

La luz en el sistema circadiano

M^a Ángeles Bonmatí y Raquel Argüelles

Laboratorio de Cronobiología, Cronolab. Facultad de Biología, Universidad de Murcia; IMIB-Arrixaca, Murcia

mbc11365@um.es, raquel.arguelles@um.es

INTRODUCCIÓN

La luz se define como “la radiación electromagnética comprendida entre los dos extremos del espectro visible”. Los seres humanos podemos percibir dicha radiación en el intervalo que abarca desde los 400 a los 750 nm.

Esta radiación es necesaria para poder ver todo aquello que nos rodea. Así, la luz incide sobre los objetos, reflejándose una parte de ella, que es la que percibimos mediante nuestros ojos. Sin embargo, como se ha mencionado en la introducción de este número, la luz, más allá de su función visual, tiene una función de sincronización del sistema circadiano. Como hemos visto, el reloj circadiano funcionaría como un reloj de cuerda al que habría que poner en hora cada día, siendo el ciclo de luz-oscuridad el principal encargado de ello.

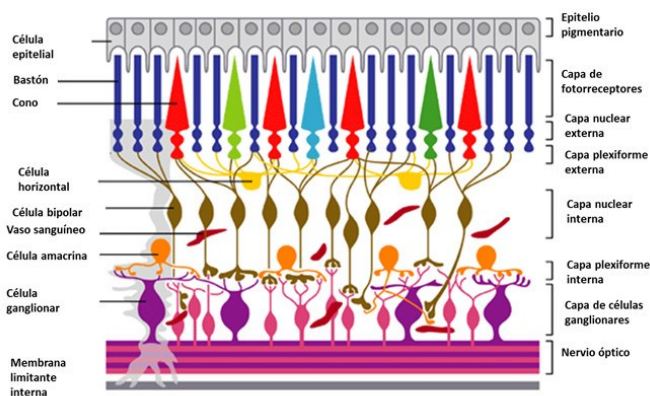


Figura 1. Estructura de la retina (modificado de Madesh, 2013)

¿PERO CÓMO ALCANZA LA LUZ AL RELOJ BIOLÓGICO?

Al igual que para la función visual, la única vía de entrada de la luz al sistema circadiano es a través de la retina. Esta parte del ojo consiste en una serie de capas formadas por diferentes tipos de células. En un corte, desde la parte más interna hacia el exterior, encontraríamos (Figura 1):

- La capa de células ganglionares, que contiene los núcleos de estas células, cuyos axones constituyen el nervio óptico, y algunas células amacrinas.
- La capa plexiforme interna, -donde se ubican las sinapsis entre los axones de las células bipolares y las dendritas de las ganglionares y las amacrinas.
- La capa nuclear interna, que contiene los núcleos de las células bipolares.
- La capa plexiforme externa, que consiste en las proyecciones de los conos y los bastones.
- La capa nuclear externa, donde se encuentran los cuerpos celulares de conos y bastones.
- La capa de fotorreceptores, que contiene las partes más externas de los conos y bastones.
- El epitelio pigmentario retinal.

En la función visual, la luz entra a través de la pupila, atravesando todas las capas de la retina hasta llegar a la capa de fotorreceptores, en la que los conos y bastones enviarán esta información hasta el nervio óptico. Sin embargo, en el caso de la fotorrecepción circadiana (es decir, aquella fotorrecepción implicada en la sincronización del sistema circadiano), están además implicadas otras células de reciente descubrimiento.

Hasta hace unos años, sólo se conocía la existencia de dos tipos de fotorreceptores: conos (implicados en la visión en color) y bastones (responsables de la visión en blanco y negro). Sin embargo, en 1923, se sugirió que debía de existir un tercer tipo de fotorreceptor implicado en el reflejo pupilar y otras respuestas no visuales a la luz, ya que estos efectos se producían en respuesta a una luz de una longitud de onda distinta a aquella que estimulaba conos y bastones. No fue hasta 1980 cuando se demostró que la luz seguía modulando los niveles de dopamina en la retina aun con los conos y los bastones alterados. Poco después, en la década de los 90, Czeisler y colaboradores estudiaron el caso de personas ciegas (sin percepción consciente de la luz por pérdida grave de conos y bastones) que eran capaces de sincronizar su sistema circadiano e inhibir la secreción de melatonina en respuesta a la luz (figura 2).

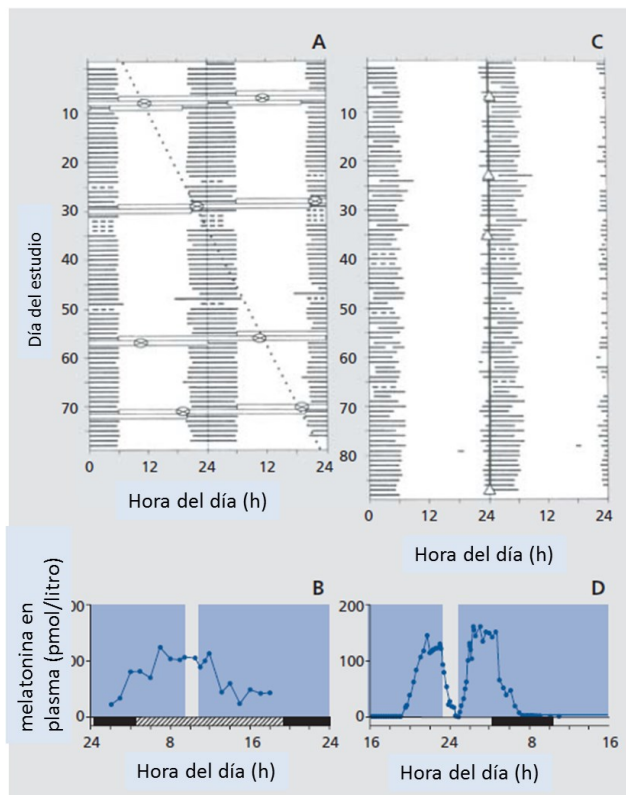


Figura 2. Ceguera con y sin fotorrecepción circadiana. En A se observa cómo el marcador de fase (círculo blanco) de una persona ciega se produce cada día un poco más tarde. En B se puede ver cómo un pulso de luz en la fase nocturna no afecta a la producción de melatonina de este mismo ciego, lo que indica que carece de fotorrecepción circadiana. En C se puede observar el patrón de marcadores de fase de un ciego con fotorrecepción circadiana. En D se observa cómo en este caso, un pulso de luz en la fase nocturna sí que produce una caída en los niveles de melatonina (redibujado de Czeisler *et al.*, 1995).

Años después se demostró que los ratones con ausencia total de conos y bastones seguían respondiendo a la luz de unos 480 nm (luz azul). Esta luz fue capaz de producir la inhibición de melatonina, cambios de fase en los ritmos de actividad, y la contracción de la pupila. Así, estos investigadores confirmaron que debía de existir un fotorreceptor distinto de los conos y los bastones ya conocidos, que fuese responsable de los efectos sobre el sistema circadiano. Una investigación paralela, llevada a cabo por Provencio y colaboradores, descubrió un nuevo fotorpigmento en la piel de una rana, al que denominaron melanopsina. Dos años después, estos mismos autores describieron la existencia de este pigmento en un grupo de células ganglionares de la retina. Poco después, se demostró que un grupo de ganglionares proyectaban sus axones hacia el núcleo supraquiasmático (nuestro reloj central) y respondían a la luz incluso cuando la respuesta de conos y bastones estaba bloqueada. Meses después, ya en 2002, se descubrió que ambas células ganglionares, las que contenían

melanopsina y las que proyectaban al núcleo supraquiasmático, eran las mismas, las llamadas “células ganglionares fotosensibles” (figura 3). Actualmente sabemos que estas células no sólo proyectan hacia el NSQ, sino que también inervan otras zonas relacionadas con la sincronización circadiana, con el reflejo pupilar, y con la regulación del ritmo sueño-vigilia (figura 4).

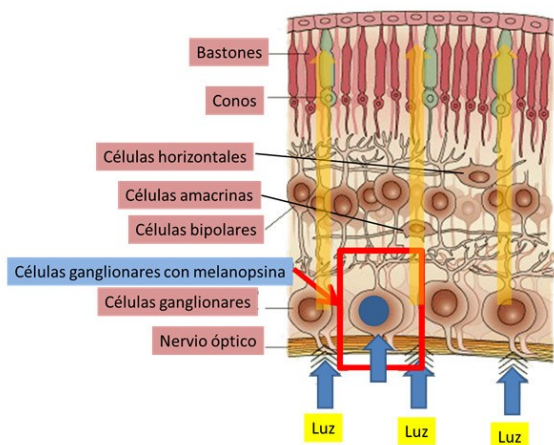


Figura 3. Localización de las células ganglionares con melanopsina en las capas de la retina.

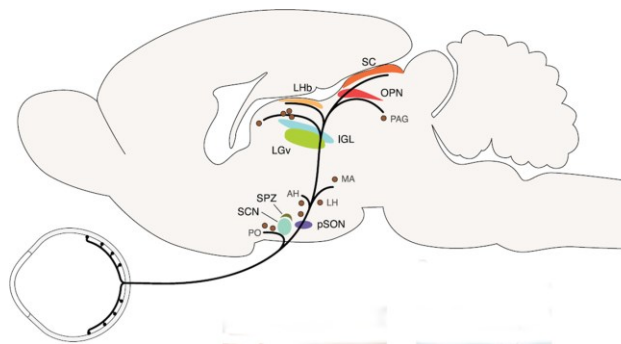


Figura 4. Proyecciones de las células ganglionares con melanopsina. SCN=núcleo supraquiasmático; AH=núcleo hipotalámico anterior; IGL=fascículo intergeniculado; LGv= división ventral del núcleo geniculado lateral; LH= hipotálamo lateral; Lhb=habénula lateral; MA=núcleo amigdalino medial; OPN=núcleo pretectal olivar; PAG=sustancia gris periacueductal; PO=área preóptica; pSON=núcleo peri-supraóptico; SC= colículo superior; SPZ= zona subparaventricular; áreas relacionadas con la regulación del sueño, con el reflejo pupilar, etc. (Modificado de Hattar *et al.*, 2007).

Así, estas células ganglionares fotosensibles (conocidas por sus siglas en inglés ipRGC, de *intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*) se diferencian de los fotorreceptores ya conocidos en varios aspectos. El primero y fundamental es el pigmento que contienen, que, como ya hemos visto, es la melanopsina en lugar de la rodopsina. La presencia de este pigmento hace que la longitud de onda, es decir, el color de la luz a la que más responden estas células se sitúe en torno a 460-480 nm, que se corresponden con tonos azulados. Así,

podemos suponer que es a la luz con alto contenido en azules a la que es más sensible el sistema circadiano.

Como hemos visto, del correcto funcionamiento de estas células ganglionares fotosensibles, así como de la integridad del nervio óptico, dependerá la correcta entrada de la luz al sistema circadiano. Por ello, podemos intuir que pueden existir distintos tipos de ceguera, en función de si estos ciegos lo son también para la fotorrecepción circadiana o únicamente para la fotorrecepción visual. Así, el tratamiento para los desórdenes del ritmo sueño-vigilia que pueden presentar algunos ciegos, dependerá de que se trate de un tipo u otro de ceguera. Un ciego que conserve en perfecto estado las células ganglionares fotosensibles podrá perfectamente sincronizarse al ciclo luz-oscuridad, aunque de manera consciente no sea capaz de percibir la luz. Es por ello, además, que es importante el cuidado de los ojos aunque estos ya no sirvan como órgano visual, ya que, como se ha demostrado, su función va más allá y puede tener implicaciones a nivel de todo el organismo.

EFFECTOS DE LA ALTERACIÓN DEL CICLO LUZ-OSCURIDAD: CRONODISRUPCIÓN

El ciclo de luz-oscuridad, por tanto, es el principal encargado de poner en hora al núcleo supraquiasmático, ya que sin él, sus oscilaciones endógenas generarían un ritmo con un periodo superior a las 24 horas (habitualmente entre 24,5 y 25 horas). El núcleo supraquiasmático envía, a través de distintos mediadores, la señal fótica a otras zonas del cerebro y del resto del organismo, siendo la glándula pineal, con la secreción de melatonina, una de sus eferencias más importante.

La luz, en especial la de alto contenido en azul (luces brillantes blancas o azuladas), produce la inhibición de la producción de melatonina por parte de la glándula pineal. Esta melatonina se produce rítmicamente, y tiene un pico de producción por la noche, descendiendo durante el día hasta niveles casi indetectables (figura 5). Como se ha descrito en el artículo sobre la melatonina, ésta tiene infinidad de funciones en el organismo, como cronobiótica, antioxidante, inmunomoduladora, reguladora de la reproducción en algunos animales, etc.

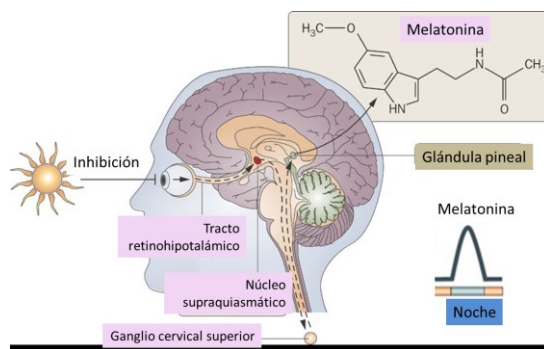


Figura 5. Información fótica y secreción de melatonina. La glándula pineal presenta un ritmo endógeno de secreción de melatonina, produciéndose un pico durante la noche. La luz llega al núcleo supraquiasmático a través del tracto retinohipotalámico. Éste envía la información fótica a otras zonas del cerebro y del organismo, y a la pineal, concretamente, a través del ganglio cervical superior, inhibiendo la secreción de melatonina.

En las sociedades actuales con actividad durante las 24 horas del día, se ha intensificado la exposición a la luz artificial durante la noche, tanto por la creciente presencia de trabajo a turnos como por el desplazamiento de las horas de ocio hacia la noche. Estas condiciones pueden causar un desajuste en nuestra organización temporal interna, ya que, de esta forma, nuestro sistema circadiano no está expuesto a un ciclo definido de luz durante el día y oscuridad durante la noche. Sería como si en una orquesta sinfónica, cada grupo de instrumentos comenzara a tocar en un momento en el que no le corresponde, convirtiendo la sinfonía en ruido. A este “ruido”, a este desajuste entre nuestra hora interna y la externa, lo llamamos cronodisrupción (CD), y se ha asociado a una mayor probabilidad de aparición de enfermedades como el síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, deterioro cognitivo, cáncer, etc.

Algunas situaciones que conducen a la alteración de la normal alternancia entre luz y oscuridad son, por ejemplo, la vida en latitudes extremas. En los polos, sus habitantes están sometidos a un ciclo “anormal” de luz-oscuridad, ya que pasan buena parte del año en oscuridad casi total, y otra parte del año con luz continua. Se ha observado cómo en estos habitantes la prevalencia del síndrome depresivo estacional es mayor durante la época de invierno, en la que pasan todo el día sin luz natural. Los principales síntomas de este trastorno son: aumento del apetito (con el consiguiente aumento de peso) y del sueño, pérdida de energía y de interés por el trabajo y otras actividades, aislamiento social, irritabilidad y tristeza. Estos síntomas suelen intensificarse a finales del otoño y durante los meses de invierno. Además, esta alteración puede derivar en patologías más graves como depresión prolongada o trastorno bipolar.

Otro problema asociado a la alteración de la exposición al ciclo natural de luz-oscuridad es el caso de las personas mayores que viven en residencias de ancianos. Se han publicado diversos estudios en los que se menciona el hecho de que estas personas no reciben durante el día luz con la intensidad necesaria como para “poner en hora” su sistema circadiano. Por tanto, se recomienda que estas residencias dispongan de amplias ventanas orientadas de manera que la intensidad de la luz recibida en las habitaciones/salas de recreo sea suficiente.

En el caso del trabajo a turnos tenemos un claro ejemplo de cómo las recientes sociedades “24 horas” han perjudicado la salud de nuestro sistema circadiano. En Europa y EEUU, entre un 15 y un 20% de trabajadores, tienen un trabajo a turnos que implica trabajo nocturno. Se ha comprobado que existe una estrecha relación entre este horario de trabajo y la mayor incidencia de distintos tipos de cáncer. Se postula que la alteración en el ciclo luz-oscuridad produce una disrupción a nivel del reloj molecular (ver introducción de este número) que parece implicada en una alteración a nivel de división celular y control de errores en la replicación del ADN.

Otro conocido ejemplo, que quizá muchos hemos experimentado, de alteración del ciclo normal de luz-oscuridad, es el caso del *jet-lag*, producido por el viaje rápido atravesando distintos husos horarios. De este modo, el cambio es demasiado brusco para que el sistema circadiano consiga adaptarse de forma inmediata, y sufrirá, durante un tiempo, una desincronización entre la hora externa e interna, lo que produce problemas para conciliar el sueño o excesiva somnolencia diurna, ansiedad, estado depresivo, molestias gastrointestinales, etc.

Así, podríamos dividir en tres bloques las alteraciones producidas por falta de estabilidad en este ciclo de luz – oscuridad:

- Alteraciones endocrinas y metabólicas: la exposición a luz durante la noche, unida a la aparición de hábitos nocturnos, conducen a la inhibición de melatonina, al retraso de las cenas, y a la falta de horas de sueño. Todo ello, contribuye a la aparición de la cronodisrupción, que se ha visto relacionada con la obesidad, la diabetes tipo II, la enfermedad coronaria, etc.

- Estrés oxidativo: como sabemos, la melatonina, desde su origen, cumple una importante función antioxidante. Así, podemos suponer que la inhibición en su producción puede originar cierta descompensación en las defensas antioxidantes de nuestro organismo. Se ha comprobado, de hecho, que tanto el descenso en sus niveles nocturnos, como

la cronodisrupción generada, están relacionados con alteraciones o patologías que implican un aumento del estrés oxidativo. Entre ellas se encuentran: el envejecimiento prematuro, enfermedades degenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, fatiga crónica, etc.

- Efectos sobre el sistema inmunológico: La melatonina muestra también una función inmunomoduladora. Por lo tanto, el descenso en sus niveles, unido a la falta de horas de sueño, están relacionados con una serie de efectos en la función inmunitaria, vinculados a una mayor frecuencia de procesos infecciosos, inflamatorios, etc.

Así, las alteraciones endocrinas y metabólicas, las del sistema inmunológico, y un mayor estrés oxidativo, unidos al desajuste que la alteración del ciclo luz-oscuridad puede producir en el reloj molecular (muy relacionado con la regulación del ciclo celular), hacen que la exposición a la luz por la noche de manera continuada pueda vincularse con una mayor frecuencia en la aparición y desarrollo de tumores. Así, se han realizado estudios epidemiológicos que muestran una correlación positiva entre los niveles de contaminación lumínica y la prevalencia de cáncer de colon, próstata y pulmón.

EFFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN LUMÍNICA SOBRE LOS ECOSISTEMAS.

El incremento mundial de la urbanización por una parte, y la transformación cada vez más eficiente de energía eléctrica en iluminación por otra, han dado lugar a un fenómeno conocido como contaminación lumínica. Los astrónomos fueron los primeros en prestar atención a este fenómeno, haciendo notar que las noches oscuras estaban desapareciendo. El término “contaminación lumínica” se aplicó en primer lugar a la pérdida de la visión del cielo nocturno. Sin embargo, en los últimos años, la idea de “contaminación lumínica” se ha subdividido en varios conceptos, en función de diversos matices. Así, conocemos como “contaminación lumínica astronómica” a la desaparición de la visión de las estrellas y otros cuerpos celestes debida a la luz dirigida o reflejada hacia el cielo, mientras que “brillo del cielo” es la luz reflejada desde el cielo; y “contaminación lumínica ecológica” la luz artificial que altera los patrones naturales de luz y oscuridad en los ecosistemas. Se trata de uno de los problemas ambientales que más se ha incrementado en los últimos tiempos, ya que su impacto negativo es muy evidente y afecta, no sólo al paisaje y a los ecosistemas, alterando su biodiversidad, sino también a la salud humana. Tanto es así que recientemente se ha creado la Red Española de Estudios sobre la

Contaminación Lumínica (<http://guaix.fis.ucm.es/splpr/>) que reúne a expertos de diversos campos para unificar sus conocimientos y luchar contra el problema.

Una de las formas más comunes de definir la contaminación lumínica, viene determinada por las siglas LAN (del inglés, *Light At Night*), que se refiere esencialmente a la iluminación excesiva a la que están sometidas muchas zonas de nuestro planeta durante la noche. Esta iluminación nocturna tiene numerosos efectos sobre los seres vivos y los ecosistemas, afectando, por ejemplo, a la orientación y el comportamiento de numerosas especies. Por ejemplo, las tortugas marinas recién nacidas, cuando salen del huevo, se alejan de las siluetas bajas y oscuras (dunas y vegetación), arrastrándose rápidamente hacia el océano. Sin embargo, con la desproporcionada iluminación actual de la línea de costa, estas siluetas ya no se perciben y las crías de tortuga se desorientan, dirigiéndose hacia el interior en lugar de hacia el mar, que probablemente no llegarán a alcanzar (figura 6).

Por otra parte, las aves también pueden sufrir desorientación, quedando “atrapadas” en el interior de una zona iluminada durante la noche, de la que no son capaces de escapar. En el interior de estas esferas de luz, las aves pueden colisionar unas con otras o contra alguna estructura, quedar exhaustas, o ser atrapadas por depredadores. Además, muchos grupos de insectos, como las polillas, los mosquitos, los escarabajos y los grillos, son atraídos por las luces. Esta atracción depende de la composición espectral de la luz, siendo, normalmente, la luz ultravioleta y azulada la que resulta más atractiva. Aunque este fenómeno puede parecer trivial, entraña cierto riesgo para la salud humana. Los mosquitos, al ser atraídos por la iluminación artificial, se congregan en los lugares más iluminados, que suelen coincidir con núcleos de poblaciones. De esta forma, aumenta el riesgo de sufrir enfermedades parasitarias transmitidas por insectos, como la enfermedad de Chagas, la malaria o la leishmaniosis.

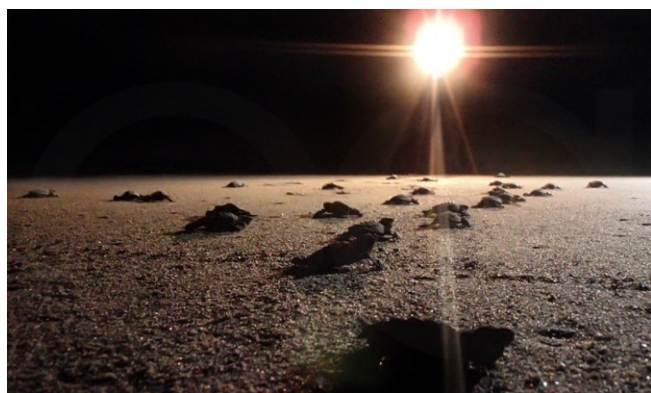


Figura 6. Crías de tortuga marina recién salidas del huevo, desorientadas por luz artificial en su primer camino hacia el océano. Fuente:

relatosdelanaturaleza.org.

En cuanto a la reproducción, existen numerosos ejemplos de los efectos perjudiciales de la contaminación lumínica. Por ejemplo, algunos sapos hembra son menos selectivos a la hora de elegir el macho cuando los niveles de iluminación son altos, prefiriendo aparearse rápidamente y evitar así el aumento del riesgo de depredación. En aves, el exceso de iluminación nocturna afecta, entre otras cosas, a la elección del lugar de anidamiento. En las ratas hembra que están expuestas a luz constante, incluso de intensidad tenue, se puede producir un estro permanente. Además, en el caso de los insectos, las luciérnagas hembra atraen a los machos con destellos bioluminiscentes de hasta 45 metros de alcance, con lo que la presencia de iluminación artificial reduce enormemente la visibilidad de estas señales (figura 7), impidiendo su reproducción.



Figura 7. Luciérnagas emitiendo destellos de luz. Fuente: medioambiente.org.

Por otro lado, como ya se ha comentado anteriormente, el exceso de iluminación provoca un aumento del riesgo de depredación. Por ejemplo, muchas especies de murciélagos son atraídas por los insectos que se congregan alrededor de las luces. Aunque a simple vista, esto puede parecer un efecto beneficioso, el incremento de la concentración de alimento solo favorece a las especies diurnas que se aprovechan de las fuentes de luz, y en ocasiones, el precio a pagar por aumentar el tiempo de alimentación es incrementar también el riesgo de ser atrapados por sus propios depredadores. Además de estos efectos, la iluminación artificial nocturna también puede interrumpir las relaciones depredador-presa. Así, por ejemplo, las focas en los puertos se congregan bajo luces artificiales para alimentarse de salmónidos juveniles, mientras que cuando las luces se apagan, los niveles de depredación bajan. De forma parecida, en nidos urbanos de cuervos, la iluminación nocturna ayuda a evitar que estos sean depredados por los búhos. Algo parecido ocurre con el

zooplancton, que durante la noche, migra hacia la superficie para alimentarse en la oscuridad y es entonces cuando sufre una intensa depredación por los peces. La excesiva iluminación nocturna interrumpe esta relación depredador-presa, haciendo que la cantidad de zooplancton en el agua aumente significativamente y se produzca así contaminación biológica en ecosistemas acuáticos.

Las plantas también se ven afectadas de forma directa en los lugares más iluminados, puesto que en muchos casos se adelanta la época de floración, con el consiguiente adelanto de la época de alergias. Y además, se producen alteraciones indirectas en la polinización de muchas especies, ya que, como se ha explicado anteriormente, la contaminación lumínica afecta a gran número de insectos. Por otra parte, la alteración del ciclo natural luz-oscuridad y la exposición a iluminación constante, pueden provocar que las plantas de hoja caduca no pierdan las hojas en otoño, existiendo así el riesgo de que sufran daños por hielo y nieve en invierno.

Estos son algunos ejemplos de los efectos directos e indirectos que la contaminación lumínica causa sobre los ecosistemas, pero puede que tan sólo sea la punta del iceberg. Los efectos acumulados sobre el comportamiento, la reproducción y la alimentación de los seres vivos inducidos por la contaminación lumínica pueden tener efectos devastadores en todos los niveles del ecosistema, y es necesario prestar atención a estos problemas para poder resolverlos con la mayor eficacia posible.

ENTONCES... ¿CÓMO ILUMINAMOS LA NOCHE?

Sin embargo, aunque la situación ideal sería que tuviéramos luz durante el día y oscuridad durante la noche, tenemos que ser realistas: en determinadas situaciones es necesario iluminar la noche. Por tanto, nuestro reto consiste en encontrar una manera de hacerlo que afecte lo mínimo posible a nuestro sistema circadiano y al medio ambiente. Para ello, el estudio de la fotorrecepción circadiana nos aporta algunas pistas: como hemos visto, la luz que más afecta a la salud humana, la que más altera los ecosistemas, y la más contaminante para la visión estelar es aquella de longitud de onda en torno al azul. Por tanto, podemos suponer que eliminando esa franja del espectro de la luz, podríamos obtener un tipo de iluminación que nos permita trabajar con comodidad, pero que afecte menos a nuestra salud respetando el ritmo de melatonina y minimizando además los efectos medioambientales y sobre las observaciones astronómicas.

Por otro lado, no sólo el color de la luz está relacionado con un mayor o menor efecto sobre nuestro organismo, sino que también la intensidad y la duración son parámetros a considerar. Por tanto, en aquellos ambientes de trabajo en los que sea necesaria la presencia de luz nocturna, debería tenerse en cuenta el apagado de la misma en aquellos momentos en los que no sea estrictamente necesaria, y debería tener la intensidad adecuada para poder realizar el trabajo con seguridad y comodidad.

En cuanto al alumbrado público, se ha estudiado el efecto sobre la secreción de melatonina que produce la exposición a distintos tipos de lámparas, y se ha concluido que el tipo más respetuoso con nuestro sistema circadiano es la lámpara de sodio de baja presión; siendo el LED blanco, con diferencia, la que más inhibición produce sobre la secreción de melatonina. Se da la circunstancia de que, por su relativa eficiencia, está proliferando este tipo de tecnología en el alumbrado público. Sin embargo, es necesario resaltar que estos LEDs blancos contienen un alto contenido en luz azul, y que, por lo tanto, al margen de su eficiencia energética (en cuanto a consumo de energía estrictamente en la producción de la luz), pueden producirnos una mayor alteración del sistema circadiano. Sería preferible, por tanto, el empleo, aun utilizando tecnología LED por su eficiencia energética, de luces de un color más amarillento. En la actualidad se han comercializado ya LEDs que generan luz anaranjada, y cuya utilización podría constituir una alternativa eficiente y respetuosa con el medio ambiente y la salud humana a la hora de iluminar las ciudades.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- No podemos "olvidar" millones de años de evolución, en los que los seres vivos han estado sometidos a un ciclo estable de luz-oscuridad, siendo bruscamente alterados en apenas siglo y medio, momento en el que se inventó la bombilla incandescente.
- La luz nocturna tiene efectos negativos sobre los ecosistemas, la observación astronómica y sobre la salud humana, directa o indirectamente.
- Podemos iluminar la noche, pero usando para ello la intensidad y espectro menos perjudiciales para nuestro sistema circadiano y el del resto de seres vivos.
- Aun así, siempre hay que tratar de exponerse a luz durante el día y oscuridad durante la noche.

REFERENCIAS:

Rol, M.A., & Madrid, J.A. (2006). Cronobiología básica y clínica. (Editec@Rec., p. 860).

Haim, A., Portnov, B. a. Light Pollution as a New Risk Factor for Human Breast and Prostate Cancers; Springer Netherlands: Dordrecht, 2013.

Tri Hoang Do, M., Yau, K. Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells. *Physiol Rev* 2010, 90, 1547–1581.

Davis, S., Mirick, D. K., & Stevens, R. G. (2001). Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(20), 1557–62.

Reiter, R. J., Tan, D.-X., Korkmaz, A., Erren, T. C., Piekarski, C., Tamura, H., & Manchester, L. C. (2007). Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Critical reviews in oncogenesis*, 13(4), 303–28.

Longcore T. and Rich C. (2004). Ecological light pollution. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 2(4), 191-198.

Navara K.J. and Nelson R.J. (2007). The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *Journal of Pineal Research*, 43, 215-224.

Pauley S.M. (2004). Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Medical Hypotheses*, 63, 588-596.

Depledge M.H., Godard-Codding C.A.J. and Bowen R.E. (2010). Light pollution in the sea. *Marine Pollution Bulletin*, 60, 1383-1385.