



Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Center za funkcijsko genomiko in bio-čipe
Inštitut za biokemijo

Vpliv svetlobe na biološki ritem in zdravje človeka

Prof. Dr. Damjana Rozman



Biološki ritmi

Biološki ritmi so prisotni v večini živih organizmov ter jim zagotavljajo prilagajanja na vedno spreminjajoče okolje.

Spremembe v okolju:

- cikel svetlobe in teme
- spreminjanje temperature
- dostopnost hrane
- itd.

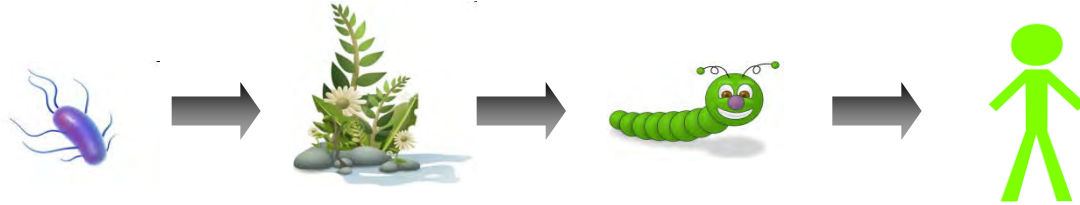
Biološki ritmi so zelo podobni ciklom narave:

- menstrualni cikel sledi ciklu lune
- ritem spanja, budnosti
- nihanje telesne temperature
- izločanje hormonov
- srčni utrip in peristaltika
- itd.



Cirkadiani ritem je biološki ritem s periodo približno 24 ur

Cirkadiani ritem – cikel fizioloških procesov vseh živih bitij.



Cirkadiani” izhaja iz “circa diem” – približno en dan.

Je eden od notranjih ritmov organizma, ki ga zunanji dražljaji, tako imenovani sledilci časa (zeitgebers), sinhronizirajo z okoljem. Eden od sledilcev časa je svetloba.



Cirkadiani ritem lahko opišemo na anatomske in na molekularni ravni.

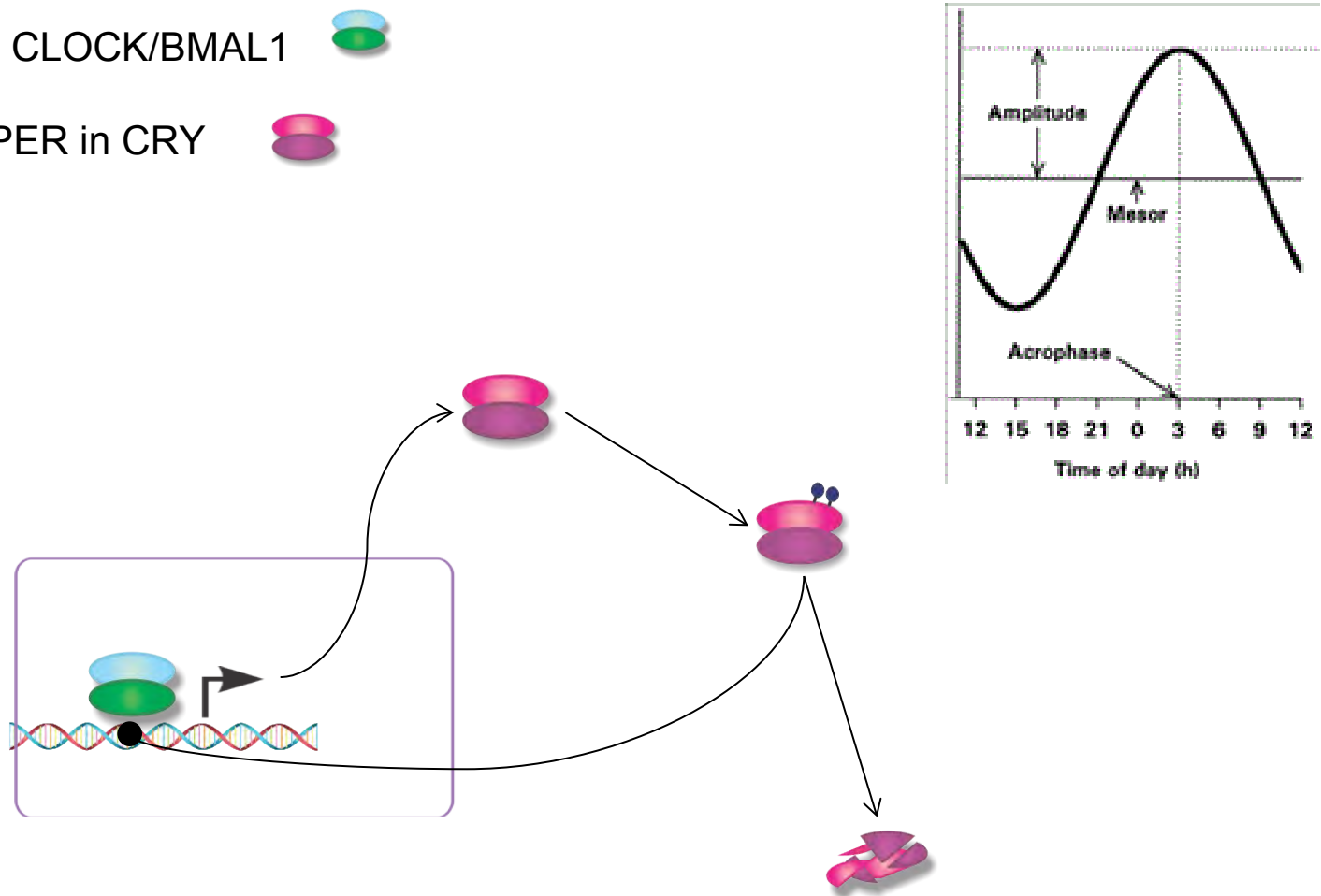




Cirkadiana ura – na molekularni ravni enak mehanizem

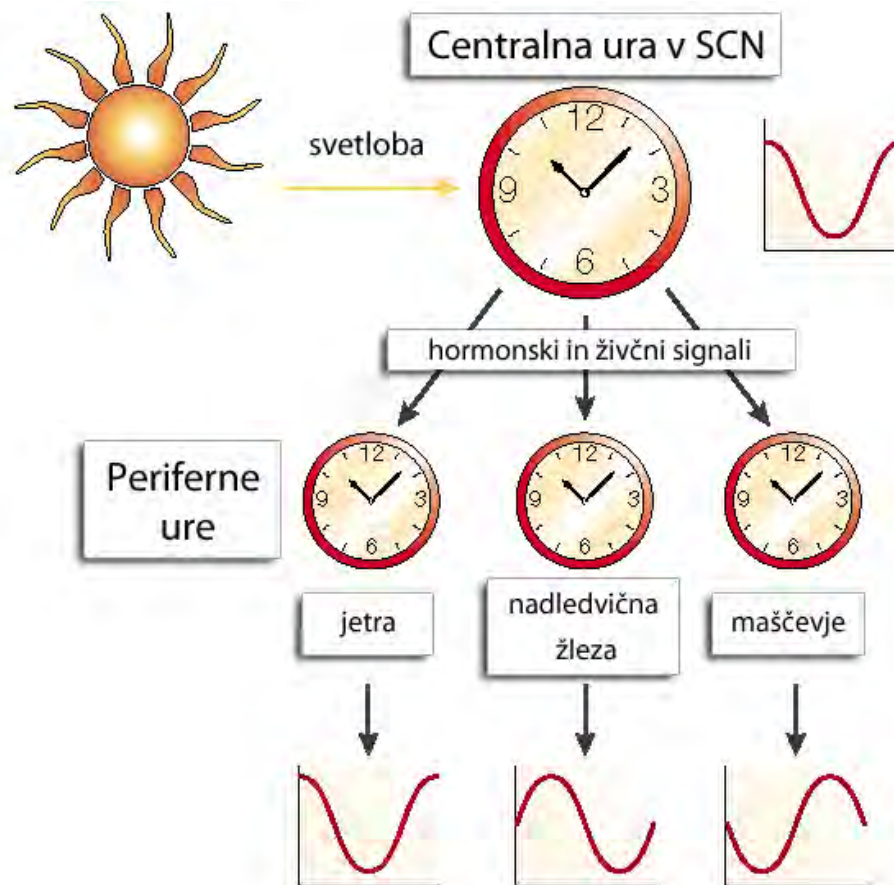
Oscilacije s periodo približno 24 ur nastanejo zaradi prepleta aktivatorjev in zaviralcev ter njihovih transkripcijsko-translacijskih povratnih zank.

- Aktivatorja CLOCK/BMAL1 
- Zaviralca PER in CRY 

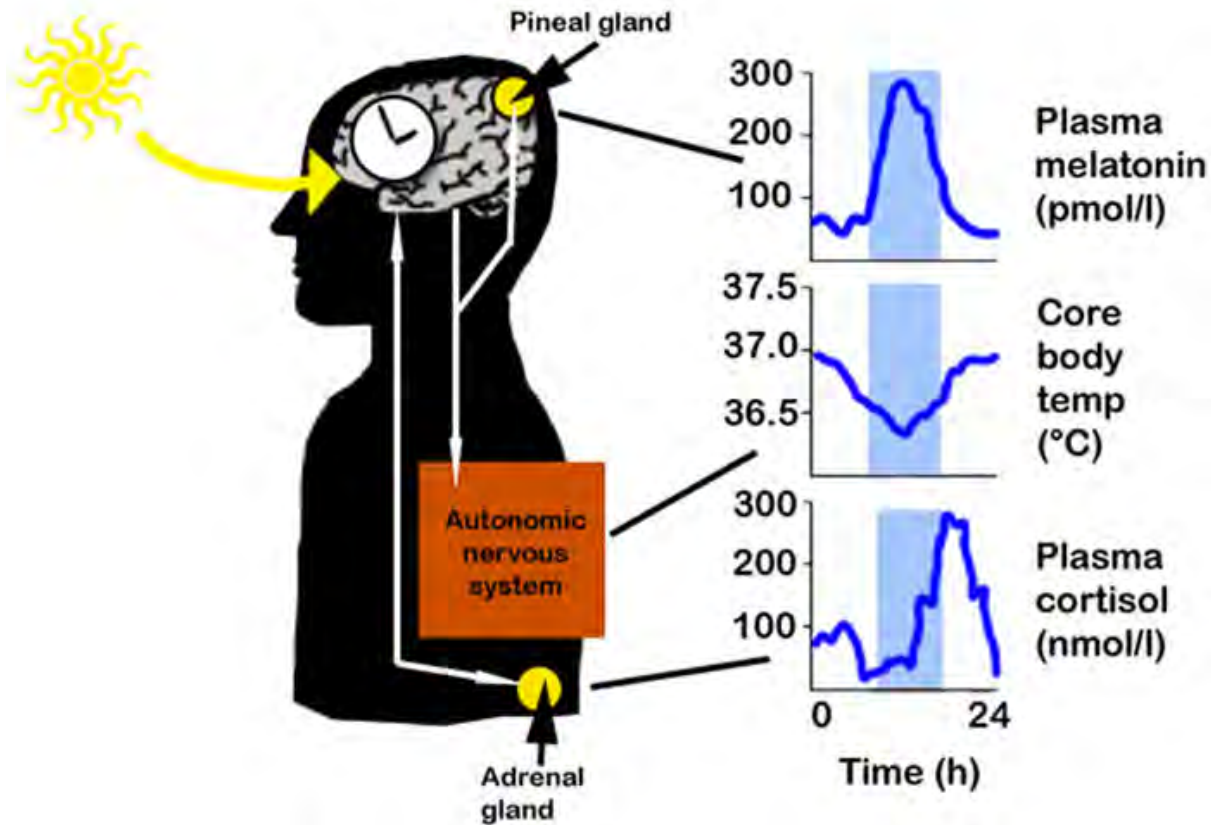


Cirkadiana ura – anatomski nivo je hierarhičen

- centralni ritmovnik – suprahiazmatično jedro (SCN) v možganih
- periferni ritmovniki – tkiva
- sinhronizacija



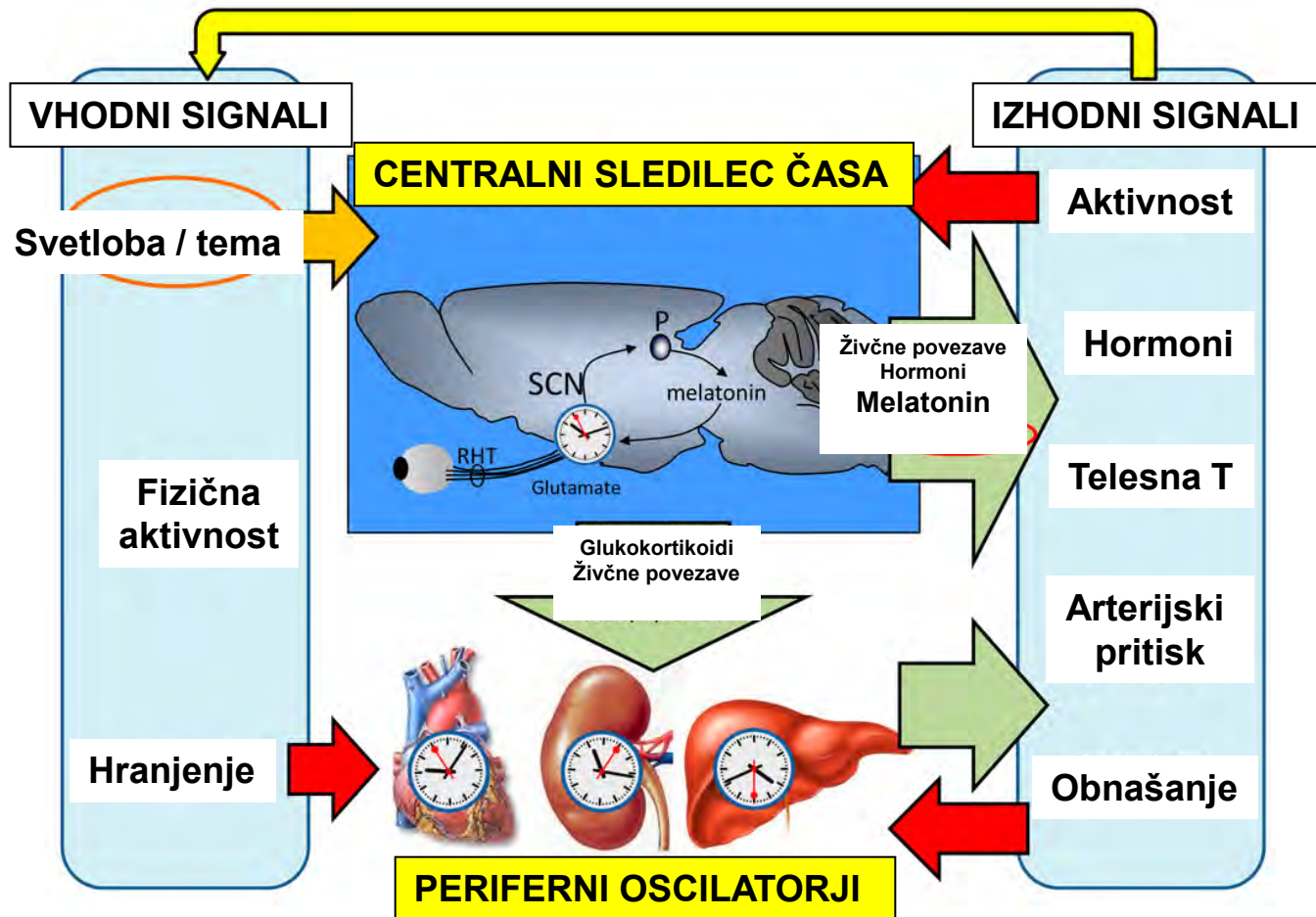
Veliko procesov v telesu kaže cirkadiani ritem



A.J. Hesse, G.E. Duffield

adapted from Hastings, M. BMJ 1998;317:1704-1707

Organizem je ves čas podvržen signalom iz okolja, na katere se prilagaja in se nanje odziva



Cirkadiano obnašanje zdravega organizma je podobno usklajenemu orkestru z dirigentom



Suprakiazmatično jedro (centralni oscilator, centralna biološka ura) je dirigent orkestra perifernih bioloških ur.

Bolezen nastopi, ko je orkester naših organov predolgo časa neuskklajen.

Motnje cirkadianega ritma in bolezni



??
?
?
?

?



?

?

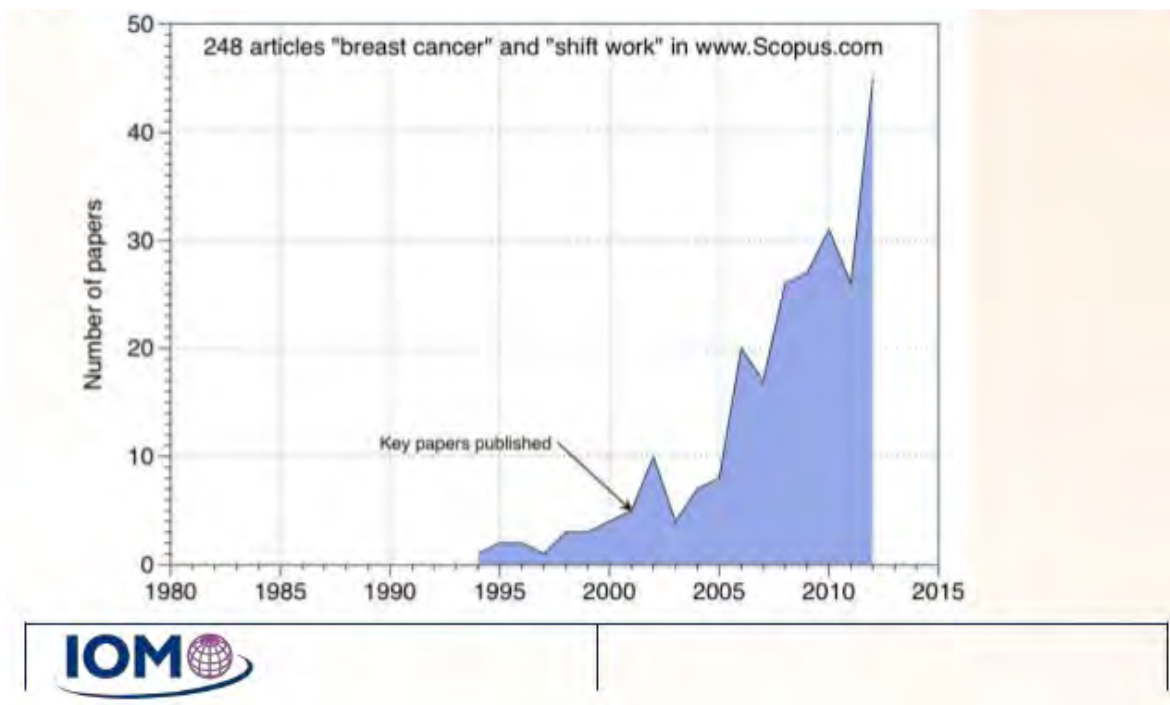
Pri nočnem (večizmenskem) delu je organizem izpostavljen ne-naravnemu ritmu svetlobe in teme ter hranjenja



**Night Shifts
increase Cancer
Risk, says WHO**

Dolgoletno večizmensko delo je po merilih WHO razporejeno v kategorijo potencialnih spodbujevalcev nastanka raka. Razporejeno je le eno stopnjo nižje kot izpostavljenost azbestu in kajenje (2007).

V literaturi naraščajo podatki, ki večizmensko delo povezujejo z različnimi vrstami raka



Poklicno tveganje za razvoj raka: večizmensko delo je drugi rizični dejavnik

Imperial College
London

Shift Work (Night work)

- Breast cancer: AF 4.6%, approx. 555 deaths and 2000 cancer registrations; contributes 14.3% of total current occupational cancer burden
- Risk estimates from published literature (adjusted for non-occupational factors): vary from 1.04 - 4.00
- About 33% of shift work in Britain involves night work
- About 2 million women work shifts in any one year
- Evidence of dose response with duration of night work

Duration	Relative Risk	Proportion 'exposed'
<5 years:	0.95	30%
5-14 years:	1.29	40%
15+ years:	2.21	30%

Dejavniki poklicne pojavnosti raka v Veliki Britaniji (2004) – 8000 primerov letno, 5 % vseh rakov

1. Azbest (4200 primerov raka)
2. **Večizmensko delo (1960 primerov raka dojk pri ženskah)**
3. Mineralna olja v kovinski in tiskarski industriji (1700 primerov raka mehurja, pljuč in kože)
4. Pretirano sončenje (1500 primerov raka kože)
5. Izpostavljenost silikatom (800 primerov)

Je rak dojke poklicna bolezen žensk?

Teorija, da kroničnje motnje in rušenje cirkadianega ritma povečajo tveganje razvoj raka, je relativno nova.

Eksperimentalna dognanja ta tveganja potrjujejo, vendar pa nobena epidemiološka študija do sedaj ni dokončno opisala dejavnikov tveganja, prav tako jih nobena študija ni dokončno ovrгла!

V letu 2008 je na Danskem 38 žensk z rakom dojk, ki so bile podvržene dolgoletnemu izmenskemu delu, dobilo uradno potrdilo, da gre za bolezen zaradi poklicne izpostavljenosti. Zato so prejele finančno kompenzacijo. Velika Britanija je takrat povezavo zanikala.

Danskemu primeru ni sledila do sedaj še nobena država v Evropi ali svetu.

V Nemčiji zakon o poklicnih boleznih zahteva specifične znanstvene dokaze za “splošno sprejemljivost” in novo kategorijo poklicne bolezni. Tega izmensko delo še ne izpolnjuje.

Na sedanji stopnji znanja in dokazov se tako priporoča, da se izmensko delo planira skrbno, da se rizične poklicne skupine izobrazi o možnih tveganjih ter da se poskuša omejiti trajanje večizmenskega dela. Tveganja se povečajo po več kot 15 letih izmenskega dela.

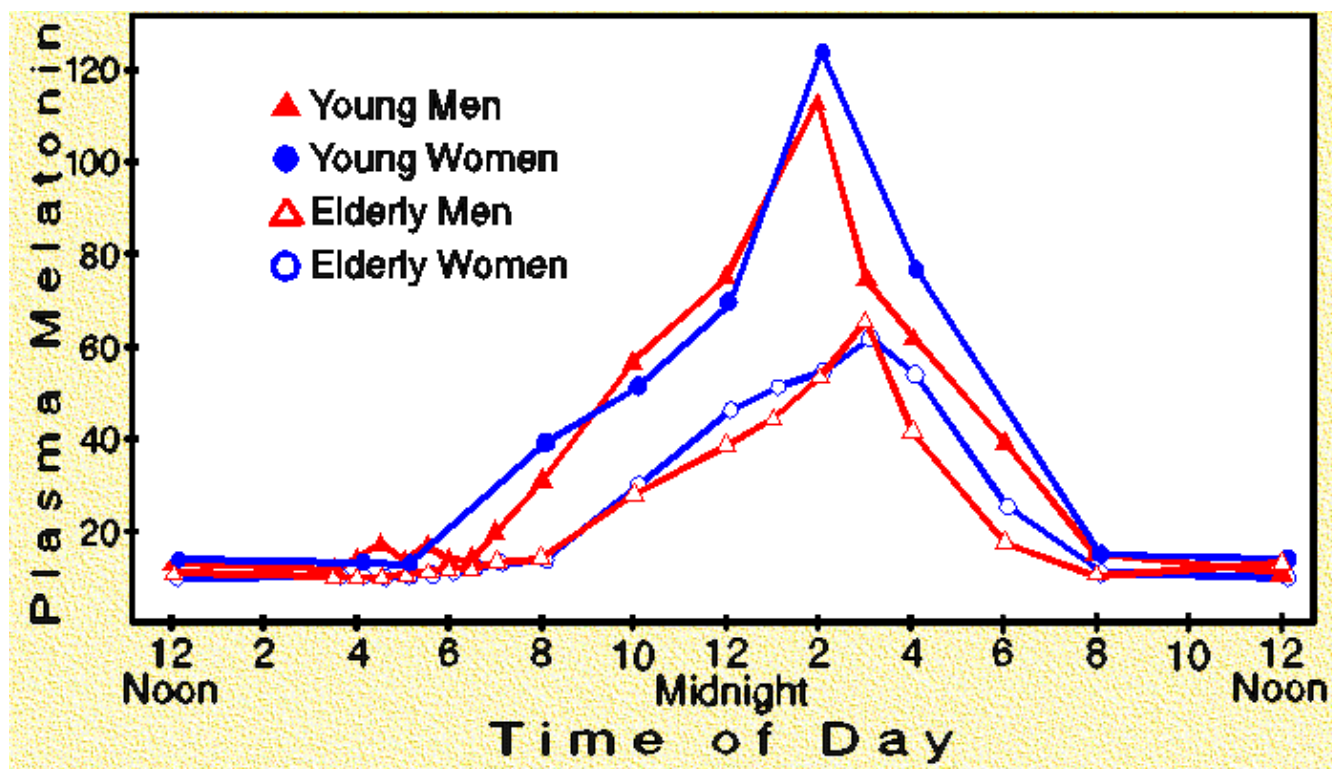
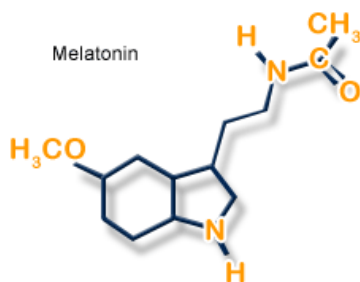


Izmensko delo poveča tveganje za razvoj raka na prostati in nekaterih drugih rakov pri moških

Moški, ki dolgotrajno delajo v izmenskem urniku, imajo 3-krat povečano tveganje za raka prostate in 2-krat povečano tveganje za raka prebavil, povečano pa je tudi tveganje za raka pljuč in mehurja.

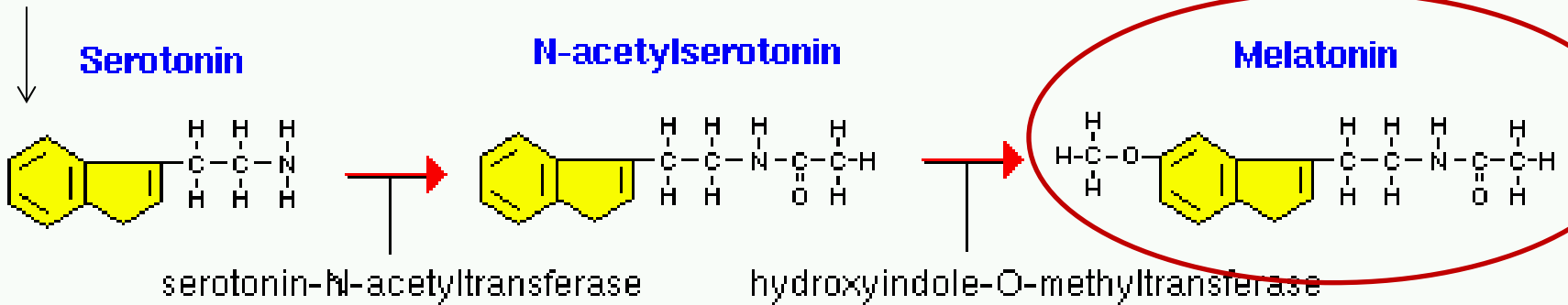


Eden od vzrokov za bolezn, povezane z izmenskimi delom, je lahko sproščanje melatonina ob nepravem času



Melatonin (hormon spanja) se tvori se v žlezi češariki

Triptofan

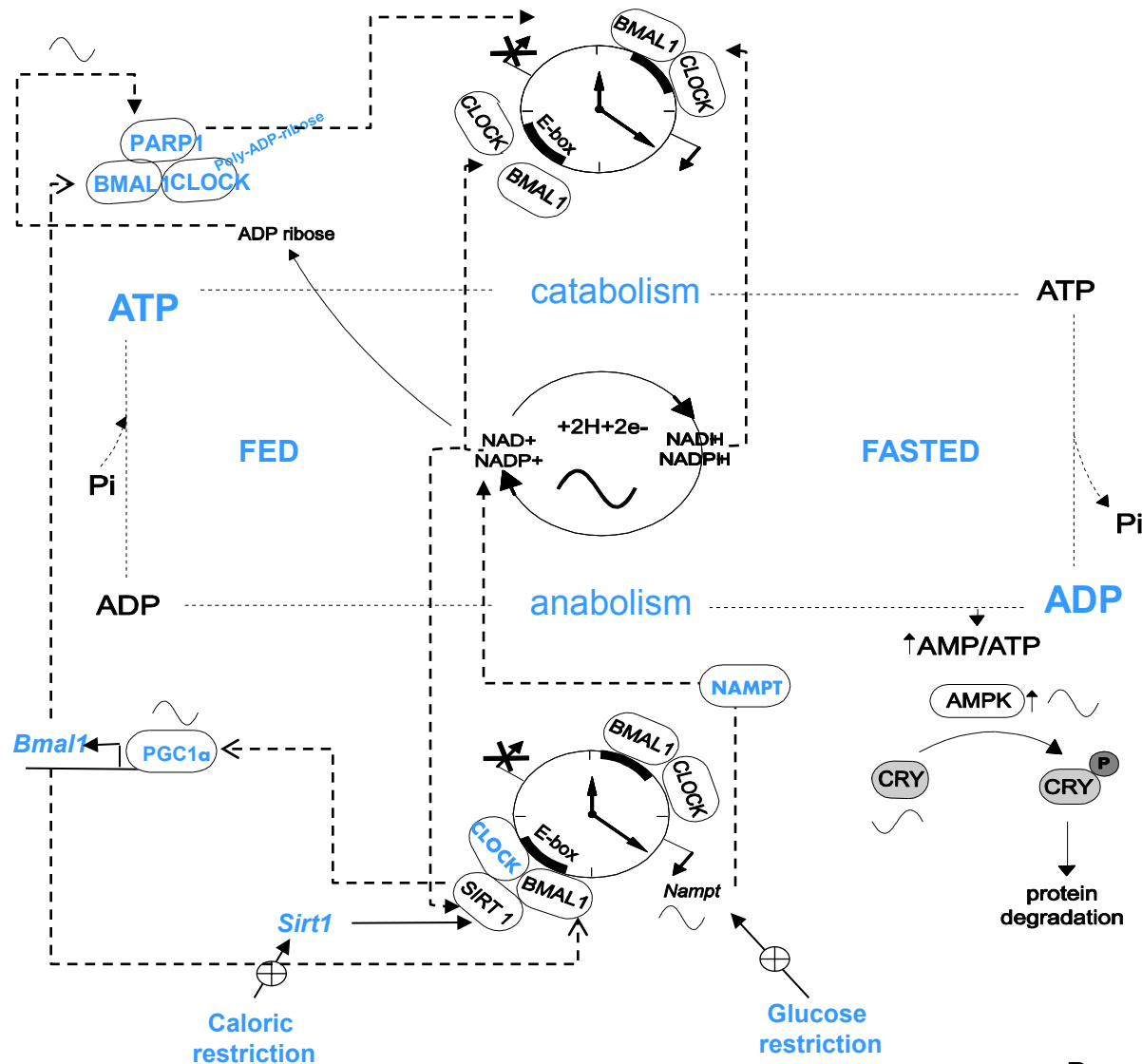


Nastane iz aminokislina triptofana , vmesni produkt je še živčni prenašalec serotonin.

Če se melatonin sproža daljše obdobje ob napačnem času (npr. kronični jet-lag letalskega osebja, večizmensko delo v medicinski stroki , itd), lahko prispeva k hormonsko odvisnim vrstam raka in metaboličnim boleznim.

Mehanizmi še niso pojasnjeni.

Poleg ritma svetlobe je pomemben tudi ritem prehrane – dejavniki tveganja so prepleteni



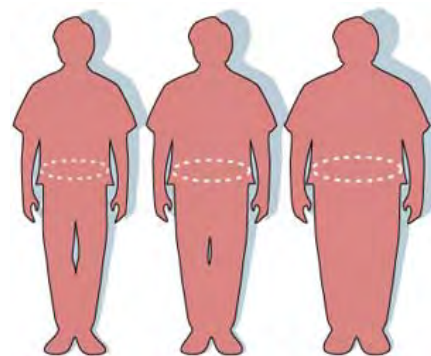
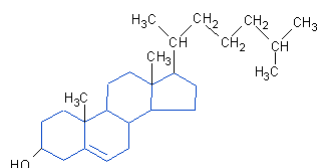
Izmensko delo je dejavnik tveganja za povečanje ravni krvnega holesterola

14-letna prospektivna študija na Japonskem (n=4079 ljudi z delom podnevi in n=2807 z izmenskimi delom), z rednimi zdravniškimi pregledi med 1991 and 2005, zaposlenih v Japonski industriji jekla.

Opazeno je bilo 20% - 45% porast serumskega holesterola v primerjavi z začetkom opazovanja.

Statistično značilno večji porast ravni holesterola je bilo zaznati pri delavcih z izmenskimi delom.

Iz tega avtorji zaključujejo, da izmensko delo neugodno vpliva na presnovo lipidov.

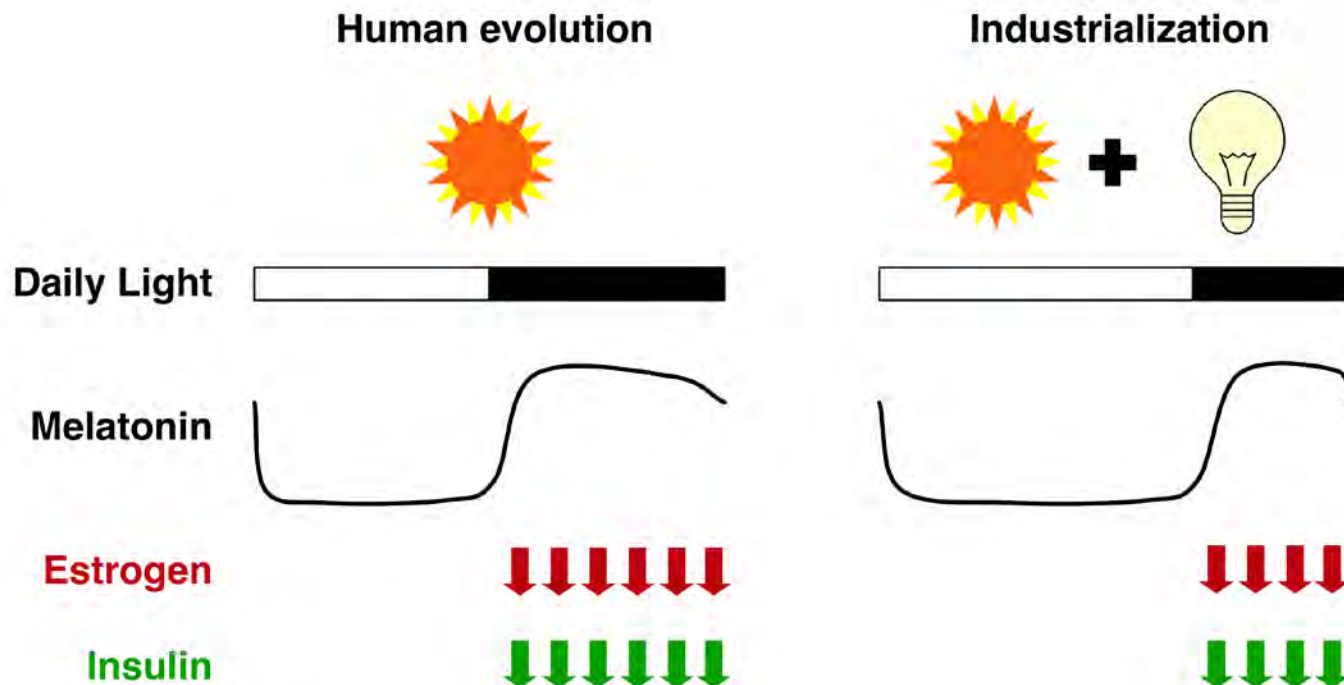


Motnje biološke ure so povezane s pridobivanjem telesne teže

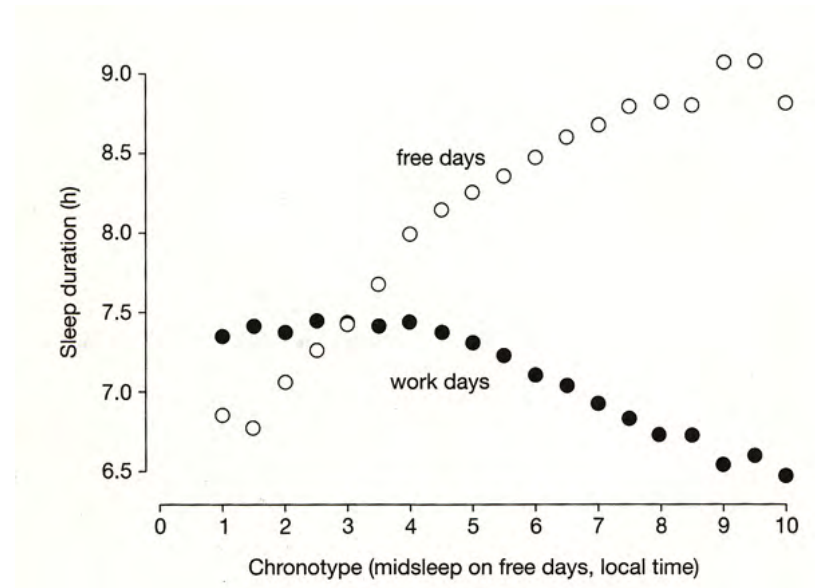
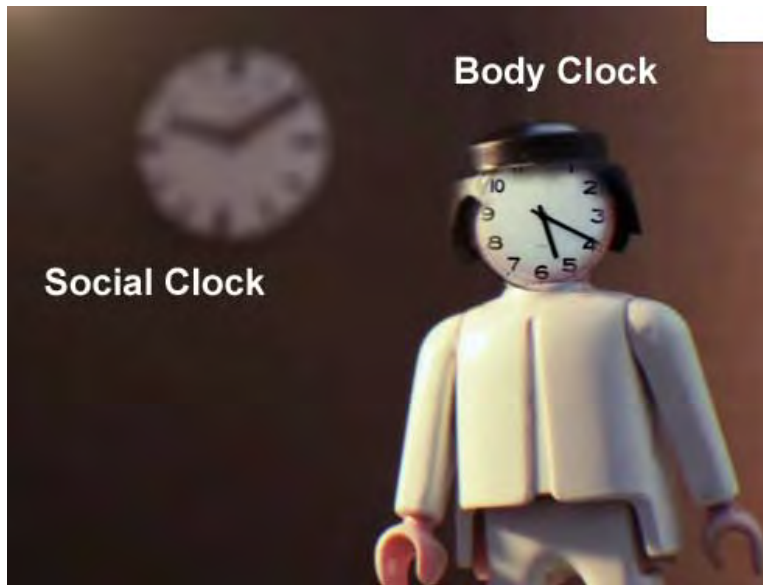
Zanimivost.....1h manj spanja na dan v populaciji sovpada s povečanjem debelosti in odpornosti na inzulin....

Genetske napake v receptorju za hormon melatonin lahko povzročijo motnje v presnovi glukoze.

Nat Genet. 2009 Jan

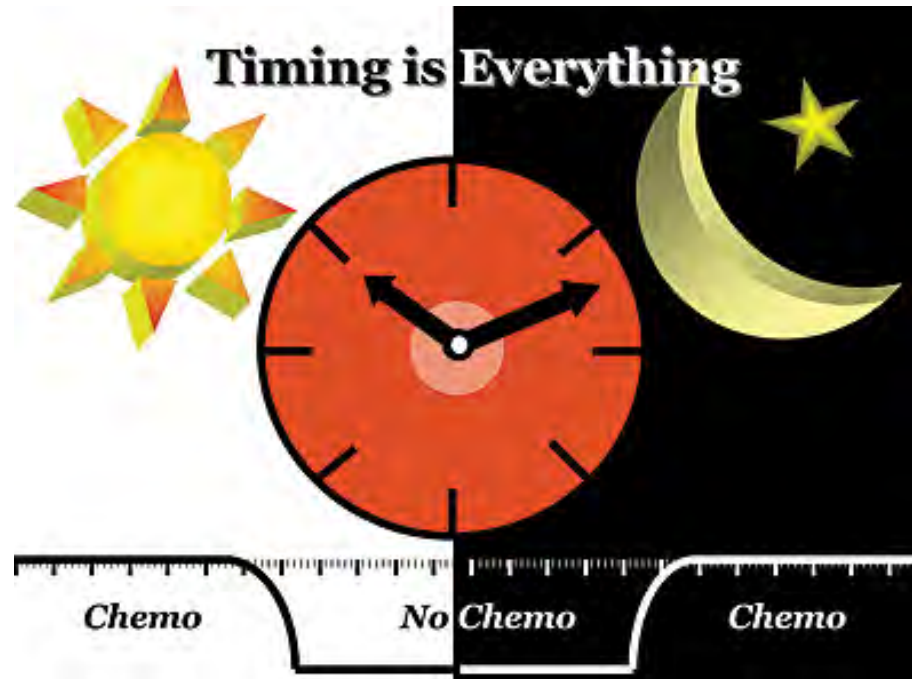


Obstaja tudi Socialni jet-lag (!!)



Kronični in socialni jet-lag lahko preprečimo (omilimo) s spremembno režima hranjenja.

Uporabnost izsledkov o biološki uri: Od kronobiologije h kronoterapiji



Pri nekaterih vrstah raka je kjuč do uspešne kemoterapije lahko tudi čas doziranja.

Metastatski rak debelega črevesa: pri ženskah je bila uspešnejša kontinuirna kemoterapja, pri moških pa kronoterapija.

Čas doziranja zdravil je pomemben za uspešno terapijo številnih boleznih

B O L E Z E N	Pojav simptomov	zdravilo	Optimalni čas za učinek zdravila
Kardiovaskularne bolezni (angina pectoris, akutni miokardialni infarkt)	Zgodaj zjutraj	Nitroglicerinski obliži z dolgotrajnim sproščanjem	Zvečer
Razjeda želodca	Nočno sproščanje kisline	Agonisti H ₂	Zvečer – ena doza dnevno
Razjeda želodca		Agonisti protonske črpalke	Zjutraj
Hipertenzija	Povečanje pritiska podnevi	β agonisti	Zvečer
Nočna astma	Zjutraj	Teofilin	Zvečer
Nočna astma		β ₂ -agonisti	Zvečer – podaljšano sproščanje
Hiperlipidemija		Inhibitorji HMG-CoA reduktaze	Zvečer
Rak		5 Fluorouracil	Programirana infuzija z max. infuzije zjutraj
Krvni strdki	Zgodaj zjutraj	Zdravila proti strjevanju krvi	Zjutraj
Revmatoidni artritis	Zgodaj zjutraj	Glukokortikoidi	Zvečer

ZAKLJUČKI

Motnje cirkadianega ritma vplivajo na pojav bolezni pri človeku.

Dejavnik motenj ni le ritem svetlobe, temveč tudi ritem hranjenja. Oba dejavnika sta medsebojno povezana, kar otežuje raziskave mehanizmov.

Melatonin je posrednik med ritmom svetlobe in ritmom presnove, zato ima lahko pozitivno vlogo pri preprečevanju določenih obolenj, povezanih z motnjami cirkadianega ritma.

Dolgoletno nočno delo (večizmensko delo) je po kriterijih WHO faktor tveganja za razvoj raka na dojki in raka na prostati.

Večizmensko delo negativno vpliva na presnovo glukoze in lipidov in je lahko povezano z nekaterimi oblikami presnovnih obolenj.

Tudi socialni jet-lag ima negativne posledice na metabolizem.

