



UNIVERSIDAD DEL BÍO-BÍO

**Facultad de Educación y Humanidades
Departamento de Ciencias de la Educación
Departamento de Ciencias Básicas**

POLIMORFISMOS DEL SISTEMA CIRCADIANO AUMENTAN EL RIESGO DE DESARROLLO DE CANCER

**MEMORIA PARA OPTAR AL TITULO DE PROFESOR EN CIENCIAS
NATURALES, MENCIÓN BIOLOGÍA**

AUTORA: LLANOS DANIXA

Profesor Guía: Dr. Francisco Javier Valenzuela-Melgarejo

Laboratorio de Biología Celular y Molecular

Departamento de Ciencias Básicas

Facultad de Ciencias

CHILLAN, 2022

Dedicatoria

Con todo cariño dedico este proyecto a mi hija Macarena, por el amor que me entrega cada día, por ser mi principal fuente de motivación para la construcción de mi vida profesional y generar en mí, deseos de superación para levantarme cada día por el presente y el mañana; asimismo a mi familia, aquellos que estuvieron conmigo en todo momento, los considero como una parte importante de mi vida por su apoyo incondicional, por incitarme a seguir estudiando, motivándome, ayudándome durante todo este proceso universitario, ayudarme a crecer y ser una mejor persona cada día.

Muchas gracias.

Índice

Resumen	4
Introducción	6
1.1 Cáncer y polimorfismos del sistema circadiano	12
1.1.2 Polimorfismos asociados a otras enfermedades	17
Pregunta de investigación	18
Hipótesis	18
Objetivo General	18
Objetivos específicos	18
Metodología	19
Resultados	20
Los genes reloj y el cáncer de mama	21
Los genes reloj y el cáncer gástrico	31
Los genes reloj y el cáncer de próstata	35
Los genes reloj asociado a variados tipos de cáncer	39
Conclusión	43
Bibliografía	48

Resumen

El sistema circadiano son oscilaciones periódicas en las variables biológicas que se ajustan a 24 horas, estos cambios comprometen, el sueño y vigilia, el metabolismo, la temperatura corporal e incluso la proliferación celular. El sistema se encuentra organizado mediante un circuito transcripcional/traducciona autorregulado de los genes reloj el cual involucra los genes *Clock*, *Bmal1*, *Per1-3* y *Cry1-2*. Actualmente muchas de las actividades que se realizan cotidianamente en base al estilo de vida moderno, puede modificar este sistema, siendo este un factor de riesgo potencial dado que ocasiona alteraciones del ritmo circadiano; se puede observar, por ejemplo, el trabajo por turnos incluyendo las jornadas nocturnas, ingesta de alimentos en horas que deberían ser dedicadas al sueño y estar expuesto a iluminación artificial durante horas de la noche, lo que ocasiona un importante cambio en la homeostasis endógena. A su vez, algunos estudios epidemiológicos han dado a conocer que las alteraciones del sistema circadiano se asocian con un mayor riesgo en el bienestar, como el desarrollo de enfermedades que afectan a la salud humana, dando énfasis en el aumento del riesgo de cáncer. Los mecanismos de desregulación de los genes circadianos son afectados de manera relevante por la variabilidad genética asociada a los polimorfismos de los genes reloj, estos se pueden encontrar en promotores, exones, intrones y UTR 5' y 3', por lo que la predisposición a poseer cáncer dependerá de la ubicación de estos y los cambios que se observen en la expresión génica. El número de estudios sobre la asociación entre polimorfismos y la susceptibilidad al cáncer se ha visto aumentada en los

últimos años, pero dichos resultados tienden a ser contradictorios por lo que no se dispone de un panorama global frente a este tema.

Introducción

Todos los organismos necesitan adaptarse a los cambios diarios del entorno como los cambios de estaciones, cambios de temperatura y los ciclos diarios de luz-oscuridad. En función de la periodicidad de estos cambios, se hace necesario anunciar a qué hora ocurrirán, lo cual es una habilidad transversal entre varias especies como *Drosophila* y humanos (Yildirim et al., 2021). Los ritmos diarios que condicionan los cambios de luz-oscuridad se denomina ritmos circadianos, estos son procesos biológicos endógenos autogenerados con una periodicidad de 24 horas. Estos ritmos poseen varias características entre ellas i) son ritmos capaces de organizar diferentes funciones biológicas en 24 horas como, por ejemplo, el sueño, estos ritmos ii) pueden ser modificados por agentes *zeitgebers* como la luz o las horas de ingesta de alimentos, iii) los ritmos circadianos pueden ser modulados por la temperatura. Estos ritmos son los encargados de regular los patrones fisiológicos como son el ritmo de sueño y vigilia, temperatura corporal, frecuencia cardiaca, presión arterial, la secreción y regulación hormonal así como muchas otras funciones fisiológicas (Benna et al., 2017; Yildirim et al., 2021). También se ha visto que es capaz de modular patrones conductuales en humano, vía modificación de los niveles de neurotransmisores como el glutamato o el PACAP (péptido activador de adenilato ciclasa pituitaria) que actúan en sus respectivos receptores localizados en la parte ventral del núcleo supraquiasmático, llevando a cabo una serie de cambios como el aumento en las concentraciones de calcio; este ejemplo demuestra que están bajo regulación por el reloj circadiano; asimismo se demuestra la indiscutible conexión entre los relojes circadianos y la regulación del ciclo celular

incluyendo el control de la estabilidad del genoma (Merbitz-Zahradnik & Wolf, 2015). El reloj circadiano central se encuentra en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, así como osciladores periféricos en diferentes órganos los cuales son considerados relojes periféricos. Tanto la sincronización del reloj molecular por la luz, así como las neuronas involucradas en la salida del reloj central, son bien conocidas, sin embargo, existen varios factores ambientales, conductuales y genéticos que pueden alterar el sistema. La sincronización periférica de los relojes circadianos ocurre por vía humoral y nerviosa y en menor intensidad, dependiendo del órganos metabólicos, a través de mediadores nutricionales (Pariollaud & Lamia, 2020). Esto se debe a que en la naturaleza la disponibilidad de nutrientes es cíclica como la luz, por lo cual los relojes circadianos tienen que adaptarse para estar en sincronía con dichos ciclos. Un potente sincronizador para los osciladores periféricos es el hígado, la expresión rítmica de genes reloj, así como los involucrados en el metabolismo hepático se sincronizan inmediatamente a la disponibilidad de alimento (Mendoza, 2009).

En los mamíferos, el ciclo de luz-oscuridad es una señal importante que ayuda a sincronizar el ritmo circadiano mediante la estimulación de la señal luminosa recibida por la retina (Numata et al., s. f.), esta adaptación evolutiva provee una ventaja de supervivencia para anticipar los cambios y permitir modificaciones de los ritmos circadianos de una manera más eficaz para afrontar los cambios ambientales que se puedan manifestar (Morales-Santana et al., 2019).

Los ritmos circadianos están controlados por genes reloj, estos genes son autorregulados mediante un circuito transcripcional/traducciona. Este circuito o

bucle, involucra los genes *Clock*, *Bmal1*, *Per1-3* y *Cry1-2*. Durante el día, el complejo heterodímero *Clock* y *Bmal1* estimula la expresión de genes (*Per1-3*) y genes de criptocromo (*Cry1-2*). Los heterodímeros *Per* y *Cry* actúan como correpresores los cuales se unen al complejo *CLOCK-BMAL1* e inhiben la transcripción *Cry* y *Per* que es inducida por *CLOCK-BMAL1*. Durante la noche, *Cry* y *Per* disminuyen su expresión al complejo *CRY-PER*, lo que genera un ciclo de activación de la transcripción del complejo *CLOCK-BMAL1* y de esta forma restaurar su actividad (Angelousi et al., 2018) (Ver Figura 1).

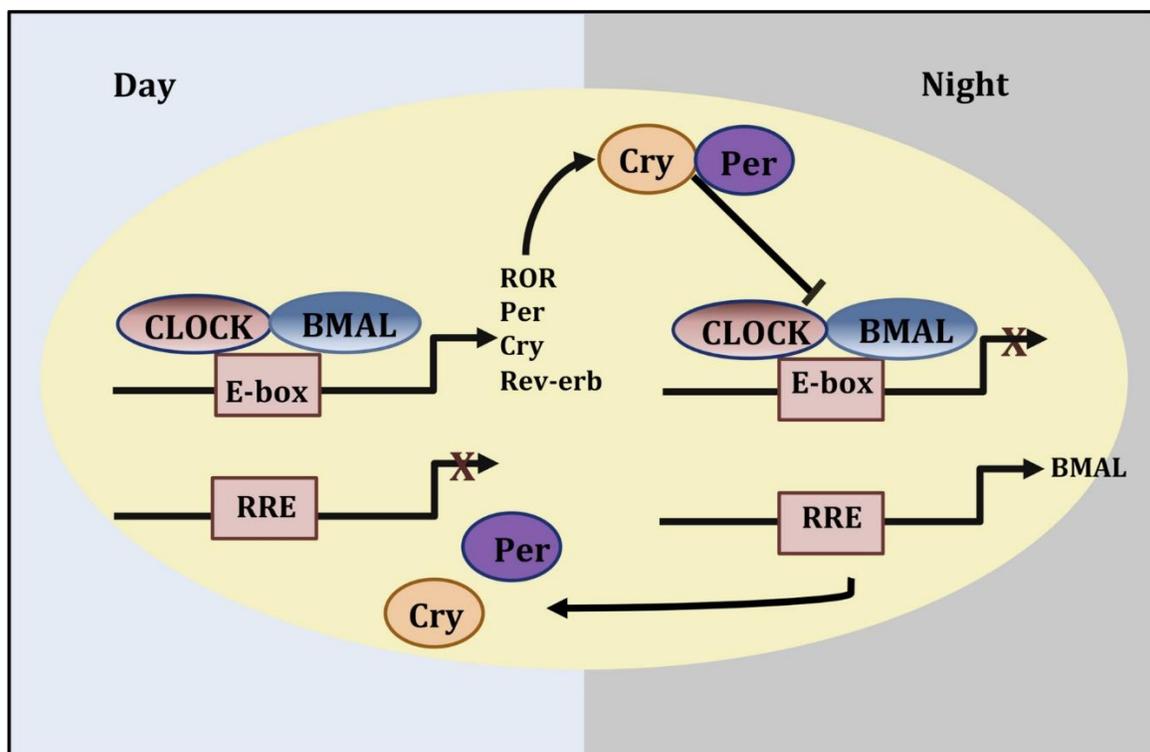


Figura 1 “Ciclo de retroalimentación de genes circadianos” El ciclo diurno busca formar un complejo heterodimérico con *BMAL* y *CLOCK* para estimular la expresión de *PER1-3* y *CRY1-2*. Los genes *Per* y *Cry* actúan como correpresores y durante la noche disminuyen su expresión impulsando un nuevo ciclo de transcripción. (Angelousi et al., 2018)

Durante el día, en los mamíferos se genera un ciclo de retroalimentación del reloj circadiano, donde *Bmal* y *Clock* forman un complejo heterodimérico el cual se une a la *E-box* en la región promotora de los siguientes genes *Per*, *Cry*, *RRE* y *Rev-erb* α . Posteriormente, el gen *Per* transloca al núcleo donde se heterodimeriza con *Cry* y de esa forma es capaz de inhibir la actividad transcripcional del complejo *CLOCK-BMAL*. Durante la noche, el complejo *PER-CRY* se degrada y dirige la activación de un nuevo ciclo de transcripción *CLOCK-BMAL1*. El segundo bucle que se observa está constituido por *REV-ERB* el cual es un producto de la transcripción *CLOCK/BMAL* ya que durante el día *REV-ERB* suprime la expresión del gen *Bmal* en respuesta a la unión *REV-ERB/ROR* (*RRE*); asimismo por la noche la expresión de *Bmal1* es regulada por *RRE* (Angelousi et al., 2018) (Ver Figura 1).

A nivel cardiovascular, los relojes circadianos actúan como un marcapasos sobre la función contráctil de los músculos. A nivel electrofisiológico, la influencia del sistema circadiano es muy importante, observándose una variación circadiana en la frecuencia cardíaca, con una alta frecuencia durante el día y una bradicardización nocturna. El reloj circadiano es capaz de modificar los patrones de expresión de los canales iónicos cardíacos, y se ha observado que la alteración de estos patrones de expresión puede generar un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, observándose un mayor riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca durante las horas de la madrugada (Vicent & Martínez-Sellés, 2021). Por otra parte, el sistema circadiano puede regular el control de la presión arterial, esto producto de la contribución de varios tejidos y circuitos neuronales a través de la interacción multifactorial de varios factores fisiológicos. Entre los factores

involucrados se puede mencionar que la frecuencia cardíaca sufre un aumento brusco durante la mañana, hasta alcanzar un punto, alrededor del mediodía, cayendo de manera progresiva hasta alcanzar su valor más bajo a las cuatro de la madrugada, por otra parte, la presión elevada persistentemente, mayor a 140 mmHg / 90 mmHg es una afección médica grave asociada con factores de riesgo elevados de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, un factor de riesgo cardiovascular importante que involucra al 25% de la población mundial. La alteración de las interacciones supra fisiológica circadianas como el sistema neuro humoral de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), el propio sistema circadiano y la producción de la hormona nocturna melatonina por la glándula pineal, son críticos para una adecuada salud vascular (Valenzuela-Melgarejo et al., 2021).

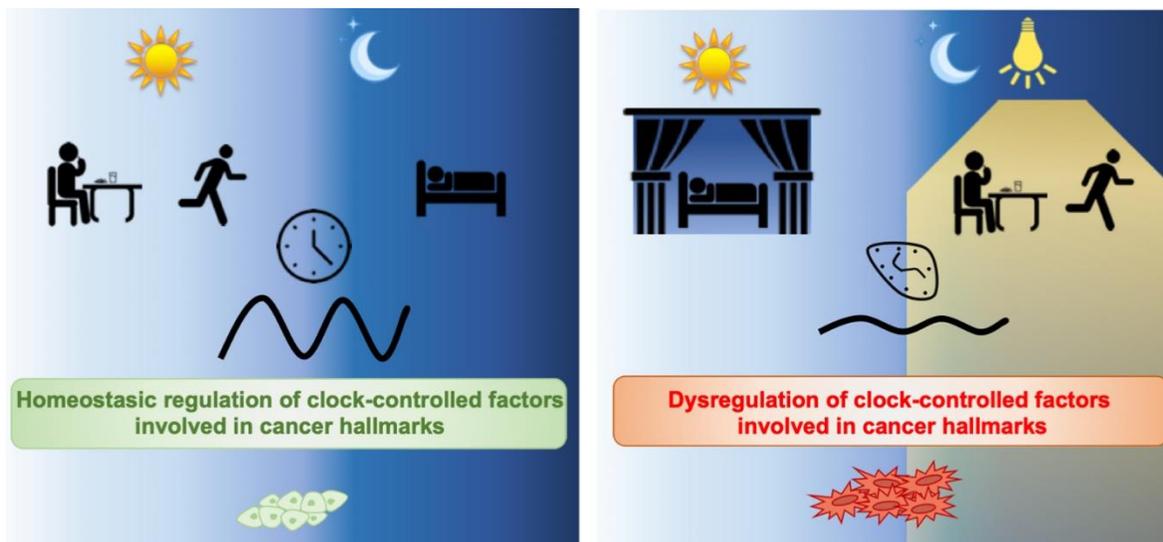


Figura 2 “Interrupción circadiana y su relación con el cáncer” (Pariollaud & Lamia, 2020)

En la actualidad los seres humanos han tenido drásticos cambios, en consecuencia a un estilo de vida moderno que ha traído consigo actividades que promueve alteraciones en los equilibrios metabólicos los cuales perturban el sistema

circadiano, como la falta de sueño provocado por prolongadas noches en un horario de trabajo por turnos, alteraciones en las horas de ingesta de alimentos o también la exposición a la luz artificial por las noches (Morales-Santana et al., 2019). Por tanto, las condiciones homeostáticas de luz-oscuridad a lo largo de nuestro día, junto con una adecuada fase de los ritmos circadianos, permiten una regulación homeostática en base a la luz natural transmitida por el sol (Figura 2, panel izquierdo). Cuando esto cambia y se realiza una alteración como, por ejemplo, el uso de luz artificial a largas horas de la noche se genera una desregulación en los ritmos circadianos desplegando factores que involucren el desarrollo de cáncer (Figura 2, panel derecho) (Pariollaud & Lamia, 2020).

Los mecanismos asociados a la desregulación de los genes relacionados al reloj circadiano se ven altamente afectados por las variantes polimórficas de dichos genes circadianos, los que pueden generar un aumento del riesgo de cáncer en humanos por medio de variados sistemas fisiológicos (Valenzuela et al., 2016); asimismo los estudios epidemiológicos han revelado que las personas que trabajan en turnos nocturnos tienen un mayor riesgo de cáncer (Papagiannakopoulos et al., 2016).

1.1 Cáncer y polimorfismos del sistema circadiano

La desregulación del sistema circadiano puede estar asociado al desarrollo de cáncer, estas alteraciones pueden incluir alteraciones epigenéticas vía metilación, las cuales inducen una modificación transcripcional y traduccional de los genes reloj lo que se traduce en variaciones circadianas. Se ha visto que existen variaciones estructurales y modificaciones no codificantes en los genes reloj, modificaciones polimórficas de la secuencia del gen que se traducen en aumento del riesgo de desarrollo de cáncer. La relevancia del sistema circadiano y de los genes reloj, ha sido incorporado a los factores de riesgo potenciales para el desarrollo de cáncer, por parte de la *Agency for Research on Cancer*. En esta lista la agencia indica que la disrupción del sistema circadiano vía trabajo nocturno, es un probable agente carcinogénico (Angelousi et al., 2018). De acuerdo con un estudio en 2015, el Suplemento de Salud Ocupacional de la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud (NHIS) dio a conocer que entre un 12% y el 32% de los trabajadores en Estados Unidos poseía horarios con turnos rotativos incluidos los nocturnos (*CDC - NIOSH Worker Health Charts*, s. f.).

También, en base a estudios epidemiológicos y experimentos en animales, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha calificado que el trabajo por turnos es un detonante directo para potenciar la acción cancerígena para los seres humanos como consecuencia de la alteración circadiana, estos estudios se realizaron durante el año 2007 y nuevamente en 2019 (Pariollaud & Lamia, 2020).

En el meta-análisis de tejidos endocrinos se han detectado 366 variantes genéticas de los genes reloj, los cuales pueden inducir o inhibir la expresión de genes circadianos e inducir el desarrollo de cáncer de mama, próstata, linfoma, glioma, leucemia, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer ovárico. Por ejemplo, el aumento de expresión de los genes *Cry1-2*, *Per1-3*, *Bmal1* y *Clock* induce el desarrollo de osteosarcoma. Mientras que la inhibición de la expresión de *Cry1* mejora la proliferación y estimula la migración de osteosarcoma. En el caso de Leucemia, la expresión de *Cry1* esta aumentada. También se ha visto que la sobreexpresión de *Bmal1* puede actuar como un agente supresor de la proliferación de carcinoma nasofaríngeo. Esta pérdida de homeostasis en la expresión de los genes reloj puede afectar varios blancos como las proteína P53 (TP53), mTOR, Wee1, la vía ERK entre otras (Angelousi et al., 2018). Se ha informado que la expresión del gen *Bmal1*, tiene un efecto antitumoral sobre el cáncer de ovario, cáncer de colon y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; asimismo otro estudio reveló que *Per2* está directamente involucrado al cáncer debido a que también posee una actividad supresora de tumores, en este caso, sobre el cáncer de mama (Numata et al., s. f.). De acuerdo con un estudio realizado en 2015 con respecto a la prevalencia o incidencia de cáncer en el mundo, se estudiaron 195 países encontrándose 17,5 millones de casos de cáncer en todo el mundo y más de 8,7 millones de muertes, se predice que entre el 2005 y 2015 estas cifras aumentarían en un 33% con un crecimiento poblacional de un 13%. Asimismo, en el caso de los varones, el cáncer más común asociado es el cáncer de próstata con 1,6 millones de casos, además del cáncer de tráquea, bronquios y pulmón con 1,2 millones de muertes, por otro lado, en el caso de las mujeres, el cáncer más común

fue el cáncer de mama con 2,4 millones de casos («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», 2017).

Los polimorfismos genéticos, son variaciones en la secuencia del ADN que entregan diferencias fenotípicas, variaciones en el desarrollo de enfermedades, variaciones en la respuesta a drogas, vacunas, agentes químicos y patogénicos. Desde el punto de vista evolutivo, estas variaciones entregan la capacidad de generar variaciones genéticas en una especie para generar mayor diversidad genética con lo cual aumenta las probabilidades de adaptación a un medio ambiente cambiante. A partir del Proyecto Genoma Humano, se han detectado un gran número de polimorfismos que están relacionados a las respuestas diferenciales a medicamentos y enfermedades. Entre las variaciones polimórficas más comunes se tiene los polimorfismos de nucleótidos de base única o simple (Sukhumsirichart, 2018). El Polimorfismo de Nucleótido Simple (SNP, por sus siglas en inglés) es una variante genética común en el genoma humano, estos se consideran como posibles biomarcadores de antecedentes genéticos para determinar el nivel de riesgo, progresión o respuesta al tratamiento de variadas enfermedades; asimismo regulan el ciclo celular, el metabolismo y además la inmunidad asociada con la susceptibilidad genética al cáncer (Deng et al., 2017) que, a diferencia de las mutaciones, el cáncer se desarrolla como resultado de la acumulación de mutaciones somáticas y otras alteraciones genéticas que desregulan los puntos de control de la división celular lo que da como resultado una proliferación anormal y finalmente una tumor génesis (Iranzo et al., 2018). Estas variaciones o SNP se

presentan por sobre el 1% de la población y hasta el día de hoy se han logrado identificar alrededor de 325 millones de SNP en humanos, de los cuales 15 millones presentan frecuencias mayores o igual al 1%. La mayoría de estos SNP están presentes en dos variaciones alélicas, en donde el alelo con la frecuencia más rara o menor es definido como la variante del gen. Sin embargo, en función de la característica diploide de nuestro genoma, la portación de los alelos puede ser homocigota u heterocigota (Sukhumsirichart, 2018). La localización de estos SNP es crítica para el efecto sobre un gen, aquellas modificaciones en la zona no codificante, pero que cumple un papel regulatorio puede generar cambios en los patrones de expresión o también puede inducir encendidos o apagados de expresión a horas no adecuadas. También estas variaciones pueden afectar sitios de splicing, sitios de unión a factores transcripcionales o eventualmente pueden afectar sitios no codificantes del ARN que cumplen papeles importantes en su estabilidad temporal o su asociación al ribosoma. Se ha visto también variaciones de tipo SNP en la secuencia codificante, las cuales pueden ser variaciones sinónimas o no sinónimas, las variaciones sinónimas por lo general no afectan la secuencia aminoacídica. Las variaciones no sinónimas son divididas en 2 tipos, las *missense* y *nonsense*. Una variación *missense* corresponde a un cambio nucleotídico en el codón lo cual redundará en un cambio aminoacídico resultando en una proteína no funcional por tener una estructura alterada en la secuencia primaria. Las variaciones *nonsense*, es una variación que modifica un codón codificante a un codón STOP lo cual resulta en una proteína de secuencia primaria más corta y que, por tanto, no es funcional. Los SNPs de ADN no codificantes, generalmente afectan zonas río arriba o río abajo del gen, que son zonas críticas para la regulación de la

expresión génica las cuales pueden involucrar UTR, zonas de degradación del ARN entre otras varias heterocigota (Sukhumsirichart, 2018).

Los SNPs se encuentran en diferentes genes, como en los genes reloj, los cuales pueden incluir promotores, exones, intrones y UTR 5' y 3'. Los SNP de la región promotora afectan la expresión génica al alterar la actividad del promotor, la unión del factor de transcripción, la unión del factor de transcripción, la metilación del DNA y las modificaciones de las histonas. Por otra parte, los SNP exonales suprimen la transcripción y traducción de genes, en comparación a los SNP en regiones intrónicas los cuales generan variantes de corte y empalme de transcripciones, además de promover o interrumpir la unión y función de los RNA largos no codificantes. Los SNP de 5' UTR afectan la traducción, mientras que los SNP de 3' UTR afectan la unión del microRNA (Deng et al., 2017).

Estas modificaciones pueden afectar la interrelación de los genes reloj con vías oncogénicas, por lo tanto, podrían influir en la predisposición a desarrollar cáncer. Ello va a depender del gen involucrado y los cambios en la expresión génica que es alterado como, por ejemplo, alterar la actividad del promotor, uniones de factores de transcripción, metilación del ADN y modificaciones de las histonas (Lesicka et al., 2019). Los SNPs en los genes poseen la capacidad de reparar ciertos errores del apareamiento del ADN, la regulación del ciclo celular, el metabolismo y la inmunidad están asociados con la susceptibilidad al cáncer.

1.1.2 Polimorfismos asociados a otras enfermedades

Estudios realizados a 289 pacientes que viven con el Virus de Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (VIH/SIDA) indican que los polimorfismos de genes circadianos se asocian al mantenimiento de déficit del sueño, afectando los ritmos de sueño/vigilia, por ejemplo, el gen *C* y que algunos de sus SNPs se han visto involucrados en acortar la duración del sueño, riesgo de insomnio e increíblemente poseen una preferencia de dormir durante el día el cual puede estar afectando la función biológica en el cerebro, por el contrario, otras variaciones pueden desempeñar un papel de regulación del sueño (Lee et al., 2015).

Actualmente existen variados problemas metabólicos como, por ejemplo, la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y la obesidad, esta última denominada como un síndrome metabólico el cual prevalece en Estados Unidos con un 22% en adultos (Valenzuela et al., 2016), en base a esto, un estudio realizado a 3.000 sujetos en Taiwán asociaron los polimorfismos con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico y sus resultados arrojaron que 881 SNP de genes reloj están significativamente asociados con el aumento riesgo de desarrollar síndrome metabólico (Lin et al., 2017). Dado lo anterior, y en función de la capacidad que tienen los genes reloj y el sistema circadiano de influir en varios sistemas fisiológicos, en esta revisión se ha propuesto relacionar si las variaciones polimórficas pueden incidir en el desarrollo de cáncer.

Pregunta de investigación

¿Están relacionados los polimorfismos a un mayor riesgo de cáncer?

Hipótesis

LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES RELOJ PUEDEN MODIFICAR EL RIESGO EN EL DESARROLLO DE VARIOS TIPOS DE CÁNCER.

Objetivo General

Correlacionar los polimorfismos de genes reloj pueden modular el riesgo de desarrollo de cáncer.

Objetivos específicos

1. Identificar los polimorfismos de genes reloj asociados a variados tipos de cáncer.
2. Recopilar información sobre polimorfismos presentes en genes reloj asociados a cáncer.
3. Relacionar el riesgo de desarrollar cáncer con la presencia de polimorfismos.

Metodología

Análisis bibliográfico en las bases de datos PUBMED (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Wiley Online Library (<https://onlinelibrary.wiley.com/>), Endocrine-Related Cancer (<https://erc.bioscientifica.com/>). Para la búsqueda sistemática de los trabajos se usaron las palabras claves: “*cáncer*”, “*polymorphisms*”, “*Genes clock*”, “*Circadian rhtyms*”. Para esta búsqueda bibliográfica, se seleccionan los artículos de los últimos 6 años, y entre ellos se recopilan todos los números de accesos RS en la base de datos del NCBI para cada gen informado, se revisan las características de cada uno de ellos y se tabula la funcionalidad de el gen a partir de la información disponible en la base de datos dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Todos los datos son tabulados en una matriz por gen, tejido, variante, función y tipo de cáncer.

Se obtuvieron los datos de las frecuencias relativas de los polimorfismos descritos para los genes reloj en las publicaciones científicas indexadas en PUBMED.

Resultados

En los resultados se han detectado aproximadamente 10 tipos de cáncer asociados a polimorfismos en los genes reloj que se pueden agrupar por tipo de cáncer asociado. Cada tabla se construyó con la información disponible en la base de datos obtenida de PubMed en conjunto con la información extraída de la página de SNPs, de las bases de datos disponibles del NCBI de los Estados Unidos de América.

Los genes reloj y el cáncer de mama

La proliferación celular es un proceso importante para la supervivencia y restitución de los tejidos de diversos organismos; asimismo el ciclo circadiano cumple un papel fundamental puesto que, es capaz de entregar información al ciclo celular (Valenzuela et al., 2016). El cáncer de mama ha sido la mayor incidencia en áreas industrializadas, inclusive en diversas partes del mundo se ha sugerido implementar cambios en el estilo de vida debido a la industrialización de las sociedades, esto se debe a que podrían ser un factor desencadenante y entre ellos, se menciona la exposición a la luz durante la noche, que puede contribuir de un 30% hasta un 50% del aumento de cáncer de mama (Pham et al., 2019).

Desde 2005 se han realizado estudios epidemiológicos sobre variantes genéticas circadianas y la variación de riesgo de cáncer de mama en diferentes poblaciones femeninas (Reszka et al., 2017) las cuales están resumidas en la Tabla-1. En ella se observa un aumento de riesgo a desarrollar cáncer de mama en mujeres de Francia cuando presentan el alelo *rs11932595* en el gen *Clock* (Valenzuela et al., 2016); asimismo se observa, en mujeres estadounidenses, un aumento considerable de riesgo de un 43% (Reszka et al., 2017), en base al mismo gen si se presentan los alelos *rs7698022* y *rs1048004* se aumenta el riesgo a un 34% (Reszka et al., 2017). Sin embargo, si se compara el riesgo de cáncer en enfermeras Noruegas, se muestra un aumento de tres veces más alto de desarrollar cáncer de mama cuando presentan el polimorfismo *rs11133373* debido a que estaban expuestas a jornadas laborales nocturnas, y por esta razón, en 2007 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) evaluó la

carcinogenicidad del trabajo por turnos considerando que podría estar relacionada con la supresión de melatonina, modificación de estrógenos o cambios en la expresión de genes reloj (Pham et al., 2019).

Tabla N°1 “Polimorfismos asociados a cáncer de mama”

Gen	SNP	Variación (Frecuencia Alélica Global)	Ubicación	Referencias
CLOCK	<i>rs11932595</i>	A>G/T (0.61/0.39/0.00)	Cromosoma 4; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs7698022</i>	G> A/C/T (0.31/0.00/0.00/0.69)	Cromosoma 4; intrón; homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs1048004</i>	C > A (0.73/ 0.27)	Cromosoma 4; 3' UTR; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs3805151</i>	T>A/C (0.65/0.00/ 0.35)	Cromosoma 4, intrón 6; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Reszka et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs3749474</i>	C > T (0.66/0.34)	Cromosoma 4; 3'UTR variante; Homo sapiens	(Benna et al., 2017) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs11133373</i>	C > G/T/A (0.83/0.16/0.00/0.00)	Cromosoma 4; SRD5A3: Variante de intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Pham et al., 2019), (Reszka et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs6850524</i>	C> G/T/A (0.43/0.57/0.00/0.00)	Cromosoma 4; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
	<i>rs13102385</i>	T> C/A (0.36/0.63/0.00)	Cromosoma 4; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
	<i>rs1801260</i>	A > G (0.73/0.27)	Cromosoma 4; 3'UTR variante; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
<i>rs10462028</i>	G > A (0.69/0.31)	Cromosoma 4; 3'UTR variante; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)	
PER1	<i>rs2585405</i>	C> G (0.13/0.86)	Cromosoma 17; sin sentido; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Dai et al., 2011)
	<i>rs2289591</i>	C> A/G/T (0.83/0.16/0.00/0.00)	Cromosoma 17; 5' cerca del gen; homo sapiens Stop Gained: Micro RNA 6883	(Valenzuela et al., 2016) Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs2253820</i>	T > C (0.20/0.80)	Cromosoma 17; variante sinónima; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
	<i>rs56408410</i>	G > A (0.82/0.17)	Cromosoma 17; intrón; Homo sapiens	(LeVan et al., s. f., p. 2019)

	<i>rs3027188</i>	G > C (0.20/0.80)	Cromosoma 17; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
	<i>rs885747</i>	G>A/C/T (0.65/0.00/0.34/0.00)	Cromosoma 17; intrón; Homo sapiens	(Morales-Santana et al., 2019)
PER2	<i>rs934945</i>	C > T (0.80/0.19)	Cromosoma 2; variante sin sentido; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Rajendran et al., 2020) y (Morales-Santana et al., 2019)
PER3	<i>rs1012477</i>	G > C (0.83/0.16)	Cromosoma 1; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Benna, et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs57875989</i>	Supresión / inserción	Cromosoma 1; 5'cerca del gen; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Reszka et al., 2017)
BMAL1	<i>rs2290035</i>	T > A/C (0.49/0.50/0.00)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs969485</i>	G > A/C (0.30/0.70/0.00)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs3816358</i>	C > A/T (0.90/0.90/0.00)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
	<i>rs2278749</i>	C > T (0.83/0.16)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
	<i>rs3816360</i>	T > A/C (0.37/0.00/0.62)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
BMAL2	<i>rs2306074</i>	T > C (0.67/0.32)	Cromosoma 12; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
CRY1	<i>rs11113179</i>	C > T (0.90/0.09)	Cromosoma 12; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
	<i>rs1056560</i>	C > A (0.45/0.54)	Cromosoma 12; 3' UTR; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Morales-Santana et al., 2019) y (Qu et al., 2016)
CRY2	<i>rs11038689</i>	A > G (0.77/0.22)	Cromosoma 11; intrón, Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016)
	<i>rs1401417</i>	C > G (0.77/0.22)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Benna et al., 2017) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs7123390</i>	G > A (0.74/0.25)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs2292912</i>	C>A/G/T (0.29/0.00/0.70/0.00)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Pham et al., 2019) y (Morales-Santana et al., 2019)

	<i>rs11605924</i>	A > C (0.49/0.50)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
TIMELESS	<i>rs7302060</i>	T > A/C/G (0.59/0.00/0.40/0.00)	Cromosoma 12; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Reszka et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs2291738</i>	T > C (0.54/0.45)	Cromosoma 12; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Pham et al., 2019), (Reszka et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs774036</i>	G > A/C (0.55/0.44/0.00)	Cromosoma 12; intrón; Homo sapiens	(Pham et al., 2019)
	<i>rs61376834</i>	A > G/C (0.95/0.04/0.00)	Cromosoma 12; variante sin sentido; Homo sapiens	(LeVan et al., s. f., p. 2019)
RORA	<i>rs10519097</i>	C > T (0.86/0.14)	Cromosoma 15; intrón; Homo sapiens	(Benna et al., 2017)
	<i>rs7164773</i>	C > A/T (0.52/0.00/0.47)	Cromosoma 15; intrón; Homo sapiens	(Benna et al., 2017)
	<i>rs1482057</i>	A > C/G/T (0.19/0.80/0.00/0.00)	Cromosoma 15; intrón; Homo sapiens	(Pham et al., 2019), (LeVan et al., s. f., p. 2019) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs12914272</i>	A > G (0.37/0.62)	Cromosoma 15; intrón; Homo sapiens	(LeVan et al., s. f., p. 2019)
RORB	<i>rs3750420</i>	C > T/A (0.68/0.31/0.00)	Cromosoma 9; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016)
	<i>rs3903529</i>	T > A (0.75/0.24)	Cromosoma 9; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Pham et al., 2019)
	<i>rs10746964</i>	T > A/C/G (0.02/0.00/0.97/0.00)	Cromosoma 9; intrón; Homo sapiens	(LeVan et al., s. f., p. 2019)
NPAS2	<i>rs895520</i>	G > A (0.60/0.39)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Rajendran et al., 2020), (Reszka et al., 2017) y (Benna et al., 2017)
	<i>rs1016597</i>	T > A/C/G (0.02/0.97/0.00/0.00)	Cromosoma 6; intrón; Homo sapiens	(Benna et al., 2017) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs3820787</i>	A > C/G/T (0.36/0.00/0.63/0.00)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Benna et al., 2017) y (Pham et al., 2019)
	<i>rs12712085</i>	A > G (0.40/0.59)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Benna et al., 2017)
	<i>rs1542178</i>	A > G/T (0.32/0.67/0.00)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Benna et al., 2017)

rs17024869	T>C (0.90/0.09)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Benna et al., 2017)
rs1167419 y rs464895	A > G	rs1167419 se fusionó con rs464895 el 8 de octubre de 2002 (compilación 108)	(Reszka et al., 2017)
rs3841571	Deleción: delCAGGCAT (G) 5 CC Frecuencia: GCCCAGGCATGGGGGC C = 0.86/ GCC = 0,13	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(LeVan et al., s. f., p. 2019)
rs3768984	A>C (0.75/0.24)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(LeVan et al., s. f., p. 2019)
rs1053095	T>A (0.60/0.39)	Cromosoma 2; 3' UTR; Homo sapiens	(LeVan et al., s. f., p. 2019)
rs2305160	A > G (0.32/0.67)	Cromosoma 2; NPAS2: variante de sentido erróneo NPAS2-AS1: Variante de intrón; Homo sapiens	(Gu et al., 2017), (Reszka et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
rs2305159	A>C/G (0.70/0.29/0.00)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Gu et al., 2017) y (Reszka et al., 2017)
rs1542179	A>G/C (0.66/0.33/0.00)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Gu et al., 2017) y (Reszka et al., 2017)
rs2043534	C>T (0.33/0.66)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
rs1369481	T>C (0.27/0.72)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
rs1811399	C>A/T (0.25/0.74/0.00)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
rs965519	A>G (0.82/0.17)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017)
rs17024926	T>C (0.67/0.32)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)

Otro estudio realizado en China basado en la evaluación de polimorfismos en genes circadianos, biosíntesis de melatonina y vías de señalización, dio a conocer que la variación *rs3805151* del gen *Clock* eleva el riesgo de adquirir cáncer de mama en la población china en un 35% (Morales-Santana et al., 2019), asimismo se logró identificar a variados polimorfismos potenciales, entre ellos, *rs11605924* *Cry2* muestra una mayor incidencia de contraer cáncer de mama, del mismo modo, el gen *Clock* las variantes *rs10462028* y *rs1801260*, generando un aumento considerable de un 200% aproximadamente al riesgo de adquirir cáncer, en donde se puede predecir que aquellas mujeres portadoras de alguno de estos polimorfismos tendrán mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama. A causa de esto, se ha considerado a *Clock* como un posible gen de riesgo para el desarrollo cáncer de mama (Reszka et al., 2017), asimismo se ha descubierto que la expresión de *Clock* está elevada en los tejidos del cáncer de mama y asociado con una red de transcripciones relevantes para el cáncer (Y. Chen et al., 2019). Pese a ello, existen algunas variaciones de *Clock* que cumplen un papel protector, como lo es *rs6850524* reduciendo el riesgo de adquirir cáncer en un 55% y *rs13102385* en un 54% (Reszka et al., 2017).

Tres SNPs intrónicos *rs3816358*, *rs2278749*, *rs3816360* en *Bmal1* se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el riesgo de cáncer de mama en tres estudios epidemiológicos: El primer estudio, fue un análisis de casos y controles GENICA en Alemania , el segundo fue el estudio de casos y controles en Noruega y un estudio en el hospital en Canadá. En base a los estudios epidemiológicos dos de los tres SNPs intrónicos presentan una asociación de

protección contra el cáncer de mama, como lo es en el caso de la variante *rs3816358* en el gen *Bmal1* con una disminución a contraer cáncer de un 18% y *rs2278749* con una disminución de un 55%, pero a diferencia de *rs3816360* genera un aumento de riesgo para adquirir cáncer un 24% en la población canadiense (Reszka et al., 2017). Sin embargo, considerando al mismo gen, se observa un aumento en la frecuencia de las variaciones *rs3903529*, *rs969485* y *rs2290035*, considerándolos como relevantes para el riesgo contraer cáncer de mama con un 91%, este estudio se realizó en enfermeras de Noruega (Valenzuela et al., 2016).

Asimismo, en la población china, el cáncer de mama se ha visto asociado a los polimorfismos de *Per2 rs934945* elevando el riesgo de adquirir cáncer en un 15%, *Cry1* con los polimorfismos *rs1056560* en un 11% (Morales-Santana et al., 2019) y *rs11113179* con un 35% (Reszka et al., 2017).

Considerando a aquellos polimorfismos que cumplen una función protectora se encuentra la variación *rs2306074* la cual tendría una función protectora de un 70% del riesgo en mujeres de Noruega asociado a *Bmal2* (Reszka et al., 2017), por otra parte, se observa dicha función en el gen *Cry2 rs11038689* disminuyendo el riesgo de contraer cáncer de mama en un 29% y *rs1401417* en un 76% (Morales-Santana et al., 2019) en trabajadoras con turnos superiores a los 2 años considerando 4 o más turnos nocturnos por mes (Benna et al., 2017) y dentro del mismo gen *rs7123390* posee una disminución considerable de poseer cáncer de mama en un 56% (Valenzuela et al., 2016), Entre los SNP examinados dentro de los genes *PER*, sólo los homocigotos menores de *Per1 rs3027188* y *rs2253820* poseían un riesgo reducido de cáncer de mama (Reszka et al., 2017). A pesar de

eso, la variación de *Cry2 rs2292912* aumentaba el riesgo con mujeres que portaban el genotipo CG, pero en aquellas que portaban GG o CC disminuía (Pham et al., 2019) considerando su variación a una posible interacción con el trabajo por turnos (Morales-Santana et al., 2019).

En base a estudios realizados anteriormente, se han analizado los efectos de las variantes de *Per3*, asociados con muchos fenotipos, incluyendo la preferencia diurna y la pérdida de sueño/desalineación circadiana (LeVan et al., s. f.). Se ha visto un aumento de riesgo de contraer cáncer si se posee la variante *rs1012477* del gen *Per3* (Benna et al., 2017) y del mismo modo, *rs57875989* elevando el riesgo de desarrollar cáncer en un 70% (Reszka et al., 2017); otro gen relevante ha sido *Per1 rs2289591* aumentando el riesgo de genotipo variante heterocigoto. Por el contrario a los polimorfismos mencionados, el gen *Timeless* y sus variaciones reducen el riesgo de en pacientes que presenten el alelo C de *rs7302060* cumpliendo una función de “protección” con una disminución de un 44% (Valenzuela et al., 2016) y el alelo G *rs2291738* con un 54% (Morales-Santana et al., 2019), del mismo modo, *rs774036* el cual no se asoció con el cáncer de mama en mujeres europeas y asiáticas (Pham et al., 2019).

El riesgo aumenta cuando las mujeres pasan mucho más tiempo trabajando durante las horas nocturnas, pero es aún mayor cuando tienen los alelos para *BMAL1 rs2290035*, *rs969485* y *rs3903529* o la variante *rs3750420* del gen *Rorb* (Valenzuela et al., 2016), además de *rs1482057* en *Rora*, para las mujeres con al menos un alelo A tenían un mayor riesgo de cáncer de mama, pero en las mujeres con el homocigoto CC no fue asociado con el cáncer de mama y, en cambio,

disminuyó el riesgo (Pham et al., 2019), un estudio relacionado con este polimorfismo junto a *rs12914272* se asociaron con el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, pero no premenopáusicas (LeVan et al., s. f.).

Dentro del gen *Npas2* las variaciones *rs1016597* y *rs3820787* mostraron una significativa asociación con el cáncer de mama en mujeres con el sistema de trabajo por turnos en un periodo aproximado de 2 años (Benna et al., 2017), aumentando el riesgo en un 16%, *rs1167419* en un 10%, *rs2043534*, *rs1369481* y *rs1811399* en un 13% (Reszka et al., 2017), sin embargo, se demostró que *rs17024869* y su asociación estadísticamente significativa tuvo un bajo nivel de evidencia (Benna et al., 2017). Asimismo, *rs2305159* y *rs1542179* reducen en un 0.9%, sin embargo, es *rs2305160* el cual presenta una reducción en el riesgo de cáncer en un 53%, del mismo modo, en los homocigotos menores de *Npas2* *rs17024926* se presenta en trabajadoras con turnos nocturnos, involucrando 3 noches consecutivas durante al menos 5 años en comparación con los individuos con homocigotos mayores en el grupo de referencia que trabajaban de 0 a 2 noches consecutivas, reduce el riesgo en un 67% (Reszka et al., 2017).

Los genes reloj y el cáncer gástrico

El cáncer gástrico es la segunda causa principal de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial, afectando casi un millón de personas al año, en donde el pronóstico de los pacientes sigue siendo desalentador a pesar de los avances médicos y tratamientos quirúrgicos y adyuvantes, con una supervivencia global a 5 años inferior al 25% (Qu et al., 2016).

Existen algunas descripciones de variaciones polimórficas de los genes reloj que pueden afectar el ciclo celular, vías oncogénicas y factores tróficos que pueden aumentar el desarrollo de cáncer gástrico y que se encuentran resumidos en la **Tabla-2**. Existen hallazgos opuestos sobre los efectos de los polimorfismos del gen *Clock*, han descubierto que el mayor número de alelos vinculados a una menor asociación en la expresión en C *rs379474* y G *rs1801260*; asimismo, se incorporó un modelo de evaluación multivariante e interacciones gen-gen asociado con el pronóstico del paciente mediante análisis y se halló que la variante *rs11133399* como un factor de riesgo principal en pacientes con cáncer gástrico revelando además, que el alelo G de *rs11133399* presente dentro de la unión de RX α en 5' UTR de *Clock* podría mejorar significativamente la actividad transcripcional de *Clock* en células cancerígenas (Y. Chen et al., 2019).

Tabla N°2 “Polimorfismos asociados a cáncer gástrico”

Gen	SNP	Variación (Frecuencia Alélica Global)	Ubicación	Referencia
CLOCK	<i>rs1801260</i>	A>G (0.73/0.26)	Cromosoma 4; 3' UTR; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Y. Chen et al., 2019)
	<i>rs11133399</i>	A>G (0.69/0.30)	Cromosoma 4; variante ascendente; Homo sapiens	(Y. Chen et al., 2019)
	<i>rs3749474</i>	C>T (0.65/0.34)	Cromosoma 4; 3' UTR; Homo sapiens	(Y. Chen et al., 2019)
PER1	<i>rs3027178</i>	T > G (0.70/0.29)	Cromosoma 17; variante sinónima; Homo sapiens	(Rajendran et al., 2020)
	<i>rs2735611</i>	G>A (0.21/0.78)	Cromosoma 17; variante sinónima; Homo sapiens	(Qu et al., 2016)
PER2	<i>rs934945</i>	C>T (0.80/0.19)	Cromosoma 2; variante sin sentido; homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Rajendran et al., 2020) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs2304669</i>	T>A/C (0.86/0.00/0.13)	Cromosoma 2; variante sinónima; Homo sapiens	(Qu et al., 2016)
PER3	<i>rs228669</i>	T > C (0.07/0.92)	Cromosoma 1; variante sinónima; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Qu et al., 2016)
	<i>rs228729</i>	T>C (0.34/0.65)	Cromosoma 1; intrón; Homo sapiens	(Qu et al., 2016)
	<i>rs2640908</i>	C>T (0.80/0.19)	Cromosoma 1; variante sinónima; Homo sapiens	(Qu et al., 2016)
	<i>rs172933</i>	T>A/C (0.23/0.00/0.76)	Cromosoma 1; intrón; Homo sapiens	(Qu et al., 2016)
	<i>rs2859390</i>	A>C/G (0.84/0.00/0.15)	Cromosoma 1; intrón; Homo sapiens	(Qu et al., 2016)
BMAL1	<i>rs1044432</i>	A>T (0.83/0.16)	Cromosoma 11; BTBD10: Variante de transcripción sin codificación; Homo sapiens	(Y. Chen et al., 2019)
	<i>rs2279284</i>	C>T (0.74/0.25)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Y. Chen et al., 2019)

CRY1	<i>rs3809236</i>	G>A/C (0.94/0.05/0.00)	Cromosoma 12; 5' UTR Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Qu et al., 2016)
	<i>rs1056560</i>	C>A (0.45/0.54)	Cromosoma 12; 3' UTR; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Morales-Santana et al., 2019) y (Qu et al., 2016)
CRY2	<i>rs6798</i>	T>A/C/G (0.11/0.00/0.88/0.00)	Cromosoma 11; 3' UTR; Homo sapiens	Qu et al., 2016)
	<i>rs2292910</i>	A>C (0.33/0.66)	Cromosoma 11; 3' UTR; Homo sapiens	Qu et al., 2016)
RORA	<i>rs339972</i>	C>G/T (0.22/0.00/0.77)	Cromosoma 15; intrón; Homo sapiens	(Benna et al., 2021) y (Rajendran et al., 2020)
NPAS2	<i>rs895520</i>	G > A (0.60/0.39)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Rajendran et al., 2020), (Reszka et al., 2017) y (Benna et al., 2017)
	<i>rs1053096</i>	T>C/A (0.32/0.67/0.00)	Cromosoma 2; 3' UTR; Homo sapiens	(Benna et al., 2017)
	<i>rs1562313</i>	C>T (0.80/0.19)	Cromosoma 2; variante sinónima; Homo sapiens	(Y. Chen et al., 2019)
	<i>rs9223</i>	C>G/T (0.68/0.00/0.31)	Cromosoma 2; variante sinónima; Homo sapiens	(Y. Chen et al., 2019)
	<i>rs2305158</i>	G>A/T (0.77/0.22/0.00)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Y. Chen et al., 2019)

Un estudio estuvo relacionado con el gen *Bmal1* *rs1044432* y *rs2279284* presentaron una asociación significativa con la supervivencia del cáncer gástrico; como socio importante de *Clock*, *Bmal1* se ha considerado como un supresor de tumores en varios tipos de cáncer, mientras que diversos estudios han considerado que *Bmal1* tiene un riesgo potencial de promover el crecimiento y la progresión tumoral (Y. Chen et al., 2019).

Otro estudio realizado en base a interacciones gen-gen de orden superior en el pronóstico de cáncer gástrico buscaba revelar si algunos SNP lograran predecir potencialmente el resultado del paciente mediante un análisis de árbol de supervivencia. Tres de ellos *Cry1 rs1056560*, (Qu et al., 2016) *Per1 rs3027178* una variante genética con un efecto funcional sinónimo se asoció con una predisposición reducida en un 24% (Rajendran et al., 2020) y *Per3 228729* demostraron interacciones gen-gen, en donde se observó que de los tres *Cry1 rs1056560* mostró mayor tiempo de supervivencia en pacientes que portaran los alelos CG (Qu et al., 2016). Asimismo, el gen *Rora rs339972* se asoció de una menor manera para la predisposición al desarrollo del cáncer gástrico y *Per2 rs934945* con una disminución de un 28% (Rajendran et al., 2020) aludiendo de esta manera a que no todos los polimorfismos son negativos para nuestra salud, a pesar de ello, este último SNP no es favorable para el desarrollo de cáncer de mama debido a que eleva el riesgo en un 15% (Valenzuela et al., 2016). Sin embargo, como ya hemos visto, existen variados tipos de polimorfismos asociados a un aumento de riesgo significativo como lo es *Npas2 rs895520* con un alza de un 24% (Rajendran et al., 2020).

Los genes reloj y el cáncer de próstata

El desarrollo normal del cáncer de próstata depende de los niveles de andrógenos, lo que genera una relación con los genes del reloj debido a que son capaces de regular la producción de andrógenos, lo que afecta la evolución del cáncer de próstata (Morales-Santana et al., 2019). Se encontraron variaciones genéticas comunes o SNPs, las cuales se detallan en la **Tabla-3**, en variadas poblaciones a nivel mundial. Por ejemplo, a partir de observaciones que se realizaron en base a un aumento de los riesgos de cáncer entre trabajadores por turnos y en países con más exposición de luz durante la noche. Un estudio evaluó la asociación de la expresión de *Npas2* con el resultado del cáncer de próstata utilizando los datos del Proyecto de Oncogenoma de Próstata de MSKCC y de manera consistente, el nivel de expresión del gen *Npas2* fue significativamente menor en los casos de formas más agresivas de cáncer de próstata, sin embargo, en ciertos casos, *Npas2* se ha visto que contribuye a la asociación con el riesgo de cáncer de próstata, como lo es el polimorfismo *rs6542993* el cual estaba asociado como un biomarcador para la progresión del cáncer (Yu et al., 2019); curiosamente, otro polimorfismo de *Npas2* simultáneamente es significativo para el cáncer de mama *rs17024926* se encontró asociado al riesgo de cáncer de próstata (Reszka et al., 2017).

Tabla N°3 “Polimorfismos asociados a cáncer de próstata”

Gen	SNP	Variación (Frecuencia Alélica Global)	Ubicación	Referencia
CLOCK	<i>rs11133373</i>	C > G/T/A (0.83/0.16/0.00/0.00)	Cromosoma 4; SRD5A3: Variante de intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Pham et al., 2019), (Reszka et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
PER1	<i>rs2289591</i>	C > A/G/T (0.83/0.16/0.00/0.00)	Cromosoma 17; 5´cerca del gen; homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs885747</i>	G > A/C/T (0.65/0.00/0.34/0.00)	Stop Gained: Micro RNA 6883 Cromosoma 17; intrón; Homo sapiens	(Morales-Santana et al., 2019)
PER2	<i>rs7602358</i>	G > T/C/A (0.23/0.76/0.00/0.00)	Cromosoma 2; intrón; homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Morales-Santana et al., 2019)
PER3	<i>rs1012477</i>	G > C (0.83/0.16)	Cromosoma 1; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Benna, et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
BMAL	<i>rs7950226</i>	G > A (0.53/0.46)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs57875989</i>	Supresión / inserción	Cromosoma 1; 5´cerca del gen; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs228697</i>	C > G (0.89/0.10)	Cromosoma 1; variante sin sentido; Homo sapiens	(Morales-Santana et al., 2019)
CRY1	<i>rs7297614</i>	C > T (0.36/0.63)	Cromosoma 12; 5´UTR; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs1921126</i>	C > T (0.44/0.55)	Cromosoma 12; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs12315175</i>	T > A/C (0.80/0.00/0.19)	Cromosoma 12; 5´UTR; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016)
	<i>rs10778534</i>	T > C/G (0.70/0.29/0.00)	Cromosoma 12; Consecuencia: ninguno; Homo sapiens	(Morales-Santana et al., 2019)
CRY2	<i>rs1401417</i>	C > G (0.77/0.22)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Valenzuela et al., 2016), (Benna et al., 2017), (Morales-Santana et al., 2019) y (Reszka et al., 2017)

	<i>rs2292912</i>	C>A/G/T (0.29/0.00/0.70/0.00)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	(Pham et al., 2019) y (Morales-Santana et al., 2019)
RORA	<i>rs17191414</i>	A>G (0.74/0.25)	Cromosoma 15; ICE2: Variante Intrón; Homo sapiens	(Morales-Santana et al., 2019)
NPAS2	<i>rs1542178</i>	A>G/T (0.32/0.67/0.00)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Gu et al., 2017)
	<i>rs2305160</i>	A > G (0.32/0.67)	Cromosoma 2; NPAS2: variante de sentido erróneo; NPAS2-AS1: Variante de intrón; Homo sapiens	(Gu et al., 2017), (Reszka et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs2305159</i>	A>C/G (0.70/0.29/0.00)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Gu et al., 2017) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs1542179</i>	A>G/C (0.66/0.33/0.00)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Gu et al., 2017) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs4851392</i>	A>G/T (0.25/0.74/0.00)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Gu et al., 2017)
	<i>rs13019460</i>	C>G (0.78/0.21)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Gu et al., 2017)
	<i>rs6747874</i>	G>A/C (0.72/0.27/0.00)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Gu et al., 2017)
	<i>rs6747755</i>	G>A (0.76/0.23)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Gu et al., 2017)
	<i>rs1369481</i>	T>C (0.27/0.72)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs17024926</i>	T>C (0.67/0.32)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Reszka et al., 2017) y (Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs895521</i>	T>C (0.20/0.79)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs6542993</i>	T>A/G (0.72/0.27/0.00)	Cromosoma 2; intrón; Homo sapiens	(Yu et al., 2019)

Un estudio de casos y controles en una población de hombres caucásicos dio a conocer el hallazgo de algunos polimorfismos que se asociaron manera significativa al riesgo de cáncer de próstata, específicamente, las variantes son *Bmal1* rs7950226, *Clock* 11133373, *Cry1* rs12315175, *Cry2* rs2292912, *Npas2* rs1369481, rs895521 y rs17024926, *Per1* rs885747 y rs2289591, *Per2* rs7602358 y *Per3* rs1012477. Sin embargo, el riesgo cambiaba significativamente según la agresividad de la enfermedad para los polimorfismos rs885747 y rs2289591 en *Per1*, rs1012477 en *Per3* y rs11133373 en *Clock*. El estudio también identificó otra variante en el grupo de Seattle, rs228697 en *Per3*, que no se probó más en el grupo sueco debido a inconvenientes de genotipificación; asimismo este estudio reveló que dos polimorfismos *Cry1* rs7297614 y rs1921126 se asociaron con un aumento de la mortalidad en 2 de cada 3 grupos y se demostró una asociación similar para *Cry1* rs12315175 (Morales-Santana et al., 2019).

Por otra parte, uno de los primeros estudios epidemiológicos en una población china sobre el cáncer de próstata y sus SNP asociados, identificó los siguientes polimorfismos *Cry2* rs1401417, *Npas2* rs2305160 y *Per1* rs2585405 (Y. Chen et al., 2019). El alelo C de *Cry2* presentó un riesgo potencial de cáncer de próstata en comparación a aquellos que portaban el genotipo GG, además, el alelo A de *Npas2* se asoció con un riesgo reducido (Morales-Santana et al., 2019).

Los genes reloj asociado a variados tipos de cáncer

Como bien sabemos, los factores de alteración nocturna como lo es el sistema de trabajo por turnos han generado la predisposición de asociar esa variable con polimorfismos de genes reloj, causando aumentos considerables en el riesgo de contraer otros tipos de cáncer que son detallados en la **Tabla-4**, por ejemplo, se ha analizado que los SNP *Per1 rs3027178*, *Per3 rs228669* y *rs2640908* y *Cry1 rs3809236* otorgan susceptibilidad a varios cánceres, al igual que el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el linfoma no Hodgkin y etc. (Qu et al., 2016).

En base al cáncer colorrectal, se ha identificado una asociación relevante en el gen *Clock rs1801260*, dando a conocer una mayor prevalencia en un paciente con cáncer portador del alelo C en comparación con un paciente control; asimismo el gen *Per3 rs57875989* en EE.UU se asocia a un mayor riesgo de formar un adema colorrectal (Valenzuela et al., 2016). Por otra parte, utilizando el modelo codominante *Per2 rs934945*, los heterocigotos tenían una predisposición disminuida en comparación con los homocigotos para el alelo común C del 31%, pero no se encontró asociación de *Per2 rs934945* con cáncer colorrectal ni con el modelo alélico ni codominante (Rajendran et al., 2020).

Varios estudios han considerado el cáncer de páncreas como una de las principales causas de mortalidad en poblaciones de los países occidentales, demostrando la alteración de la expresión en genes circadianos, sin embargo, se encontró una asociación al gen *Rora rs12913421*, pero la importancia desapareció después de corregir múltiples comparaciones (Morales-Santana et al., 2019).

Tabla N°4 “Polimorfismos asociados a variados tipos de cáncer”

Gen	SNP	Variación (Frecuencia Alélica Global)	Ubicación	Tipo de cáncer	Referencia
CLOCK	<i>rs1801260</i>	A > G (0.73/0.27)	Cromosoma 4; 3'UTR variante; Homo sapiens	Cáncer colorrectal	(Valenzuela et al., 2016) y (G. Chen et al., 2020)
	<i>rs11133391</i>	T > C (0.64/0.35)	Cromosoma 4; intrón; homo sapiens	Glioma	(Valenzuela et al., 2016) y (Reszka et al., 2017)
PER1	<i>rs2585405</i>	C > G (0.13/0.86)	Cromosoma 17; sin sentido; Homo sapiens	Glioma	(Valenzuela et al., 2016) y (Dai et al., 2011)
PER2	<i>rs7602358</i>	G > T/C/A (0.23/0.76/0.00/0.00)	Cromosoma 2; intrón; homo sapiens	Mezclado	(Morales-Santana et al., 2019)
	<i>rs934945</i>	C > T (0.80/0.19)	Cromosoma 2; variante sin sentido; homo sapiens	Cáncer colorrectal	(Valenzuela et al., 2016), (Rajendran et al., 2020) y (Morales-Santana et al., 2019)
PER3	<i>rs57875989</i>	Supresión / inserción	Cromosoma 1; 5'cerca del gen; Homo sapiens	Cáncer colorrectal	(Valenzuela et al., 2016) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs228669</i>	T > C (0.07/0.92)	Cromosoma 1; variante sinónima; Homo sapiens	Carcinoma hepatocelular	(Valenzuela et al., 2016) y (Qu et al., 2016)
	<i>rs228644</i>	G > A (0.61/0.38)	Cromosoma 1; intrón; Homo sapiens	Cáncer de pulmón	(Valenzuela et al., 2016)
	<i>rs2640908</i>	C > T (0.80/0.19)	Cromosoma 1; variante sinónima; Homo sapiens	Carcinoma hepatocelular	(Qu et al., 2016)
CRY1	<i>rs3809236</i>	G > A/C (0.94/0.05/0.00)	Cromosoma 12; 5' UTR Homo sapiens	Carcinoma hepatocelular	(Valenzuela et al., 2016) y (Qu et al., 2016)
	<i>rs12315175</i>	T > A/C (0.80/0.00/0.19)	Cromosoma 12; 5' UTR; Homo sapiens	Glioma	(Valenzuela et al., 2016)
CRY2	<i>rs1401417</i>	C > G (0.77/0.22)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	Linfoma no Hodgkin	(Valenzuela et al., 2016), (Benna et al., 2017), (Morales-Santana et al., 2019) y (Reszka et al., 2017)
	<i>rs11038689</i>	A > G (0.77/0.22)	Cromosoma 11; intrón, Homo sapiens	Linfoma no Hodgkin	(Valenzuela et al., 2016) y (Reszka et al., 2017)

	<i>rs7123390</i>	G>A (0.74/0.25)	Cromosoma 11; intrón; Homo sapiens	Linfoma no Hodgkin	(Valenzuela et al., 2016) y (Reszka et al., 2017)
RORA	<i>rs10162630</i>	G>A/C (0.52/0.47/0.00)	Cromosoma 15; intrón; Homo sapiens	Mezclado	(Benna et al., 2017)
	<i>rs10519097</i>	C>T (0.86/0.14)	Cromosoma 15; intrón; Homo sapiens	Mezclado	(Benna et al., 2017)
	<i>rs12913421</i>	G>A (0.73/0.26)	Cromosoma 15; intrón; Homo sapiens	Cáncer Pancreático	(Morales-Santana et al., 2019)
NPAS2	<i>rs1053096</i>	T>C/A (0.32/0.67/0.00)	Cromosoma 2; 3' UTR; Homo sapiens	Mezclado	(Benna et al., 2017)
	<i>rs1167419</i> y <i>rs464895</i>	A > G	<i>rs1167419</i> se fusionó con <i>rs464895</i> el 8 de octubre de 2002 (compilación 108)	Mezclado	(Reszka et al., 2017)

Además, un estudio en personas caucásicas con diagnóstico de glioma mostró asociaciones para los polimorfismos *Per1 rs2585405* (Madden et al., 2014), *Clock rs11133391* en un modelo recesivo aumentó el riesgo de oligodendroglioma y *Cry1 rs12315175* (Valenzuela et al., 2016).

El linfoma no Hodgkin se caracteriza por la linfoproliferación y campos clínicos avanzados, mediante un análisis podemos considerar las variantes potenciales *Cry2 rs11038689*, *rs7123390* y *rs1401417* (Valenzuela et al., 2016). Por otra parte, se ha encontrado que un SNP sinónimo en el gen *Per3 rs2640908* se correlaciona con el pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular (Qu et al., 2016); asimismo el genotipado de los pacientes de poblaciones chinas diagnosticados con carcinoma hepatocelular primario mostró una asociación entre los SNP únicos de *Per3 rs228669* y *Cry1 rs3809236*. Estos precedentes refuerzan la idea de que los genes reloj pueden ser moduladores del ciclo celular y eso modula el riesgo de cáncer (Valenzuela et al., 2016).

Conclusión

Los seres humanos tienen carácter diurno, es decir, activos durante el día y descanso por la noche, esta oscilación diaria de comportamiento y fisiología está estrictamente relacionada con los ritmos circadianos, los cuales son procesos biológicos endógenos controlados por genes reloj encargados de regular variadas funciones fisiológicas en un periodo de 24 horas. Hoy en día, en las sociedades modernas, los cambios en el estilo de vida han provocado una alteración en el sistema, una interrupción de la homeostasis circadiana, considerando actividades como, por ejemplo, el uso de luz artificial a largas horas de la noche pudiese determinar consigo un mayor riesgo de contraer diversas enfermedades incluyendo, el síndrome metabólico, obesidad, e inclusive el cáncer y así producir un impacto negativo sobre la salud de los seres humanos.

El ciclo circadiano es funcional por medio de bucles de retroalimentación de los genes circadianos y controla la fisiología diaria al ensamblar la proliferación y el metabolismo celular, reparación del daño del ADN e incluso la apoptosis en los tejidos periféricos. La señal circadiana más considerable es la luz ambiental que recibe el organismo por medio de un subconjunto de neuronas ganglionares ubicadas en la retina las cuales se transmiten directamente al núcleo supraquiasmático hipotalámico para posteriormente por medio de vías de salida circadianas generan un ritmo circadiano acoplado a diversos tejidos mediante un control de señalización específico de cada tejido, asimismo, funciona mediante la interacción de bucles de retroalimentación en todas las células del cuerpo, que a

nivel molecular está impulsado por los genes *Clock*, *Bmal1-2*, *Per1-3*, *Cry1-2*, *Timeless*, *Rora*, *Rorb* y *Npas2*. En el caso del ciclo diurno busca formar un complejo heterodimérico con *Bmal* y *Clock* para estimular la expresión de *Per1-3* y *Cry1-2*. Los genes *Per* y *Cry* actúan como correpresores y durante la noche disminuyen su expresión impulsando un nuevo ciclo de transcripción. Por esta razón es que el constante uso de luz artificial a largas horas de la noche genera una desregulación en los ritmos circadianos dispersando factores que involucren el desarrollo de cáncer. En esta revisión, se describe el papel de algunos de los SNP (polimorfismo de nucleótido único) en diferentes regiones del gen (promotor, exones, intrones y UTR) y cómo se asocian a la susceptibilidad de 10 tipos de cáncer.

En base a esta revisión, considerando al cáncer de mama, se han podido recopilar 62 polimorfismos asociados a este tipo de cáncer y un ejemplo claro es el gen *Clock* y sus variantes *rs10462028* y *rs1801260* como un posible riesgo para el desarrollo de cáncer en mujeres de Francia y su riesgo tres veces mayor en mujeres noruegas, sin embargo, existen algunas variaciones de *Clock* favorecen la salud, disminuyendo el riesgo de cáncer en un 55% como lo es *rs6850524*, considerándolo además en variados estudios como un supresor de tumores en varios tipos de cáncer. En base al gen *Bmal1* se consideran relevantes las variaciones *rs3903529*, *rs969485* y *rs2290035*, con un 91% de riesgo contraer cáncer de mama en mujeres noruegas por lo que se considera como un riesgo potencial de promover el crecimiento y la progresión tumoral, por el contrario, la variación *rs2306074* asociado a *Bmal2* el cual genera una reducción de un 70% de riesgo dentro de la misma población. Otro ejemplo es respecto al gen *Npas2*, se ha visto asociado al

cáncer gástrico, cáncer de mama y de próstata aumentando el riesgo en variados porcentajes dependiendo del tipo de cáncer. Pero al igual que con los genes anteriores *Npas2* posee variaciones, como por ejemplo *Npas2 rs17024926* se presenta en trabajadoras con turnos nocturnos, que reducen el riesgo de cáncer de mama en un 67%. Esto plantea la idea de que no todos los polimorfismos son desencadenantes de enfermedades o marcadores de incidencia o riesgo de cáncer, dado que existen algunos que crean una protección dentro del organismo, asimismo se puede inferir que es dependiente de la población en la que se expresen se verá reflejado un aumento o disminución de riesgo a contraer cáncer.

La proliferación celular es un proceso vital para cada organismo en el planeta, ya que es clave para la reparación de los seres vivos y el ciclo circadiano puede entregar información relevante para un correcto funcionamiento. El ciclo celular se lleva a cabo en una serie de fases denominadas: G1 conocida como la primera fase de crecimiento y preparar a la célula para dividirse, para hacerlo debe ingresar a la fase S cuando la célula sintetiza una copia de su ADN. Una vez que el ADN duplicado se encuentra disponible, la célula pasa a la fase siguiente G2 la que vendría siendo su segunda fase de crecimiento donde se condensa y organiza el material genético dando paso a la última fase M (Mitosis) para adquirir dos células hijas y así el ciclo vuelve a comenzar. Sin embargo, existen alteraciones en este ciclo y dar lugar a una proliferación descontrolada, como por ejemplo, una alteración en el crecimiento tisular, es decir la reparación de tejidos lo que puede dar origen a lo que conocemos como cáncer. Esta enfermedad, de acuerdo con lo visto en diversos estudios se ha manifestado con mayor frecuencia en trabajadores/as con

turnos nocturnos, es decir, con una población que lleva consigo una alteración en su ciclo circadiano.

Durante el ciclo celular se tiene una serie de procesos y moléculas importantes, por ejemplo, las quinasas dependientes de ciclina (CDK) son relevantes para la progresión de este ciclo en la formación del complejo CDK1 que regula la fase G2/M, por otra parte en la replicación del DNA hay una serie de controles o puntos de control relevantes para detectar daños en el DNA, como lo hace la proteína p53 que detiene el ciclo celular en el punto de control G1, pero en las células cancerígenas esta proteína no es funcional o es menos activa en comparación a sus niveles normales; asimismo el gen *Wee-1* regula la proliferación celular y su proteína es capaz de inactivar el complejo CDC2-ciclina B a través de la fosforilación que inhibe la transición entre G2 y M. En variados estudios se ha analizado la eficacia de la regeneración de lesiones, es decir, la realización de cirugías dependiendo del horario en cual se realice como, por ejemplo, en el caso de la hepatectomía parcial la cual estimula a los hepatocitos a entrar en la división celular para la regeneración del hígado. Si la cirugía es realizada durante las últimas horas del día, se induce a las células a ingresar de forma masiva a la fase M en comparación a que si ocurriera por la mañana. En otro se ha observado que la eliminación *Bmal1* en células de carcinoma de colon produce proliferación celular e incrementa las células tumorales, a través de la inhibición de apoptosis y reducción del tiempo de transición entre G2/M como también en expresión de p53 y *Wee-1*, esto es un antecedente que refuerza la idea de que los genes reloj sí son moduladores del ciclo celular.

A pesar de las investigaciones realizadas en base a los SNP y la asociación que presentan con el cáncer, sigue siendo un tema complejo por lo que se requieren más esfuerzos en esta área de investigación, para poder establecer de manera más completa el cómo contribuyen estas variaciones de genes reloj al riesgo de desarrollar cáncer.

Bibliografía

- Angelousi, A., Kassi, E., Nasiri-Ansari, N., Weickert, M. O., Randeva, H., & Kaltsas, G. (2018). Clock genes alterations and endocrine disorders. *European Journal of Clinical Investigation*, 48(6), e12927. <https://doi.org/10.1111/eci.12927>
- Benna, C., Helfrich-Förster, C., Rajendran, S., Monticelli, H., Pilati, P., Nitti, D., & Mocellin, S. (2017). Genetic variation of clock genes and cancer risk: A field synopsis and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(14), 23978-23995. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15074>
- Benna, C., Rajendran, S., Spiro, G., Menin, C., Dall'Olmo, L., Rossi, C. R., & Mocellin, S. (2021). Gender-specific associations between polymorphisms of the circadian gene RORA and cutaneous melanoma susceptibility. *Journal of Translational Medicine*, 19. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02725-5>
- CDC - NIOSH Worker Health Charts. (s. f.). Recuperado 3 de enero de 2022, de https://wwwn.cdc.gov/NIOSH-WHC/chart/ohs-workorg?OU=WORKSCHED_RCD&T=I&V=R2
- Chen, G., Zhang, J., Zhang, L., Xiong, X., Yu, D., & Zhang, Y. (2020). Association analysis between chronic obstructive pulmonary disease and polymorphisms in circadian genes. *PeerJ*, 8. <https://doi.org/10.7717/peerj.9806>
- Chen, Y., Wang, D., Song, Y., Zhang, X., Jiao, Z., Dong, J., Lü, L., Zou, Z., Du, W., & Qu, F. (2019). Functional polymorphisms in circadian positive feedback loop genes predict postsurgical prognosis of gastric cancer. *Cancer Medicine*, 8(4), 1919-1929. <https://doi.org/10.1002/cam4.2050>
- Dai, H., Zhang, L., Cao, M., Song, F., Zheng, H., Zhu, X., Wei, Q., Zhang, W., & Chen, K. (2011). The role of polymorphisms in circadian pathway genes in breast tumorigenesis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 127(2), 531-540. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1231-2>
- Deng, N., Zhou, H., Fan, H., & Yuan, Y. (2017). Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. *Oncotarget*, 8(66), 110635-110649. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22372>
- 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. (2017). *JAMA oncology*, 3(4), 524-548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
- Gu, F., Zhang, H., Hyland, P. L., Berndt, S., Gapstur, S. M., Wheeler, W., Amos, C. I., Bezieau, S., Bickeböller, H., Brenner, H., Brennan, P., Chang-Claude, J., Conti, D. V., Doherty, J. A., Gruber, S. B., Harrison, T. A., Hayes, R. B., Hoffmeister, M., Houlston, R. S., ... Caporaso, N. E. (2017). Inherited variation in circadian rhythm genes and risks of prostate cancer and three other cancer sites in combined cancer consortia. *International journal of cancer*, 141(9), 1794-1802. <https://doi.org/10.1002/ijc.30883>
- Iranzo, J., Martincorena, I., & Koonin, E. V. (2018). Cancer-mutation network and the number and specificity of driver mutations. *Proceedings of the National Academy of*

Sciences of the United States of America, 115(26), E6010-E6019.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1803155115>

Lee, K. A., Gay, C., Byun, E., Lerdal, A., Pullinger, C. R., & Aouizerat, B. E. (2015). Circadian Regulation Gene Polymorphisms are Associated with Sleep Disruption and Duration, and Circadian Phase and Rhythm in Adults with HIV. *Chronobiology international*, 32(9), 1278-1293. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1087021>

Lesicka, M., Jabłońska, E., Wieczorek, E., Peplowska, B., Gromadzińska, J., Seroczyńska, B., Kalinowski, L., Skokowski, J., & Reszka, E. (2019). Circadian Gene Polymorphisms Associated with Breast Cancer Susceptibility. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22). <https://doi.org/10.3390/ijms20225704>

LeVan, T. D., Xiao, P., Kumar, G., Kupzyk, K., Qiu, F., Klinkebiel, D., Eudy, J., Cowan, K., & Berger, A. M. (s. f.). Genetic Variants in Circadian Rhythm Genes and Self-Reported Sleep Quality in Women with Breast Cancer. *Journal of Circadian Rhythms*, 17. <https://doi.org/10.5334/jcr.184>

Lin, E., Kuo, P.-H., Liu, Y.-L., Yang, A. C., Kao, C.-F., & Tsai, S.-J. (2017). Effects of circadian clock genes and health-related behavior on metabolic syndrome in a Taiwanese population: Evidence from association and interaction analysis. *PLoS ONE*, 12(3), e0173861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173861>

Mendoza, J. (2009). NEUROBIOLOGÍA DEL SISTEMA CIRCADIANO: SU ENCUENTRO CON EL METABOLISMO. *Suma Psicológica*, 16, 12.

Merbitz-Zahradnik, T., & Wolf, E. (2015). How is the inner circadian clock controlled by interactive clock proteins? *FEBS Letters*, 589(14), 1516-1529. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.05.024>

Morales-Santana, S., Morell, S., Leon, J., Carazo-Gallego, A., Jimenez-Lopez, J. C., & Morell, M. (2019). An Overview of the Polymorphisms of Circadian Genes Associated With Endocrine Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00104>

Numata, M., Hirano, A., Yamamoto, Y., Yasuda, M., Miura, N., Sayama, K., Shibata, M.-A., Asai, T., Oku, N., Miyoshi, N., & Shimoi, K. (s. f.). Metastasis of Breast Cancer Promoted by Circadian Rhythm Disruption due to Light/Dark Shift and its Prevention by Dietary Quercetin in Mice. *Journal of Circadian Rhythms*, 19, 2. <https://doi.org/10.5334/jcr.203>

Papagiannakopoulos, T., Bauer, M., Davidson, S., Heimann, M., Subbaraj, L., Bhutkar, A., Bartlebaugh, J., Heiden, M. V., & Jacks, T. (2016). Circadian Rhythm Disruption Promotes Lung Tumorigenesis. *Cell metabolism*, 24(2), 324-331. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.001>

Pariollaud, M., & Lamia, K. A. (2020). Cancer in the Fourth Dimension: What is the impact of circadian disruption? *Cancer Discovery*, 10(10), 1455. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0413>

Pham, T.-T., Lee, E.-S., Kong, S.-Y., Kim, J., Kim, S.-Y., Joo, J., Yoon, K.-A., & Park, B. (2019). Night-shift work, circadian and melatonin pathway related genes and their

- interaction on breast cancer risk: Evidence from a case-control study in Korean women. *Scientific Reports*, 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47480-2>
- Qu, F., Qiao, Q., Wang, N., Ji, G., Zhao, H., He, L., Wang, H., & Bao, G. (2016). Genetic polymorphisms in circadian negative feedback regulation genes predict overall survival and response to chemotherapy in gastric cancer patients. *Scientific Reports*, 6(1), 22424. <https://doi.org/10.1038/srep22424>
- Rajendran, S., Benna, C., Marchet, A., Nitti, D., & Mocellin, S. (2020). Germline polymorphisms of circadian genes and gastric cancer predisposition. *Cancer Communications*, 40(5), 234-238. <https://doi.org/10.1002/cac2.12008>
- Reszka, E., Przybek, M., Muurlink, O., & Peplonska, B. (2017). Circadian gene variants and breast cancer. *Cancer Letters*, 390, 137-145. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.01.012>
- Sukhumsirichart, W. (2018). Polymorphisms. En *Genetic Diversity and Disease Susceptibility*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76728>
- Valenzuela, F. J., Vera, J., Venegas, C., Muñoz, S., Oyarce, S., Muñoz, K., & Lagunas, C. (2016). Evidences of Polymorphism Associated with Circadian System and Risk of Pathologies: A Review of the Literature. *International Journal of Endocrinology*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2746909>
- Valenzuela-Melgarejo, F. J., Lagunas, C., Carmona-Pastén, F., Jara-Medina, K., & Delgado, G. (2021). Supraphysiological Role of Melatonin Over Vascular Dysfunction of Pregnancy, a New Therapeutic Agent? *Frontiers in Physiology*, 12, 767684. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.767684>
- Vicent, L., & Martínez-Sellés, M. (2021). Circadian rhythms, cardiac arrhythmias and sudden death. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 26(11), 1305-1311. <https://doi.org/10.52586/5025>
- Yildirim, E., Curtis, R., & Hwangbo, D.-S. (2021). Roles of Peripheral Clocks: Lessons from the Fly. *FEBS Letters*. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14251>
- Yu, C.-C., Chen, L.-C., Chiou, C.-Y., Chang, Y.-J., Lin, V. C., Huang, C.-Y., Lin, I.-L., Chang, T.-Y., Lu, T.-L., Lee, C.-H., Huang, S.-P., & Bao, B.-Y. (2019). Genetic variants in the circadian rhythm pathway as indicators of prostate cancer progression. *Cancer Cell International*, 19, 87. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0811-4>