziejstwo, którego znaczenia niesposób przecenić. Ale przeświadczenie o niekorzystnym wpływie niewłaściwie stosowanego światła sztucznego zaczyna coraz bardziej docierać do powszechnej świadomości. We wrześniu 2006 r. w amerykańskim National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) odbyła się konferencja różnych grup roboczych, mających przedyskutować już znaną wiedzę o skutkach skażenia światłem i wytyczyć kierunki działania na przyszłość (STEVENS i współaut. 2007). Uznano, że chorobami tzw. cywilizacyjnymi o przypuszczalnym związku ze skażeniem światłem są nowotwory, zaburzenia metabolizmu prowadzące do cukrzycy typu 2 i otyłości, a także depresja. W konkluzji wytyczono przedstawione poniżej trzy kierunki badań, zmierzających do rozpoznania i przeciwdziałania skutkom skażenia światłem:

- poznanie podstawowych mechanizmów molekularnych uczestniczących w regulacjach okołodobowych, neuroendokrynowych i behawioralnych;
- poznanie możliwych konsekwencji fizjologicznych zaburzenia rytmów dobowych procesów regulacyjnych: produkcja hormonów (zwłaszcza melatoniny) i dynamika wzrostu komórek normalnych i nowotworowych;
- poznanie wpływu wywołanych sztucznym światłem zaburzeń regulacyjnych na

występowanie i prognozowanie niektórych chorób, a także możliwość zastosowania zdobytej wiedzy w ich prewencji i postępie terapii.

Rytmy dobowe regulują setki czynności życiowych człowieka, łącznie ze snem i czuwaniem, temperaturą ciała i ciśnieniem krwi, produkcją hormonów, wydzielaniem soków trawiennych, procesami odpornościowymi itd. (HASTINGS i współaut. 2003). Światło elektryczne jest jednym z najważniejszych wynalazków ludzkości, jednak jest jednocześnie czynnikiem zaburzającym naturalny cykl L:D, w tym rytm snu i czuwania, jednego z podstawowych rytmów dobowych człowieka. Dobową organizację fizjologii i behawioru człowieka żyjącego w naturalnych warunkach świetlnych klimatu umiarkowanego może nam częściowo przybliżyć niedawno opublikowany raport, opisujący wyniki testu przeprowadzonego latem na niewielkiej grupie 8 młodych ochotników (WRIGHT i współaut. 2013). Osoby te były badane najpierw przez tydzień w swojej zwykłej rutynie życia miejskiego, a przez następny tydzień biwakowały w Górach Skalistych Stanu Colorado (USA), mając słońce i gwiazdy za jedyne źródło światła. W sposób ciągły rejestrowano ilość światła docierającą do badanych osób, ich aktywność życiową (w tym pory naturalnego zasypiania i porannej pobudki), a po każdym tygodniu określano rytm dobowy syntezy melatoniny na podstawie jej zawartości w ślinie. Okazało się, że ilość światła, z jaką stykali się uczestnicy testu w warunkach miejskich była w ciągu dnia znacznie mniejsza niż w warunkach naturalnych (<1000

lux w mieście vs ok. 4500 lux w naturze), ale wieczorem proporcje się odwracały. Bowiem w okresie między zachodem słońca a udaniem się na spoczynek, czyli w okresie największej wrażliwości ludzkiego zegara na światło opóźniająca fazę zasypiania, w warunkach naturalnych było to tylko 8 lux, wobec 21 lux w sypialni miejskiej. Po tygodniowej ekspozycji na naturalne światło synteza melatoniny rozpoczęła się ok. 2 godz. wcześniej niż w warunkach miejskich, a jej wyłączenie nastąpiło ponad 50 min przed porą obudzenia. Taka synchronizacja rytmu melatoniny z czasem słonecznym sprzyja wcześniejszej senności, podczas gdy sztuczne światło opóźnia wieczorną syntezę melatoniny, pobudzając jednocześnie aktywność mózgu, a to przyczynia się późniejszego chodzenia spać i gorszej jakości snu (WRIGHT i współaut. 2013).

Tygodniowe życie w warunkach terenowych nie zmieniło w istotny sposób rytmu dobowego syntezy melatoniny czy snu i czuwania, ale spowodowało większą spójność rejestrowanych parametrów (synchronizacja w obrębie grupy). Przesunięcie (przyspieszenie) fazy rytmu było bardziej widoczne u ochotników o chronotypie wieczornym („sowy”) niż u osób o typie porannym („skowronki”) sugerując, że to właśnie obecność sztucznego światła wieczorem powoduje, iż w warunkach życia miejskiego skłonność do późnego zasypiania zaczyna być cechą dominującą. Jest oczywistym, że ze względu na niewielką liczebność badanej grupy wnioskowanie o charakterze populacyjnym jest niemożliwe, ale uzyskane wyniki wyraźnie wskazują na rolę sztucznego oświetlenia w kształtowaniu rytmu dobowego ludzi.

Spośród efektów wywieranych przez światło na funkcje niezwiązane z widzeniem mamy zarówno skutki dobroczynne, takie jak pobudzanie czujności i świadomości, walka z depresją sezonową, synteza witaminy D z prekursorów czy leczenie niektórych chorób skóry, jak i niekorzystne zaburzenia snu – jeśli światło pojawi się w niewłaściwej porze doby. Naturalna selekcja wspierała funkcjonowanie zegara biologicznego człowieka skupiającego pobieranie energii i metabolizm oraz aktywność fizyczną i świadomość w jasnej porze doby oraz promujące sen i związaną z tym regenerację organizmu podczas ciemności nocnych (GANGWISH 2014).

Niewłaściwe „gospodarowanie” światłem i jego działanie na organizm człowieka nie

musi wynikać jedynie z wymuszonej ekspozycji na światło w wyniku pracy zmianowej czy konieczności przebywania w oświetlonych pomieszczeniach, np. w związku z dalekimi podróżami. Bardzo często narażamy się na niewłaściwe działanie światła przesiadując w nocy przed komputerem, telewizorem, tabletem, używając telefonu komórkowego z podświetlanym ekranem czy śpiąc przy zapalonym świetle. Jeden z takich przypadków, opisany w pracy WOOD i współaut. (2012), analizowałam bardziej szczegółowo poprzednio (SKWARŁO-SOŃTA 2014a). Tu zatem wspomnę jedynie, że korzystanie w nocy z tabletu emitującego niebieskie światło LED powoduje znaczne obniżenie poziomu melatoniny w ślinie, wskazując na desynchronizację zegara endogenego. A to niebieskie światło jest szczególnie „łapczywie” wychwytywane przez melanopsynowe komórki fotoreceptorowe siatkówki, zaadaptowane do rozpoznawania błękitu poranka, sygnalizującego koniec nocy i rozpoczęcie aktywności dziennej (STEVENS i ZHU 2015) i to rodzi problemy z zasypianiem.

Podobnie niewinne zostawianie światła na noc w sypialni może okazać się zagrożeniem dla regulacji metabolizmu, skutkującym rozwojem otyłości. Potwierdziła to analiza wyników badań ankietowych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii w latach 2003-2012 na ogromnej liczbie ponad 100 tysięcy kobiet między 16 a 103 rokiem życia (MCFADDEN i współaut. 2014). Wszystkie badane wskaźniki, stosowane do oceny stanu odżywienia, tj. BMI (ang. Body Mass Index), obwód w talii, stosunek obwodu talii do bioder czy talii do wzrostu, których wartości wskazywały na zwiększone prawdopodobieństwo otyłości, pozostawały w prostej proporcjonalności do ekspozycji na ALAN. Badania opierały się na wywiadach, w których ankietowane kobiety podawały swoje parametry, ale subiektywnie deklarowały stopień zaciemnienia sypialni (możliwość czytania, widoczność sprzętów itp.). Nawet po uwzględnieniu takich czynników zaburzających badane zależności, jak długość snu, aktywność fizyczna, używanie alkoholu czy palenie papierosów, korelacja była wysoce istotna statystycznie i w pełni potwierdziła wyniki doświadczeń prowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (FONKEN i współaut. 2013). Autorzy opracowania upatrują przyczyn takiej zależności w zaburzeniu, pod wpływem oświetlenia panującego w pomieszczeniu przeznaczonym do spania, syntezy melatoniny szyszynkowej, której

rytm dobowy jest zakłócany nawet przez słabe światło zastosowane podczas subiektywnej nocy. Innym powodem podatności na otyłość w tych warunkach może być niedobór snu, stwierdzany w doświadczeniach na zwierzętach i nielicznych badaniach ludzi, powodujący desynchronizację wewnętrzną zegarów, a także wprowadzający nienaturalne pory posiłków, sprzyjające zaburzeniom metabolizmu (MCFADDEN i współaut. 2014).

Podobne wyniki, oparte na publikacjach uwzględniających pomiary wskaźników biochemicznych osób eksponowanych na światło w nocy w różnych sytuacjach, podają autorzy najnowszej pracy przeglądowej, wiążącej zaburzenia zegara z zakłóconą regulacją metabolizmu (FONKEN i NELSON 2014). Praca zmianowa obejmująca pracę nocną wiąże się często z ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego, nadciśnienia, niewłaściwego poziomu lipidów w krwi, a najczęściej znajdujemy doniesienia o otyłości i cukrzycy typu II. Właściwa regulacja rytmów dobowych ma istotne znaczenie dla utrzymania homeostazy, łącznie z poziomem metabolizmu i przebiegiem procesów energetycznych, a coraz powszechniejsza otyłość nie wydaje się być prostym skutkiem zmienionego rozkładu pór posiłków. Dowodów na to dostarczają doświadczenia na zwierzętach wskazujące, że to desynchronizacja nadzorującego behavior zegara centralnego może prowadzić do otyłości zarówno u zwierząt doświadczalnych (gryzonie), jak i u ludzi (FROY 2007). Praca zmianowa niekoniecznie musi tu być czynnikiem decydującym, bowiem ok. 20% globalnie zatrudnionych osób pracuje w systemie zmianowym, natomiast w USA ponad 99% mieszkańców jest narażonych na ALAN. Coraz większa częstość występowania otyłości i zaburzeń metabolicznych nierzadko idzie w parze z niedoborami snu lub snem kiepskiej jakości (FONKEN i NELSON 2014). Co więcej, sytuacji metabolicznej badanych ochotników nie poprawia uzupełnienie niedoboru snu w porze niezgodnej z fazą ich rytmu dobowego (LEPROULT i współaut. 2014).

Człowiek przeznaczona na sen ok. 1/3 życia i jest to stan magazynowania energii i uzupełniania jej zasobów. Sen jest kontrolowany przez dwie składowe: zegarową, czyli okołodobową, i mechanizm homeostatyczny, związany ze wzrostem potrzeby snu w miarę jak postępuje okres aktywności. Czynniki behawioralne mogą przełamywać tę fizjologiczną kontrolę snu i czuwania, prowadząc do zmian w czasie trwania i jakości snu. Zarówno dane eksperymentalne, jak i badania przesiewowe potwierdzają związek pomiędzy niedoborami snu, niewłaściwą porą snu i kiepską jego jakością a insulinoopornością, zwiększonym ryzykiem otyłości i cukrzycą (REUTRAKUL i VAN CAUTER 2014).

Przyczynową rolę niedoboru snu w upośledzeniu metabolizmu glukozy opisano po raz pierwszy w 1999 r., kiedy w teście tolerancji glukozy wykazano, że ograniczenie snu do 4 godzin przez 5 kolejnych nocy spowodowało 24% spadek wrażliwości na insulinę i 30% obniżenie odpowiedzi insulinowej na dożylnie podanie glukozy. Niedobór snu zmniejsza wrażliwość na insulinę, której nie kompensuje zwiększona sekrecja insuliny, prowadząca do 40% spadku tolerancji glukozy. Badania epidemiologiczne (wieloletnie, obejmujące ponad 100 tys pacjentów) wykazały, że zależność między długością snu a ryzykiem cukrzycy jest U-kształtna: sen trwający  $\leq 6$  godz. w ciągu nocy zwiększa istotnie ryzyko wystąpienia cukrzycy, podobnie jak sen trwający  $> 8-9$  godz. (REUTRAKUL i VAN CAUTER 2014).

Ostatecznym argumentem na poparcie niekorzystnych skutków oddziaływania nocnego światła na organizm ludzki na poziomie populacji są dane pochodzące z obserwacji Amiszów starego obrządku, którzy nie korzystają ze zdobyczy cywilizacji w postaci elektryczności, TV, komputerów itp. Wśród ortodoksyjnych wyznawców tej religii otyłość występuje znacznie rzadziej niż u statystycznych mieszkańców USA, mniej też w tej grupie przypadków raka piersi i prostaty, czego nie można przypisać jedynie unikaniu rakotwórczego palenia tytoniu (FONKEN i NELSON 2014).

#### SZTUCZNE ŚWIATŁO W NOCY A CHOROBY NOWOTWOROWE

Niekorzystne skutki wszechobecnego ALAN stały się ostatnio coraz bardziej ewidentne i zaczęto je wiązać z występowaniem także chorób nowotworowych, co potwierdzają coraz liczniejsze badania epidemiolo-

giczne dotyczące zachorowań na raka piersi. Wzrasta też liczba dowodów sugerujących związek supresji nocnej syntezy melatoniny (w wyniku narażenia na ALAN) z podwyższonym ryzykiem raka, ale ciągle brak roz-

poznania specyficznych mechanizmów genetycznych wiążących te dwa zjawiska (SANCHEZ-BARCELO i współaut. 2005). Obecność światła w nocy zakłóca normalny rytm syntezy melatoniny, mającej, obok innych funkcji, działanie hamujące rozwój nowotworów. Całkowicie niewidome osoby, u których synteza melatoniny jest mniej podatna na zaburzenia wynikające z nienormalnej obecności światła (w nocy) znacznie rzadziej niż osoby widzące zapadają na raka piersi i prostaty. Działanie onkostatyczne melatoniny wykazywano w doświadczeniach wskazujących na modulowanie cyklu komórkowego przez wpływ na szlak p53/p21 oraz działanie anty-mitotyczne i antyoksydacyjne, dzięki jej wybitnym właściwościom zmiatania wolnych rodników (SANCHEZ-BARCELO i współaut. 2005).

Gromadzone są dowody na możliwe powiązanie mechanizmów epigenetycznych i ekspresji onkogenów. W przypadku raka piersi ma miejsce zwiększona ogólna hipometylacja onkogenów z jednoczesną lokalną hipermetylacją łańcucha CpG promotorów genów będących supresorami nowotworów. Biorąc pod uwagę, że indukowane przez ALAN modyfikacje epigenetyczne są odwracalne, a dla terapii pacjentów ogromne znaczenie ma wczesne wykrywanie rozwoju nowotworu, to istotne są poszukiwania nowych biomarkerów zaburzeń chronobiologicznych, mogących pomóc w zapobieganiu niebezpiecznym skutkom ALAN (HAIM i ZUBIDAT 2015).

W 2007 r. Międzynarodowa Agencja ds. Badań nad Rakiem IARC (ang. International Agency of the Research on Cancer), agenda WHO, zaliczyła zaburzenia rytmu dobowego do grupy 2A, jako „prawdopodobny czynnik kancerogeny”. Brano głównie pod uwagę zachorowalność na raka piersi kobiet pracujących w systemie nocnej pracy zmianowej, łącznie z personelem latającym na trasach transkontynentalnych. Pojawienie się sztucznego światła w nocy, najczęściej przypisywane nocnej pracy zmianowej lub podróżom na długich dystansach powoduje, że osoby poddane takim nienaturalnym warunkom usiłują wyrównać niedobór snu, czyli „odepścić” straconą noc w ciągu dnia, a więc w porze najmniej do tego stosownej ze względów metabolicznych. Dzieje się to wbrew pracy endogennego zegara kontrolującego uporządkowanie czasowe procesów w ciągu doby (STEVENS i ZHU 2015). Praca zmianowa powoduje zaburzenie funkcjonowania nie tylko centralnego zegara zlokalizowanego w

SCN, ale także bardzo licznych zegarów peryferycznych, występujących w większości narządów wewnętrznych (serce, płuca, wątroba, trzustka, żołądek, jelito cienkie, układ odpornościowy). Są one synchronizowane przez innych, niż światło, „dawców czasu”, z których najważniejszymi są pory posiłków, a także ich skład i ilość pokarmu. Nienaturalne pory posiłków powodują nie tylko desynchronizację zewnętrzną, czyli „rozejście się” pracy zegara z warunkami środowiskowymi, ale także desynchronizację wewnętrzną, czyli zaburzenia w sekwencji czasowej procesów metabolicznych i w efekcie homeostazy (FROY 2007).

O ile w odniesieniu do ryzyka raka piersi panuje powszechna zgoda na korelację pozytywną z pracą zmianową (zwłaszcza wśród pielęgniarek), to dla raka u mężczyzn, a szczególnie lokalizacji nowotworu, istnieje wiele czynników wprowadzających zakłócenie zależności statystycznych, np. pochodzenie i historia rodzinna, status socjo-ekonomiczny, wykształcenie, palenie papierosów, alkohol, dieta, rodzaj wykonywanej pracy zmianowej i czas jej trwania itd. Dlatego ciągle mało jest dowodów populacyjnych wskazujących wpływ zaburzeń zegara na fizjologię człowieka. Metaanaliza przeprowadzona na podstawie publikacji dostępnych do 2012 r. obejmowała występowanie raka prostaty, jako jedynej choroby, bądź w połączeniu z innymi nowotworami, w kontekście pory występowania ALAN, okresu snu, rotacyjnej pracy zmianowej oraz typu pracy wykonywanej przez strażaków, policjantów, kelnerów, pilotów linii lotniczych oraz pracowników służb bezpieczeństwa publicznego. Spośród 3 typów raka branych pod uwagę, jedynie dla raka prostaty wykazano wysoce istotną pozytywną korelację z ekspozycją na ALAN i zużyciem energii elektrycznej *per capita* (SIGURDARDOTTIR i współaut. 2012). Analizując dostępne dane stwierdzono, że istnieje także odwrotna zależność między czasem trwania snu a obniżonym poziomem melatoniny u pacjentów z rakiem prostaty, mimo że liczba opisanych przypadków jest stosunkowo niewielka (n=127), a ocena trwania snu opiera się na wyliczeniach subiektywnych. Krótki sen, określony jako <6 godz. w porównaniu do przeciętnego 7–8 godz., powodował nieistotnie zwiększone ryzyko raka prostaty, natomiast u badanych z wydłużonym czasem snu (≥9 godz.) wykazano istotne zmniejszenie tego ryzyka.

Niektóre wyniki są trudne do analizy porównawczej, bowiem pojęcie „pracy zmianowej” często jest kwalifikowane raczej na podstawie opisów stanowiska pracy niż rzeczywistego narażenia na takie warunki, a także czasu wykonywania takiej pracy. I chociaż istnieje wystarczająco przekonująca liczba danych z doświadczeń na zwierzętach, wskazująca na kancerogenne działanie ALAN, powodujące zaburzenia rytmu dobowego snu i syntezy melatoniny, to ciągle skąpe są zasoby dowodów w odniesieniu do ludzi. Najlepiej to opisują badania pilotów lotów długodystansowych, na podstawie których można zadeklarować zaburzenia pracy zegara endogennego jako czynnik zwiększający ryzyko raka prostaty.

Jak to już zostało powiedziane, prawie 20% wszystkich pracujących w skali światowej wykonuje pracę zmianową, obejmującą także pracę w nocy, stanowiącą zwiększone ryzyko zachorowania na pewnego typu nowotwory. Kolejnymi badaniami objęto 1095 pacjentów z rakiem prostaty i 1388 losowo wybranych mieszkańców Hiszpanii, poddanych również ankietom socjo-demograficznym zawierającym szczegółowe pytania odnośnie pracy zmianowej (rotacyjna *vs* stała, jej czasowy układ, częstość, trwanie) i innych aspektów stylu życia (PAPANTONIU i współaut. 2015). Analiza statystyczna pozwoliła ustalić istotne prawdopodobieństwo wystąpienia raka prostaty w zależności od czasu wykonywania pracy zmianowej: już po rocznej pracy na nocnych zmianach wzrasta ryzyko zachorowania w porównaniu z osobami dopiero podejmującymi taką pracę. Im dłużej trwało takie zatrudnienie ( $\geq 28$  lat), tym ryzyko zachorowania było większe, zwłaszcza w odniesieniu do raka prostaty, z dodatkowo zmniejszoną przeżywalnością. Ryzyko jest większe u osób o chronotypie wieczornym, ale u osób chronotypu porannego podwyższone ryzyko choroby występowało propor-

cjonalnie do wydłużania się okresu pracy na zmianach nocnych.

Chronotyp jest cechą indywidualną i określa skłonność (chęć) do aktywności w godzinach porannych lub wieczornych, i choć mało było takich badań, to wykazano pewien związek chronotypu z zachorowalnością na raka piersi kobiet pracujących trybie nocnych zmian. Co do raka prostaty prawie nic jeszcze nie wiadomo. W opisanych tu badaniach populacyjnych posłużono się hiszpańskim systemem zbierania danych z MCC Spain (ang. multicase control study), systemu kontroli zachorowań na 5 typów raka: piersi, jelita grubego, prostaty, żołądka i chłoniaka, z wykorzystaniem takich samych serii populacji kontrolnych dla wszystkich przypadków. Badania prowadzone w latach 2008-2013 miały na celu określenie czynników środowiskowych i genetycznych związanych z wymienionymi typami raka i objęły pacjentów w wieku 27-85 lat w 11 szpitalach 7 regionów Hiszpanii (PAPANTONIΟΥ i współaut. 2015).

Jak już tu wielokrotnie wspomiano, praca nocna może zwiększać ryzyko raka najprawdopodobniej przez supresję syntezy i uwalniania melatoniny. Przeprowadzone w Kanadzie (Montreal, Quebec) w latach 1979-1985 badania populacyjne objęły 3137 mężczyzn z rakiem w jednej z 11 lokalizacji w organizmie, w których uwzględniano historię wykonywanego zawodu, w tym godziny pracy, oraz 512 osób kontrolnych (PARENT i współaut. 2012). W porównaniu z badanymi, którzy nigdy nie pracowali w nocy, u pacjentów wykonujących pracę nocną, wysoką istotność prawdopodobieństwa wykazano dla raka płuc, jelita grubego, pęcherza, prostaty, odbytu, trzustki i chłoniaka. Niejednoznaczne lub brak istotności stwierdzono dla raka żołądka, nerek, przelyku i melanoma. Nie wykazano zwiększonego ryzyka przy wydłużonym czasie pracy nocnej (PARENT i współaut. 2012).

#### ZABURZENIA FUNKCJI ZEGARA A OPORNOŚĆ NA TERAPIĘ PRZECIWNOWOTWOROWĄ

Zadaniem tradycyjnej terapii onkologicznej jest osiągnięcie maksymalnej cytotoksyczności przy minimalnej oporności na dany lek; w tym działaniu dotychczas mniejszą uwagę zwracano na inne skutki w organizmie „gospodarza”. Leki przeciwnowotworowe działają zazwyczaj wybiórczo na komórki proliferujące lub na specyficzną fazę cyklu komórkowego, dlatego ich celem bywają nie tylko komórki nowotwo-

rowe, ale także aktywnie proliferujące normalne tkanki pacjenta. Dlatego proporcje między uszkodzonymi komórkami normalnymi a skutecznością niszczenia guza (tzw. indeks terapeutyczny) nie zawsze są korzystne dla pacjenta. Takim efektem powinna zapobiegać chronoterapia, zmierzająca nie tylko do poprawy skuteczności niszczenia nowotworu, ale także do polepszenia jakości życia chorego.

Podstawę chronoterapii onkologicznej stanowi podawanie leku w specyficznych porach doby, wykorzystujące brak synchronizacji rytmu dobowego proliferacji komórek i metabolizmu leku pomiędzy komórkami zdrowymi i nowotworowymi. Takie podejście powinno ograniczyć do minimum uszkodzenie tkanek gospodarza przy maksymalnej toksyczności wobec nowotworu. Skuteczność działania preparatu onkologicznego w organizmie pacjenta jest wypadkową jego absorpcji, dystrybucji, metabolizmu wewnątrzkomórkowego i usuwania, a każdy z tych procesów ma własny rytm dobowy *in vivo*. Niektóre z nich, np. przepływ krwi przez nowotwór, mogą się bardzo różnić od parametrów w zdrowych tkankach, zaś efekt cytotoksyczny preparatu będzie zależał od fazy cyklu komórkowego proliferującej tkanki, zarówno nowotworowej, jak i zdrowej (FU i LEE 2003).

Wzrastająca oporność na dotychczas skuteczną chemioterapię nowotworów, zwłaszcza pojawiająca się niewrażliwość raka piersi na doxorubicynę, zwróciła uwagę badaczy na zaburzenia zegara biologicznego przez ekspozycję na sztuczne światło w nocy oraz jego związek ze wzrostem częstości wielu chorób i obniżoną efektywnością leczenia (XIANG i współaut. 2015). Zaburzenie rytmów dobowych i supresja nocnej syntezy melatoniny

na skutek ekspozycji na słabe światło w nocy (dim light exposure at night; dLEN, 0,2 lux), co ma miejsce również podczas pracy zmianowej, jest kojarzone z istotnym wzrostem ryzyka wielu chorób, łącznie z rakiem piersi. Melatonina hamuje wzrost raka piersi za pośrednictwem różnych mechanizmów, także epigenetycznych (HAIM i ZUBIDAT 2015), hamuje również ekspresję lub aktywację różnych kinaz i czynników transkrypcyjnych, co prowadzi w efekcie do ograniczenia metabolizmu guza (XIANG i współaut. 2015). Komórki ludzkiego raka piersi wszczepione szczurom przetrzymywanym w LD 12:12, ale z dLEN zastosowanym w fazie ciemnej, hamującym istotnie syntezę endogennej melatoniny, miały znacznie skrócony okres latencji (czas od przeszczepu do rozpoczęcia rozwoju), zwiększony wzrost i tempo metabolizmu i były całkowicie odporne na terapię DOX. Jeśli jednak takim zwierzętom uzupełniono niedobory melatoniny, to wracała wrażliwość na DOX skutkując hamowaniem metabolizmu i rozwoju guza. Takie działania eksperymentalne dowodzą niekorzystnego wpływu dLEN na zegar endogeny, ze szczególnym wskazaniem na zaburzenie rytmu dobowego syntezy melatoniny prowadzące do całkowitej utraty wrażliwości guza na chemioterapię DOX.

#### PODSUMOWANIE

Przedstawiony przegląd piśmiennictwa zwraca uwagę na istotną rolę zegara biologicznego w kontroli czynności życiowych człowieka i utrzymaniu homeostazy, a także na czynniki zewnętrzne zakłócające prawidłową sekwencję procesów fizjologicznych. Najważniejszym z nich, bo wszechobecnym, jest skażenie światłem (zanieczyszczenie świetlne) rozumiane jako obecność sztucznego oświetlenia w niewłaściwych porach i ilościach. Zwraca uwagę szczególnie wrażliwość systemu fotorecepcyjnego człowieka na światło niebieskie, emitowane przez coraz więcej urządzeń stosowanych w życiu codziennym. Źródłem skażenia światłem są zatem nie tylko czynniki zewnętrzne, związane z roz-

wojem cywilizacji (nocna praca zmianowa czy podróże transkontynentalne), ale także sposób życia poszczególnych osób. Badania przesiewowe prowadzone na dużych grupach ludzi o różnych zawodach i stylu życia potwierdzają statystyczną istotność wyników doświadczeń na zwierzętach w odniesieniu do groźnych skutków działania światła w nocy.

Skutki szkodliwego dla człowieka działania światła w nocy dotyczą najbardziej podstawowych mechanizmów molekularnych, których zaburzenia muszą prowadzić do coraz powszechniejszego występowania chorób cywilizacyjnych.



## LITERATURA

- BALSALOBRE A., 2002. *Clock genes in mammalian peripheral tissue*. Cell Tiss. Res. 309, 193–199.
- BELL-PEDERSEN D., CASSONE V. M., EARNEST D. J., GOLDEN S. S., HARDIN P. E., THOMAS T. L., ZORAN M. J., 2005. *Circadian rhythms from multiple oscillators: lesson from diverse organisms*. Nat. Rev. Genet. 6, 544–556.
- BERSON D. M., DUNN F. A., TAKAO M., 2002. *Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock*. Science 295, 1070–1073.
- BĘBAS P., 2010. *O złożoności zegara biologicznego owadów, czyli jak narządy odmierzają czas*. Kosmos 59, 497–511.
- FONKEN L. K., NELSON R. J., 2014. *The effect of light at night on circadian clocks and metabolism*. Endocrine Rev. 35, 648–670.
- FONKEN L. K., AUBRECHT T. G., MELENDEZ-FERNANDEZ O. H., WEIL Z. M., NELSON R. J., 2013. *Dim light at night disrupts molecular circadian rhythms and increases body weight*. J. Biol. Rhyth. 28, 262–271.
- FROY O., 2007. *The relationships between nutrition and circadian rhythms in mammals*. Frontiers Neuroendocrinol. 28, 61–71.
- FU L., LEE C. C., 2003. *The circadian clock: pacemaker and tumor suppressor*. Nat. Rev. Cancer 3, 350–361.
- GANGWISCH J. E., 2014. *Invited commentary: Night-time light exposure as a risk factor for obesity through disruption of circadian and circannual rhythms*. Am. J. Epidemiol. 180, 251–253.
- HAIM A., ZUBIDAT A. E., 2015. *Artificial light at night: melatonin as a mediator between the environment and epigenome*. Phil. Trans R Soc. B 370, dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0121
- HASTINGS M. H., REDDY A. B., MAYWOOD E. S., 2003. *A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease*. Nat. Rev. Neurosci. 4, 649–661.
- HUNT T., SASSONE-CORSI P., 2007. *Riding tandem: Circadian clocks and the cell cycle*. Cell 129, 461–464.
- KRZEPTOWSKI W. D., 2012. *Molekularne mechanizmy zegara okołodobowego, czyli jak organizmy mierzą czas*. Kosmos 61, 305–318
- KUDO T., HORIKAWA K., SHIBATA S., 2007. *Circadian rhythms in the SCN and peripheral clock disorders: the circadian clock and hyperlipidemia*. J. Pharmacol. Sci. 103, 139–143.
- LEPROULT R., HOLMBAK U., VAN CAUTER E., 2014. *Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss*. Diabetes 63, 1860–1869.
- MCFADDEN E., JONES M. E., SCHOEMAKER M. J., ASHWORTH A., SWERDLOW A. J., 2014. *The relationship between obesity and exposure to light at night: cross-sectional analyses of over 100,000 women in the breakthrough generation study*. Am. J. Epidemiol. 180, 245–250.
- PAPANTONIOU K., CASTANO-VINYALS G., ESPINOSA A., ARAGONES N., PEREZ-GOMEZ B., BURGOS J., GOMEZ-ACEBO I., LLORCA J., JIMENEZ-MOLEON J. J., ARREDONDO F., TARDON A., POLLAN M., KOGEVINAS M., 2015. *Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study*. Int. J. Cancer 137, 1147–1157.
- PARENT M.-E., EL-ZEIN M., ROUSSEAU M.-C., PINTOS J., SIEMIATYCKI J., 2012. *Night work and the risk of cancer among men*. Am. J. Epidemiol. 176, 751–759.
- REUTRAKUL A., VAN CAUTER E., 2014. *Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes*. Ann. NY Acad. Sci. 1311, 151–173.
- SANCHEZ-BARCELO E. J., COS S., MEDIAVILLA D., MARTINEZ-CAMPA C., GONZALEZ A., ALONSO-GONZALEZ C., 2005. *Melatonin-estrogen interactions in breast cancer*. J. Pineal Res. 38, 217–222.
- SIGURDARDOTTIR L. G., VALDIMARSDOTTIR U. A., FALL K., RIDER J. R., LOCKLEY S. W., SCHEMHAMMER E., MUCCI L. A., 2012. *Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies*. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 21, 1002–1011.
- SKWARŁO-SOŃTA K., 2014a. *Funkcjonowanie zegara biologicznego człowieka w warunkach skażenia światłem*. Prace Studia Geograficzne 53, 129–144.
- SKWARŁO-SOŃTA K., 2014b. *Melatonina: hormon snu czy hormon ciemności?* Kosmos 63, 223–231.
- SKWARŁO-SOŃTA K., MAJEWSKI P. M., 2010. *Melatonina, wielofunkcyjna cząsteczka sygnałowa w organizmie ssaka: miejsca biosyntezy, funkcje, mechanizmy działania*. Folia Med. Lodziensia 37, 1–41.
- STEVENS R. G., ZHU Y., 2015. *Electric light, particularly at night, disrupts human circadian rhythmicity: is that a problem?* Phil. Trans R Soc. B, 370, doi.org/10.1098/rstb.2014.0120.
- STEVENS R. G., BLASK D. E., BRAINARD G. C., HANSEN J., LOCKLEY S. W., PROVENCIO I., REA M. S., REINLIB L., 2007. *Meeting report: The role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases*. Environ. Health Perspect. 115, 1357–1362.
- WOOD B., REA M. S., PLITNICK B., FIGUEIRO M. G., 2012. *Light level and duration of exposure determine the impact of self-luminous tablets on melatonin suppression*. Appl. Ergonom., http://dx.doi.org/10.1016/j.apergo.2012.07.008.
- WRIGHT JR. K. P., MCHILL A. W., BIRKS B. R., GRIFFIN B. R., RUSTERHOLZ T., CHINOY E. D., 2013. *Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle*. Curr. Biol. 23, 1554–1558.
- XIANG S., DAUCHY R. T., HAUCH A., MAO L., YUAN L., WREN M. A., BELANCIO V. P., MONDAL D., FRASCH T., BLASK D. E., HILL S. M., 2015. *Doxorubicin resistance in breast cancer is driven by light at night-induced disruption of the circadian melatonin signal*. J. Pineal Res. 59, 60–69.

KRYSTYNA SKWARŁO-SOŃTA

*Zakład Fizjologii Zwierząt*

*Instytut Zoologii*

*Wydział Biologii*

*Uniwersytet Warszawski*

*Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa*

## SKAŻENIE ŚWIATŁEM: CO DZIŚ WIEMY O JEGO WPŁYWIE NA FUNKCJONOWANIE ORGANIZMU CZŁOWIEKA?

### Streszczenie

Funkcjonowanie organizmu człowieka i pozostałych mieszkańców Ziemi dostosowuje się do cyklicznych zmian środowiska, czyli naturalnych okresów światła i ciemności (dzień i noc) następujących po sobie z niezmienną regularnością i zawsze zamykających się w 24 godzinach doby. Rytmiczny przebieg procesów fizjologicznych generuje endogenne mechanizmy molekularne, tzw. zegar biologiczny, wymagający stałej synchronizacji ze zmieniającymi się warunkami zewnętrznymi. Najważniejszym sygnałem środowiskowym, tzw. dawcą czasu, jest światło odbierane przez specjalne receptory melanopsynowe siatkówki, skąd informacja jest kierowana do głównego (centralnego) zegara mieszczącego się u ssaków w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (SCN). Zegar SCN kontroluje procesy fizjologiczne i zachowanie, przekazuje też informację do szyszynki, produkującej i uwalniającej do krwi melatoninę, która jako hormon ciemności odpowiednio modyfikuje funkcjonowanie narządów docelowych. Zakłócenie naturalnych cykli światła i ciemności zarówno desynchronizuje pracę zegara, jak i zaburza naturalny rytm syntezy melatoniny, w istotny sposób wpływając na funkcje całego organizmu. Coraz powszechniejsze skażenie światłem, czyli jego obecność w niewłaściwym czasie i ilości, wydaje się wiązać z ogromnym wzrostem zachorowań na tzw. choroby cywilizacyjne oraz z postępującą opornością na tradycyjne środki terapeutyczne. W artykule są omówione niektóre aspekty tego wpływu na ludzi na podstawie dostępnych badań populacyjnych.

KRYSTYNA SKWARŁO-SOŃTA

*Department of Animal Physiology*

*Institute of Zoology*

*Faculty of Biology*

*University of Warsaw*

*Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa*

## LIGHT POLLUTION – WHAT DO WE KNOW ABOUT ITS EFFECT ON HUMAN PHYSIOLOGY?

### Summary

Diurnal rhythms and seasonal cycles operating in humans and other living organisms adjust their function to the sequence day/night, and allow to anticipate the next day sunrise. Generated by the endogenous molecular mechanism (i.e. biological clock), diurnal rhythms are synchronized with the actual external conditions by the environmental cues, with light being the most potent of them. Coordinating effect of light is exerted through the non-visual pathway starting in the melanopsin containing receptors of the retina and going to the master clock. Located in mammals in the suprachiasmatic nucleus (SCN), master clock controls majority of downstream physiological processes and behavior. Information on the daily light cycle is sent also to the pineal gland, producing and releasing its main hormone melatonin as a biochemical substrate of darkness, perceived by the effector organs. Interruption of the natural circadian light-dark cycle desynchronizes functioning of the master clock and disrupts the normal melatonin rhythm, leading to the serious pathophysiological consequences. Increasing prevalence of the inappropriate presence of light, i.e. light pollution, adversely affects human physiology, and seems to be responsible for an important increase in several civilization-related illness and, even more dangerous, increased resistance to the conventional treatments. Present article discusses some aspects of the effect of light pollution based on the population studies.