Stress lavoro correlato: la ricerca di nuovi marcatori biologici

Alessio Polacchini[1], Damiano Girardi[2], Alessandra Falco[2], Nunzia Zanotta[3], Manola Comar[3], Nicola A. De Carlo[4], Enrico Tongiorgi[1]

1. Dipartimento Scienze della Vita – Università di Trieste; 2. FISPPA Section of Applied Psychology, University of Padova; 3. Institute for Maternal and Child Health-IRCCS, Burlo Garofolo; 4. Human Science Department, LUMSA University, Rome, Italy

Nel mondo lavorativo, i pericoli reali o semplicemente percepiti rappresentano fattori di stress che possono attivare una rete di reazioni comportamentali, psicologiche e fisiche della persona (strain psicofisico), collettivamente noti come stress lavoro-correlato (*Girardi et al*, 2015). Questa condizione di stress cronico è un processo che si verifica quando una persona subisce effettivamente, o percepisce, una forte pressione lavorativa avendo, tuttavia, ridotto controllo sul lavoro svolto e sentendosi quindi incapace di far fronte alle richieste (*de Jonge et al*, 2010; *Nieuwenhuijsen et al*, 2010). Un'altra condizione in grado di causare questo tipo di stress cronico è l'alterazione nell'equilibrio sforzo-ricompensa (*Siegrist et al*, 2004), dove un lavoratore si interfaccia con sfide di lavoro impegnative ottenendo tuttavia una remunerazione impropria, in termini di stipendio, di realizzazione o di prospettive di lavoro. Lo stress cronico correlato al lavoro è un fattore emergente nello sviluppo di malattie fisiche e mentali (come la depressione) e i suoi effetti possono essere spiegati dal modello di carico allostatico

(*Juster et al*, 2010; *McEwen*, 2000), analogamente a quanto succede per altri tipi di stress. Lo strain psicofisico causato da problemi legati al lavoro è un fattore sempre più importante nello sviluppo di problematiche sia fisiche sia mentali e diverse persone riferiscono di sintomi fisici e psicologici legati allo stress (*Ganster e Rosen*, 2013; *Nixon et al*, 2011). Inoltre, in studi precedenti lo strain psicofisico è stato associato a un aumento di assenze per malattia certificata dal medico parallelamente a ridotte prestazioni di lavoro (*Falco et al*, 2013; *Falco, Girardi et al*, 2013).

Gli eventi fisiopatologici provocati dall'esposizione prolungata a stress mentale negli esseri umani non sono stati completamente caratterizzati, ma coinvolgono l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), l'asse simpatico-surrenale (SAM), nonché il sistema endocrino e il sistema immunitario (*Chandola et al*, 2010; *Dhabhar*, 2009; *Juster et al*, 2010; *McEwen*, 2000). Oltre agli ormoni dello stress come Corticotropic Release Hormon (CRH), Adeno-CorticoTropic Hormon (ACTH) e i glucocorticoidi, l'osservazione che anche le alterazioni del sistema immunitario rappresentano un meccanismo fisiopatologico primario nello stress cronico è una delle maggiori scoperte scientifiche del decennio (*Bierhaus et al*, 2003; *Reiche et al*, 2004; *Schmidt et al*, 2010; *Segerstrom e Miller*, 2004). Studi precedenti hanno dimostrato che il sistema simpatico è in grado di stimolare la produzione di citochine infiammatorie (*Bierhaus et al*, 2003; *McEwen*, 2012) che a sua volta fanno aumentare la produzione di glucocorticoidi, che solitamente hanno effetti anti-infiammatori, ma in certe situazioni possono agire come agenti anche pro-infiammatori (*Munhoz et al*, 2010).

Lo stress cronico è noto per aumentare la suscettibilità alle infezioni e il cancro, a causa della soppressione immunitaria, ma può anche aggravare le condizioni allergiche o autoimmuni verosimilmente a causa di uno sbilanciamento tra citochine coinvolte nella risposta di tipo-1 verso quelle implicate nella risposta di tipo-2, il che significa una diminuzione della immunità cellulare a favore di una immunità umorale (*Dhabhar*, 2009; *Glaser et al*, 2001). Pertanto, è stato ipotizzato che lo stato infiammatorio possa rappresentare un correlato funzionale dello stress cronico, per il quale l'interleuchina 6 (IL-6), gli interferoni (IFN) e i fattori di necrosi tumorale

(TNF) sono i biomarcatori più studiati (*Hansel et al*, 2010). Tuttavia, altri studi hanno riportato una generale soppressione immunitaria (*Calcagni e Elenkov* 2006; *Dhabhar et al*, 2012), mettendo in evidenza la complessità delle interazioni tra cervello e il sistema immunitario.

Inoltre, la risposta allo stress comprende alterazioni nei livelli circolanti di fattori di crescita e neurotrofine, come il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) (*Bath et al*, 2013; *Mitoma et al*, 2008). Un effetto centrale dato dallo stress cronico è la riduzione del BDNF, che è anche associato con la riduzione della ramificazione dendritica e della densità di spine dei neuroni CA3 (*Davidson e McEwen*, 2012; *Lakshminarasimhan e Chattarji*, 2012). È interessante notare che, BDNF è anche coinvolto nella maturazione delle cellule B (*Schuhmann et al*, 2005).

Lo strain psicofisico è di solitamente valutato dal lavoratore stesso mediante ausilio di questionari auto-compilati o da medici del lavoro con l'ausilio di questionari ad hoc, che consentono la valutazione quantitativa delle dimensioni specifiche di strain psicofisico, come l'ansia, sintomi simil-depressivi, problemi gastrointestinali e addominali, alterazioni cardiache e dolori muscolo-scheletrici che portano ad alterazioni ergonomiche (*Falco et al*, 2013). Tuttavia, oltre alla funzione importante di questi questionari, sarebbe di grande beneficio poter includere nella valutazione anche misure biologiche oggettive, che non sono ancora disponibili. Nel nostro studio, abbiamo testato l'ipotesi che lo strain psicofisico possa influenzare i livelli ematici di citochine, chemochine e fattori di crescita, tra cui il BDNF e che queste relazioni potrebbero essere più forti nei soggetti femminili che in quelli maschili (*Evolahti et al*, 2006). In particolare, abbiamo esaminato la relazione tra la gravità delle diverse dimensioni di strain psicofisico e il livello di citochine, chemochine e fattori di crescita in soggetti volontari sani impiegati presso una struttura sanitaria. Per questo scopo, abbiamo tratto vantaggio dall'analisi proteomica mediante test immunologico multiplo, costruito su sfere magnetiche per la quantificazione di più analiti all'interno di un singolo test (*Zanin et al*, 2012). Utilizzando questa tecnica, abbiamo valutato un gruppo di 48 chemochine, citochine e fattori di crescita, al fine di verificare l'ipotesi che le concentra-

zioni sieriche di citochine pro-infiammatorie e fattori di crescita sono aumentati mentre le chemochine e i fattori di crescita sono ridotti in relazione al prolungato stress psicofisico (*Segerstrom e Miller*, 2004). Inoltre, abbiamo misurato la neurotrofina BDNF con un saggio ELISA classico, che abbiamo recentemente validato per essere il più affidabile tra sei saggi, per lo stesso analita, disponibili in commercio (*Polacchini et al*, 2015), e abbiamo ipotizzato che potrebbe essere ridotto in relazione allo stress cronico correlato al lavoro. Un'ipotesi aggiuntiva di questo studio è di verificare se alcune tra le proteine indagate potrebbero essere utilizzate, singolarmente o in combinazione tra loro, come marcatori di stress lavoro-correlato, da utilizzare a fini diagnostici e di screening.

Girardi D, *et al*. The mediating role of interpersonal conflict at work in the relationship between negative affectivity and biomarkers of stress. *J Behav Med* 38, 922-931 (2015).

Nieuwenhuijsen K, Bruinvels D, Frings-Dresen M. Psychosocial work environment and stress-related disorders, a systematic review. *Occup Med (Lond)* 60, 277-286 (2010).

de Jonge J, van Vegchel N, Shimazu A, Schaufeli W, Dormann C. A longitudinal test of the demand-control model using specific job demands and specific job control. *Int J Behav Med* 17, 125-133 (2010).

Siegrist J, *et al*. The measurement of effort-reward imbalance at work: European comparisons. *Soc Sci Med* 58, 1483-1499 (2004).

Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 2-16 (2010).

McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 22, 108-124 (2000).

Ganster DC, Rosen CC. Work Stress and Employee Health: A Multidisciplinary Review. *J Manage* 39, 1085-1122 (2013).

Nixon AE, Mazzola JJ, Bauer J, Krueger JR, Spector PE. Can work make you sick? A meta-analysis of the relationships between job stressors and physical symptoms. *Work Stress* 25, 1-22 (2011).

Falco A, Girardi D, Marcuzzo G, De Carlo A, Bartolucci GB. Work stress and negative affectivity: a multi-method study. *Occup Med (Lond)* 63, 341-347 (2013).

Falco A, *et al*. The mediating role of psychophysic strain in the relationship between workaholism, job performance, and sickness absence: a longitudinal study. *J Occup Environ Med* 55, 1255-1261 (2013).

Chandola T, Heraclides A, Kumari M. Psychophysiological biomarkers of workplace stressors. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 51-57 (2010).

Dhabhar FS. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 16, 300-317 (2009).

Schmidt D, *et al*. Chronic psychosocial stress promotes systemic immune activation and the development of inflammatory Th cell responses. *Brain Behav Immun* 24, 1097-1104 (2010).

Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 5, 617-625 (2004).

Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 130, 601-630 (2004).

Bierhaus A, *et al*. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 1920-1925 (2003).

McEwen BS. Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109 Suppl 2, 17180-17185 (2012).

Munhoz CD, Sorrells SF, Caso JR, Scavone C, Sapolsky RM. Glucocorticoids exacerbate lipopolysaccharide-induced signaling in the frontal cortex and hippocampus in a dose-dependent manner. *J Neurosci* 30, 13690-13698 (2010).

Hansel A, Hong S, Camara RJ, von Kanel R. Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 115-121 (2010).

Dhabhar FS, *et al*. High-anxious individuals show increased chronic stress burden, decreased protective immunity, and increased cancer progression in a mouse model of squamous cell carcinoma. *PLoS One* 7, e33069 (2012).

Calcagni E, Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1069, 62-76 (2006).

Glaser R, *et al*. Evidence for a shift in the Th-1 to Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56, M477-482 (2001).

Bath KG, Schilit A, Lee FS. Stress effects on BDNF expression: effects of age, sex, and form of stress. *Neuroscience* 239, 149-156 (2013).

Mitoma M, *et al*. Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 679-685 (2008).

Davidson RJ, McEwen BS. Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being. *Nat Neurosci* 15, 689-695 (2012).

Lakshminarasimhan H, Chattarji S. Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala. *PLoS One* 7, e30481 (2012).

Schuhmann B, *et al*. A role for brain-derived neurotrophic factor in B cell development. *J Neuroimmunol* 163, 15-23 (2005).

Evolahti A, Hultcrantz M, Collins A. Women's work stress and cortisol levels: a longitudinal study of the association between the psychosocial work environment and serum cortisol. *J Psychosom Res* 61, 645-652 (2006).

Zanin V, *et al.* Specific protein profile in cerebrospinal fluid from HIV-1-positive cART-treated patients affected by neurological disorders. *J Neurovirol* 18, 416-422 (2012).

Polacchini A, *et al.* A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. *Sci Rep* 5, 17989 (2015).