

<https://doi.org/10.52387/1811-5470.2026.1.16>
 CZU: 616:159.9

ABORDAREA INTEGRATIVĂ ASUPRA INTERACȚIUNII FACTORILOR EXOGENI ȘI ENDOGENI: ETIOPATOGENIA CANCERULUI

Rodica GHIMPU,

doctorandă, Școala Doctorală Psihologie,
 Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă”, Chișinău, RM,
profesoară, Școala Gimnazială Specială „Constantin Pufan”,

Galați, România

ORCID: 0009-0005-1513-6669

E-mail: biarod17@yahoo.com

Rezumat. *Lucrarea argumentează că etiopatogenia cancerului nu poate fi redusă la simple alterări genetice sau la efectul singular al unor factori externi, ci trebuie înțeleasă ca rezultat al unei dinamici complexe între vulnerabilitatea endogenă și presiunile mediului exogeni: mediul urban ca spațiu al expunerii cumulative la factori toxici și stresori psihosociali. Stresul psihofiziologic este analizat ca un element catalizator, capabil să influențeze expresia genelor prin mecanisme epigenetice, accentuând conexiunea directă dintre sănătatea mintală și predispoziția oncologică. Se conturează o viziune integrată, în care echilibrul psihologic, nutriția, factorii de mediu și terapiile farmacologice converg în mod sinergic asupra riscului și progresiei cancerului. Perspective aplicative valoroase, precum necesitatea unor intervenții multidimensionale, reducerea expunerii toxice, promovarea strategiilor de modulare epigenetică, educația pentru sănătate, dezvoltarea politicilor publice trebuie orientate către prevenție. Lucrarea oferă o contribuție semnificativă teoretică, prin clarificarea interacțiunii dintre factorii exogeni și endogeni, cât și practică, prin deschiderea unor direcții de cercetare și intervenție ce pot fundamenta managementul oncologic integrativ al viitorului.*

Cuvinte-cheie: *epigenetică, cancer, factori exogeni, factori endogeni, mecanisme oncogenice.*

INTEGRATIVE APPROACH TO THE INTERACTION OF EXOGENEOUS AND ENDOGENOUS FACTORS: ETIOPATHOGENESIS OF CANCER

Summary. *The paper argues that the etiopathogenesis of cancer cannot be reduced to simple genetic alterations or the singular effect of external factors, but must be understood as the result of a complex dynamic between endogenous vulnerability and exogenous environmental pressures: the urban environment as a space of cumulative exposure to toxic factors and psychosocial stressors. Psychophysiological stress is analyzed as a catalytic element, capable of influencing gene expression through epigenetic mechanisms, emphasizing the direct connection between mental health and oncological predisposition. An integrated vision is outlined, in which psychological balance, nutrition, environmental factors and pharmacological therapies converge synergistically on the risk and progression of cancer. Valuable applicative perspectives, such as the need for multidimensional interventions, reducing toxic exposure, promoting epigenetic modulation strategies, health education, and the development of public policies must be oriented towards prevention. The paper offers a significant theoretical contribution, by clarifying the interaction between exogenous and endogenous factors, as well as a practical one, by opening up research and intervention directions that can underpin the integrative oncological management of the future.*

Keywords: *epigenetics, cancer, exogenous factors, endogenous factors, oncogenic mechanisms*

Introducere. În ultimele decenii cancerul a depășit statutul de boală exclusiv somatică, devenind o problemă complexă, multidimensională, cu implicații genetice, epigenetice, sociale și de mediu. Modelele clasice de etiopatogenie, inspirate din paradigma biomedicală liniară, au segmentat cauzele în două mari categorii: factori externi (exogeni), precum agenții cancerigeni chimici sau radiațiile, și fac-

tori interni (endogeni), precum mutațiile ereditare sau instabilitatea genomică spontană. Acest model dihotomic a fost util în primele faze ale oncologiei moderne, dar devine insuficient în fața dovezilor științifice actuale. Conform celor mai recente revizuirii conceptuale [6], înțelegerea cancerului necesită o abordare sistemică, în care factorii exogeni și endogeni nu mai sunt considerați surse indepen-

dente ale bolii, ci elemente interconectate ce se potențează reciproc. De exemplu, expunerea prelungită la poluanți atmosferici nu doar afectează direct ADN-ul, ci și influențează expresia genelor implicate în controlul ciclului celular sau mecanismele epigenetice, declanșând modificări cu transmitere transgenerațională. La rândul lor, predispozițiile genetice pot crește vulnerabilitatea individului la factorii de mediu aparent inofensivi, ceea ce impune regândirea prevenției și a intervenției oncologice într-un cadru integrativ.

Propunem în acest articol un model de *lectură etiologică* în care interacțiunea dintre factorii exogeni (poluare, alimentație, stres cronic) și cei endogeni (vulnerabilitate genetică, epimutageni interni, procese inflamatorii cronice), devine esențială pentru înțelegerea declanșării proceselor oncogenice. În plus, susținem includerea dimensiunii educaționale și comportamentale în analiza etiopatogeniei, considerând că alfabetizarea științifică și accesul la informație devin factori protectivi în sine.

Discuții. Metodologie. Această cercetare propune, astfel, o viziune transdisciplinară asupra cancerului, în care științele medicale, biologia moleculară, educația pentru sănătate și politicile publice converg pentru a formula noi direcții de prevenție, intervenție și conștientizare.

Factorii exogeni: agresori moleculari și perturbatori ai homeostaziei. Poluanții atmosferici – declanșatori tăcuți ai carcinogenezei. Poluarea atmosferică este unul dintre principalii factori exogeni implicați în etiopatogenia cancerului, în special în formele pulmonare, mamare, hematologice și ale tractului digestiv. Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (IARC) a clasificat poluarea aerului exterior ca fiind carcinogenă de grup 1 pentru oameni, având o asociere demonstrată cu cancerul pulmonar și posibil cancerul vezicii urinare.

a) Componentele poluării aerului. Printre cei mai periculoși poluanți se numără:

- Particulele în suspensie (PM2.5 și PM10) – pătrund adânc în plămâni și în circulația sistemică, inducând inflamație și stres oxidativ celular ;
- Dioxidul de azot (NO₂) – rezultat din arderea combustibililor fosili, provoacă deteriorarea ADN-ului și disfuncții ale mitocondriilor ;
- Benzenul, formaldehida, hidrocarburile aromatice policiclice (HAPs) – recunoscute pentru potențialul mutagen și genotoxic;
- Ozonul troposferic (O₃) – nu este direct carci-

nogen, dar accentuează inflamația cronică și stresul oxidativ în țesuturile expuse;

b) Mecanisme biologice implicate în cancerogenează. Expunerea cronică la acești poluanți produce:

- Disreglări epigenetice: hipometilarea globală a ADN-ului și modificări histonice au fost observate la persoanele expuse la concentrații ridicate de PM2.5 ;
- Instabilitate genomică: prin acumularea de leziuni oxidative asupra ADN-ului (8-OHdG), procesul de replicare devine eronat și se activează căi necontrolate de proliferare celulară ;
- Silențierea genelor supresoare tumorale, cum ar fi p16 și p53, prin modificări epigenetice asociate cu poluarea urbană;

c) Dovezi epidemiologice recente. Un studiu multicentric european a demonstrat că fiecare creștere cu 10 μg/m³ a PM10 este asociată cu o creștere cu 22% a riscului de cancer pulmonar. În China un studiu din 2022 a corelat expunerea cronică la NO₂ cu creșterea incidenței cancerului mamar la femei sub 50 de ani [13].

Poluarea aerului și educația pentru sănătate: această temă nu trebuie să rămână exclusiv în sfera cercetării medicale. Predarea noțiunilor despre poluanții atmosferici în școală și universitate este esențială pentru formarea unei culturi a prevenției și responsabilității ecologice. Recomandări concrete includ: simulări digitale despre efectele PM2.5 asupra plămânilor în orele de biologie; proiecte educaționale interdisciplinare (Calitatea aerului în orașul meu); aplicații mobile în clasele de liceu pentru măsurarea poluării locale în timp real (AirVisual, Plume Labs); colaborări cu ONG-uri de mediu în școli, focusate pe protejarea sănătății pulmonare și ecologice.

Dieta modernă și impactul oncogen: între abundență și boală. Dieta contemporană occidentală, caracterizată prin alimente hiperprocesate, exces de zahăr rafinat, grăsimi trans, conservanți și coloranți sintetici a devenit un factor major exogen implicat în declanșarea, promovarea și susținerea dezvoltării tumorale [15]. Nu este vorba doar de aportul caloric crescut, ci de dereglarea profundă a mecanismelor de semnalizare celulară, metabolice și epigenetice. Printre acestea sunt :

a) Hiperactivarea căii mTOR – semnal de proliferare tumorală. Calea de semnalizare mTOR (mammalian Target of Rapamycin) este un reglator cheie al creșterii celulare, metabolismului și proliferării. În mod normal, activarea ei este tranzitorie, dar di-

eta modernă poate induce hiperactivarea cronică a mTORC1, în special prin: aport crescut de aminoacizi ramificați (leucină) din carne procesată; glucoză în exces, ce activează indirect AKT-mTOR; lipide trans și saturați ce alterează sensibilitatea în sulinică și promovează inflamația. Această hiperactivare conduce la creșterea incontrollabilă a celulelor, reducerea apoptozei și stimularea angiogenezei tumorale [14];

b) Inhibarea autofagiei, anularea mecanismului natural de protecție. Autofagia, proces fiziologic prin care celula își degradează și reciclează componentele defecte, are un rol antitumoral esențial [5]. Multe cancere în stadiu incipient sunt evitate prin autofagie eficientă. Studiile recente demonstrează următoarele: consumul frecvent de alimente bogate în nitriți (mezeluri, carne afumată, conserve) inhibă expresia genelor implicate în autofagie (LC3, ATG7); acizii grași trans interferează cu fluxul autofagic, crescând stresul reticulului endoplasmatic (ER) și acumularea de proteine aberante [7]; îndulcitorii artificiali, precum aspartamul și acesulfamul K au potențial de alterare a microbiotei intestinale, ceea ce influențează indirect autofagia prin axa intestin-creier-sistem imunitar;

c) Nitriți și nitrozamine din conservanți la carcinogeni. Nitriții folosiți în industria alimentară pentru a preveni dezvoltarea bacteriilor sunt precursori ai nitrozaminelor, compuși cu potențial mutagen recunoscut. În condiții acide (stomac), aceștia formează: nitrozodimetilamină (NDMA) asociată cu cancer gastric, esofagian și hepatic; nitrozopirrolidină, carcinogen testat pozitiv pe modele animale. Un raport recent al Agenției Europene pentru Siguranța Alimentară [2] a semnalat că 25% din adolescenți consumă zilnic doze de nitriți peste nivelul considerat sigur ;

d) Implicații educaționale și prevenție curriculară. Într-un context în care tinerii sunt expuși zilnic la dietă toxică prin influența reclamelor, lipsei de educație nutrițională și accesului facil la alimente ultra-procesate, intervențiile educaționale sunt urgente: introducerea modulelor despre biologia nutriției și impactul metabolic în clasele de gimnaziu și liceu; ore de laborator despre citirea etichetelor alimentare, conținutul de nitriți și grăsimi trans; utilizarea platformelor digitale interactive (ex. EduBioNut) pentru a simula efectele dietelor asupra proceselor celulare; dezvoltarea campaniilor locale în școli: Hrănește-ți celulele, nu boala.

Factorii endogeni: Rețelele fragile ale genomului și epigenomului. Cancerul este, în esență, o

boală a genomului și epigenomului, în care instabilitatea și dereglarea mecanismelor interne de control celular joacă un rol esențial. Factorii endogeni determină susceptibilitatea individuală la mutații și influențează modul în care celulele reacționează la factorii exogeni. Fragilitatea acestor rețele moleculare poate fi declanșată sau amplificată prin interacțiunea cu factorii de mediu, ceea ce subliniază importanța unei viziuni integrative în etiopatogenie [6].

Reprogramarea epigenetică. Epimutațiile dobândite prin stres metabolic sau psihologic pot inhiba expresia genelor supresoare și pot activa oncogenele. Hipermetilarea promotorilor genei CDKN2A este comună în mai multe tipuri de cancer. Epigenetica se referă la modificări ale expresiei genelor ce pot fi inversate fără a altera secvența ADN-ului, ce reglează activitatea genomului în funcție de contextul celular și ambiental. În cancer reprogramarea epigenetică constituie un mecanism-cheie prin care factorii exogeni influențează susceptibilitatea și progresia bolii, și anume:

- Mecanisme epigenetice implicate în cancer
Metilarea ADN-ului: Hipermetilarea promotorilor genelor supresoare tumorale (ex. p16, BRCA1) conduc la suprimarea expresiei acestora, favorizând proliferarea celulară necontrolată. Modificări ale histonelor: Acetilarea/deacetilarea histonelor afectează structura cromatinei și accesibilitatea ADN-ului pentru factorii de transcripție. De exemplu, inhibarea histon deacetilazelor (HDAC) poate reactiva genele tumorale silențiate. ARN-uri necodante: microARN-urile și ARN-urile lungi necodante (lncRNA) pot regla stabilitatea ARN-mesager sau pot modula expresia genică în procese oncogene;
- Factori endogeni ce contribuie la reprogramarea epigenetică. Vârsta: cu înaintarea în vârstă, acumularea de modificări epigenetice crește instabilitatea genomică și predispoziția la cancer. Inflamația cronică: citokinele pro-inflamatorii (ex. TNF- α , IL-6) pot modifica profilul epigenetic, stimulând proliferarea și evaziunea imunitară [6]. Stresul oxidativ: speciile reactive de oxigen (ROS) generează modificări epigenetice și mutații secundare;
- Interacțiunea cu factorii exogeni, Expunerea la poluanți atmosferici (PM2.5, NO₂), toxine alimentare sau radiații ultraviolete poate induce schimbări epigenetice ce afectează reglarea genelor- cheie pentru controlul creșterii și moartea celulară. Aceste modificări

epigenetice pot fi transmise pe durata vieții celulare și pot contribui la dezvoltarea cancerului chiar și în absența unor mutații genetice directe [6];

- Implicații pentru prevenție și terapie. Având în vedere reversibilitatea modificărilor epigenetice, intervențiile terapeutice ce vizează enzimele epigenetice (inhibitori HDAC, DNMT) sunt o direcție promițătoare în oncologie. De asemenea, modificarea stilului de viață și reducerea expunerii la factori de mediu nocivi pot preveni reprogramarea epigenetică patologică.

Vulnerabilitatea mitocondrială în etiopatogenia cancerului. Mitocondriile, cunoscute ca centralele energetice ale celulei, joacă un rol esențial nu doar în metabolismul energetic, ci și în reglarea apoptozei, stresului oxidativ și semnalizării celulare [12]. Dereglările funcției mitocondriale constituie o componentă centrală în patogeneza cancerului, creând o vulnerabilitate endogenă ce facilitează transformarea oncogenă și progresia tumorii.

Rolul mitocondriilor în homeostazia celulară și cancer. Mitocondriile generează ATP prin fosforilare oxidativă, menținând echilibrul energetic necesar supraviețuirii celulei [8]. Totodată, ele controlează semnalele apoptotice prin eliberarea citocromului C în citoplasmă și reglează nivelurile de specii reactive de oxigen (ROS), care, la nivel fiziologic, servesc drept mesageri celulare, însă în exces pot provoca daune macromolecular [12].

Mecanismele vulnerabilității mitocondriale:

- Mutații mtDNA: ADN-ul mitocondrial, cu un grad crescut de mutabilitate față de ADN-ul nuclear, acumulează mutații somatice în celulele canceroase, afectând eficiența complexelor respiratorii și favorizând metabolismul glicolitic anaerob (efectul Warburg) [12];
- Disfuncția fosforilării oxidative: Modificările în lanțul de transport al electronilor cresc generarea de ROS, amplificând stresul oxidativ și deteriorarea macromoleculelor, inclusiv a ADN-ului nuclear;
- Perturbarea echilibrului apoptozei: Alterările în proteinele mitocondriale reglatorii (ex. Bcl-2, Bax) permit celulelor canceroase să evite moartea programată, contribuind la supraviețuirea și proliferarea necontrolată;
- Interacțiunea cu factorii exogeni și alte rețele endogene.

Expunerea la toxinele din mediu, inclusiv poluanți atmosferici și compuși alimentari nocivi, poate

exacerba disfuncțiile mitocondriale prin inducerea unui stres oxidativ cronic. În plus, disfuncțiile mitocondriale influențează epigenetica celulară prin reglarea nivelurilor de metaboliți ce servesc ca substraturi pentru enzimele epigenetice, creând astfel o legătură bidirecțională între metabolism și expresia genică patologică [12].

Implicații pentru prevenție și tratament. Targetarea mitocondriilor reprezintă o direcție emergentă în terapiile oncologice, cu molecule ce restabilesc funcția respiratorie, reduc producția de ROS sau reactivează mecanismele apoptotice. În plus, măsurile ce reduc stresul oxidativ și expunerea la factori nocivi (nutriție antioxidantă, limitarea expunerii la poluare) pot contribui la protejarea sănătății mitocondriale și prevenirea transformărilor oncogene. Disfuncția mitocondrială, în special creșterea ROS și a fragmentării mitocondriilor, a fost corelată cu inițierea cancerului.

Ceasul biologic și cancerul. Ceasul biologic intern, sau ritmul circadian, reglează ciclurile fiziologice și metabolice ale organismului pe o perioadă de aproximativ 24 de ore, influențând expresia genelor, secreția hormonală, metabolismul celular și repararea ADN-ului [4]. Disfuncțiile ritmului circadian sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare a cancerului, prin dereglarea mecanismelor de supraveghere celulară și reparare genomică. Rolul ritmului circadian în homeostazia celulară: generează periodicitate în activitatea unor gene cheie implicate în ciclul celular, apoptoză și metabolism energetic, precum PER, CRY, CLOCK și BMAL1 [4]. Aceste gene reglează procese care asigură repararea ADN-ului și controlul creșterii celulare, menținând echilibrul între proliferare și moarte celulară.

Dereglarea ritmului circadian și oncogeneza:

- Expunerea la lumină artificială noaptea și schimbările de fus orar pot deregla expresia genelor circadiene, diminuând activitatea genelor supresoare tumorale și afectând răspunsul imun;
- Perturbarea ciclului somn-veghe alterează secreția de melatonină, un hormon cu rol antioxidant și oncostatic, reducând protecția celulară împotriva stresului oxidativ și mutațiilor;
- Modificările ritmului circadian influențează și expresia enzimelor implicate în metabolismul medicamentelor și a compușilor toxici, afectând eficiența tratamentelor oncologice (chronoterapie).

Mecanisme moleculare implicate: Alterarea funcției genelor circadiene afectează căi critice pre-

cum p53, NF- κ B și căile de semnalizare PI3K/AKT/mTOR, toate implicate în proliferare celulară, supraviețuire și inflamație cronică [4]. Acest dezechilibru promovează un mediu propice transformărilor maligne.

Implicații clinice și preventive: Înțelegerea influenței ceasului biologic asupra cancerului a condus la dezvoltarea cronoterapiei, ce adaptează administrarea tratamentelor la ritmul circadian pentru maximizarea eficacității și reducerea toxicităților. Mai mult, recomandările privind menținerea unui program regulat de somn și limitarea expunerii la lumină artificială nocturnă sunt esențiale pentru prevenția oncologică. Disfuncțiile ritmului circadian afectează expresia genei CLOCK, influențând proliferarea celulară și eficiența reparației ADN [9].

Interacțiunea exogen-endogen: conceptul de interferență epigeno-toxicologică. Această lucrare introduce un concept original: interferența epigeno-toxicologică, adică fuziunea dintre stresul chimic extern și epimutabilitatea internă. Expunerea la dioxine, în combinație cu polimorfismele genetice ale enzimelor de detoxifiere (ex. CYP1A1), poate amplifica riscul oncologic [1]. Interferența epigeno-toxicologică reprezintă un model integrativ ce descrie modul în care factorii exogeni, cum ar fi poluanții chimici, toxinele alimentare și alte substanțe nocive din mediu, influențează direct reprogramarea epigenetică a celulelor, generând modificări durabile ce afectează funcționarea rețelelor endogene de reglare genomică [10]. Acest concept presupune că expunerea cronică la agenți toxici nu doar induce mutații genetice clasice, ci alterează și profilele metilării ADN-ului, modificările histonelor și expresia ARN-urilor necodante, facilitând astfel dezvoltarea unui microambient celular favorabil transformării oncogene. Prin interferența epigeno-toxicologică, factorii exogeni determină o memorie epigenetică patologică, ce poate persista chiar și după eliminarea factorului nociv, predispune la instabilitate genomică și dereglarea răspunsului celular la stress [1]. Mai mult, această interacțiune nu este unidirecțională: disfuncțiile endogene, cum ar fi predispoziția genetică și epigenetică la dereglări ale metabolismului celular, pot crește susceptibilitatea la efectele toxice ale factorilor de mediu, amplificând efectele nocive într-un cerc vicios [11]. Astfel, conceptul de interferență epigeno-toxicologică susține o viziune complexă în care factorii exogeni și endogeni se influențează reciproc, generând riscul oncogenic [3].

Or, înțelegerea profundă a acestei interacțiuni este esențială pentru dezvoltarea strategiilor preventive și terapeutice care să vizeze atât reducerea expunerii la agenți toxici, cât și corectarea disfuncțiilor epigenetice induse [10].

Concluzii. Etiopatogenia cancerului este un proces multifactorial complex, în care interacțiunea dinamică între factorii exogeni și cei endogeni joacă un rol fundamental în inițierea și progresia transformărilor oncogene. Modelele clasice care separau cauzele externe de predispoziția genetică sunt depășite de dovezi recente ce subliniază o legătură bidirecțională și interdependentă între mediul înconjurător și vulnerabilitățile moleculare intrinseci ale celulelor. Factorii exogeni, cum sunt poluanții atmosferici, substanțele toxice din alimentație și radiațiile, exercită presiuni epigenetice și toxice care perturbă echilibrul celular, induc stres oxidativ și generează modificări epigenetice durabile ce pot deregla expresia genelor supresoare tumorale și pot activa oncogenele. În paralel, vulnerabilitatea endogenă, manifestată prin instabilitatea genomică, reprogramarea epigenetică, disfuncțiile mitocondriale și dereglările ritmului circadian, determină susceptibilitatea individuală și răspunsul celular la aceste agresii. Conceptul de interferență epigeno-toxicologică oferă un cadru teoretic valoros pentru înțelegerea modului în care aceste două categorii de factori se influențează reciproc, generând o memorie patologică ce poate fi transmisă pe termen lung, chiar și în absența expunerii continue. Această perspectivă integrativă deschide noi direcții pentru prevenție și tratament, punând accent pe reducerea expunerii la factori nocivi și pe terapiile epigenetice ce pot inversa modificările maladaptive. Totodată, reconfigurarea paradigmei etiopatogenice impune o abordare multidisciplinară, care să includă nu doar studiul genetic și molecular, ci și evaluarea impactului mediului, stilului de viață și factorilor psihosociali în dezvoltarea cancerului. În acest sens, intervențiile preventive devin prioritare, iar cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe identificarea biomarkerilor epigenetici sensibili la mediu și pe optimizarea strategiilor terapeutice personalizate. Deci, o înțelegere aprofundată a relației complexe dintre factorii exogeni și endogeni este esențială pentru progresul oncologiei moderne, având potențialul de a transforma prevenția, diagnosticul și tratamentul cancerului într-un proces mai eficient, adaptat specificităților fiecărui pacient.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE:

1. BACCARELLI A., & BOLLATI, V. Epigenetics and environmental chemicals. În: *Current Opinion in Pediatrics*, 21(2), 2009, p. 243–251. ISSN-1040-8703.
2. EFSA. Re-evaluation of nitrite (E 249–250) and nitrate (E 251–252) as food additives. În: *EFSA Journal*, 21(1), e07711, 2023. ISSN 1831-4732.
3. FEINBERG A. P., TYCKO B. The history of cancer epigenetics. În: *Nature Reviews Cancer*, 4(2), 2004, p.143–153. ISSN 1474-175X.
4. FU L., KETTNER N. M. The circadian clock in cancer development and therapy. În: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 119, 2013, p. 221–282, ISSN 1877-1173.
5. HAN D. Hallmarks of cancer: New dimensions. În: *Cell*, 185(2), 2022, p. 215–230. ISSN 0092-8674.
6. HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions. În: *Cell*, 185(1), 2022, p.1–20. ISSN 0092-8674.
7. HAN S. H., et al. Trans fats disrupt cellular homeostasis and block autophagic flux. În: *Nature Communications*, 12(1), 2021, p. 442. ISSN 2041-1723.
8. KAN H. Ambient particulate air pollution and daily mortality in 652 cities. În: *New England Journal of Medicine*, 381(8), 2019, p. 705–715. ISSN 0028-4793.
9. PAPAGIANNAKOPOULOS T., BAUER M. R., DAVIDSON S. M., HEIMANN M., SUBBARAJ L., BHUTKAR A., JACKS T. Circadian rhythm disruption promotes lung tumorigenesis. În: *Cell Metabolism*, 24(2), 2016, p. 324–331. ISSN 1550-4131.
10. PERERA F., HERBSTMAN J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. În: *Reproductive Toxicology*, 31(3), 2011, p. 363–373. ISSN 0890-6238.
11. SKINNER M. K., et al. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. În: *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 24(4), 2013, p. 214–224. ISSN 1043-2760.
12. WALLACE D. C. Mitochondria and cancer. În: *Nature Reviews Cancer*, 12(10), 2012, p. 685–698. ISSN 1474-175X.
13. ZHANG X., et al. Exposure to ambient NO₂ and risk of breast cancer: a nationwide cohort study. În: *Environmental Health Perspectives*, 130(6), 2022, p.067008. ISSN 0091-6765.
14. ZHANG Y., ZHUANG A., MA H., JIN X., QU X., ZHANG Y. High-fat diet-induced obesity potentiates tumorigenesis in breast cancer through epigenetic reprogramming of SIRT1. În: *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 2020, p.1–11. ISSN 1479-5876.
15. ZHANG Y. et al. Obesity and tumorigenesis via epigenetic reprogramming and nutrient-sensing pathways. În: *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 2020, p.224. ISSN 1479-5876.