

## Estudio del efecto del estrés sobre el sistema inmune.

*Que el estrés afecta las defensas es un hecho consensuado por la comunidad científica. No obstante, algunos estudios recientes de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNL y el CONICET contribuyeron con datos que contradicen esta noción general.*

En estudios previos llevados a cabo por investigadores del CONICET y de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral (UNL) se demostró que la exposición prolongada a factores estresantes determina un aumento en algunos elementos del sistema inmune de especies autóctonas. Esto sugiere dos cosas:

1- que, al ser el sistema inmune muy complejo, no se puede generalizar que el estrés lo afecte en su totalidad; y

2- que las formas de regular la función inmune ante el estrés dependen de la especie, ya que cada una ha evolucionado para adaptarse a su historia de vida particular.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, investigadores del Laboratorio de Ecología de Enfermedades del Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICIVET Litoral, UNL-CONICET) realizaron un experimento en ratas de laboratorio para poner a prueba la hipótesis que en esa especie el estrés crónico sólo afecta partes específicas del sistema inmune, mientras estimula otras más genéricas. Esta hipótesis se construyó teniendo en cuenta el siguiente razonamiento:

1. Durante la evolución de los vertebrados (animales con columna vertebral: peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos) surgieron mecanismos de regulación fisiológica para adaptarse a situaciones difíciles. Estas respuestas tienden a maximizar las chances de sobrevivir esos malos momentos. El plan fisiológico cambia y prioriza algunas funciones más necesarias para sobrellevar la crisis en desmedro de otras que lo son menos. Se asume que la disminución de las defensas por causa del estrés forma parte de este mecanismo de ajuste.
2. No obstante, si esta respuesta ante el estrés busca maximizar las probabilidades de sobrevivir y prosperar en momentos difíciles, ¿tiene sentido reducir la totalidad del sistema inmune? La respuesta lógica es NO, sobre todo si se trata de momentos críticos en los que también se suma mayor exposición a agentes que producen enfermedades.
3. Los animales silvestres pasan por períodos donde hay muchos factores estresantes asociados a mayor exposición a enfermedades. Por ejemplo, cuando una especie aumenta drásticamente su número, o cuando escasea

su hábitat, se incrementa la densidad poblacional. Esto trae aparejado varios conflictos: se reduce la disponibilidad del alimento per cápita, aumenta el estrés social (más peleas y competencia), y hay mayor riesgo de transmisión de patógenos porque al estar los individuos más cerca entre sí se incrementa la tasa de contacto entre ellos.

4. Por ende, desde el punto de vista evolutivo, una respuesta adecuada ante situaciones estresantes que estén asociadas a mayor riesgo de infección sería protegerse contra las enfermedades para las cuales aumenta el riesgo.

5. Teniendo en cuenta lo anterior, se propone que ante el estrés, ciertas especies invierten menos en defensas 'específicas' (las que se generan contra un agente en particular) pero promueven defensas 'genéricas' (inespecíficas). Esta predicción se basa en estudios que investigadores del ICIVET Litoral realizaron en carpinchos y yacarés, donde se vio que situaciones de estrés estimularon la producción de 'anticuerpos naturales'. Los anticuerpos naturales son proteínas del sistema inmune que forman parte de la inmunidad constitutiva (también llamada 'innata'), lo que quiere decir que están presentes sin necesidad de exposición previa al patógeno (natural o por vacunación) y sirven para proteger contra varios agentes que producen infección (es decir, no son anticuerpos 'específicos', sino 'genéricos').

Esta hipótesis necesita ser confirmada, y el fenómeno en general mejor comprendido, estableciendo sus mecanismos. Para esto se planteó un experimento con ratas de laboratorio, modelo animal que permite un grado elevado de control y precisión. El estudio consistió en someter a grupos de ratas a distintos escenarios que simulan el estrés que se percibe cuando aumenta la densidad poblacional: la escasez de comida y la inestabilidad y conflicto social. Los grupos fueron los siguientes: a) baja densidad y alimento a voluntad (grupo control o testigo); b) baja densidad y alimento restringido; c) alta densidad y alimento a voluntad; d) alta densidad y alimento restringido. Este último grupo combinaba ambos factores estresantes, que es lo que pasa en la naturaleza en momentos de gran abundancia poblacional o retracción del hábitat. A continuación se vacunó a las ratas para que generen anticuerpos y se midieron estos anticuerpos (específicos contra la molécula con la que se las vacunó). También se midieron los anticuerpos naturales, que representan la inmunidad genérica. Para sustentar la hipótesis, las ratas debían producir menos anticuerpos específicos en situaciones de estrés, sobre todo cuando se combinaban ambos factores estresantes, pero debían mantener o incluso aumentar los niveles de anticuerpos naturales.

Los resultados del experimento se publicaron en el Journal of Experimental Zoology ? Part A, Ecological and Integrative Physiology (<https://doi.org/10.1002/jez.2218>), y fueron en

parte sorprendentes. Como se anticipaba y en congruencia con lo observado en el carpincho (otro roedor) y en el yacaré, la combinación de ambos factores estresantes estimuló la producción de anticuerpos naturales. Inesperadamente, los factores estresantes mejoraron también la producción de anticuerpos específicos, tanto actuando en combinación como cada uno por separado.

Este hallazgo significa que ante situaciones de estrés asociadas con aumento en el riesgo de infección las ratas aumentan su capacidad de combatir infección mediante anticuerpos, sean estos específicos o naturales. Esto tiene sentido desde el punto de vista evolutivo, ya que en momentos en que las ratas están a alta densidad poblacional, enfrentando carencia de alimento, elevado conflicto social y alto riesgo de infección, resulta beneficioso para ellas priorizar procesos para combatir esas infecciones.

Dado que las ratas son importantes fuentes de enfermedades para el ser humano (denominadas 'zoonóticas'), conocer estos aspectos de gran influencia sobre los procesos infecciosos es de gran importancia para la salud pública.

Es de interés que se investigue este triángulo de relaciones entre estrés ? defensas ? infección en todas las especies, ya que de esto depende un mejor entendimiento del fenómeno de salud/enfermedad en la naturaleza, y de ese entendimiento depende que podamos mejorar la salud pública, la conservación de la biodiversidad y la producción animal.

#### **El equipo de investigadores está integrado por:**

Equipo del LECEN: Pablo Cuervo (veterinario, Doctor en Cs Veterinarias); Andrea Racca, (bioquímica, Doctora en Cs. Biológicas); Pablo Beldomenico (veterinario, PhD). De la FCV-UNL: Veterinaria. Esp. Amorina Sánchez. Del IMBECU (CONICET CCT-MENDOZA): Eliza Pietrobon (Lic. En Biología) y Susana Valdez (Bioquímica, Doctora en Bioquímica).

#### **Acerca del Laboratorio de Ecología de Enfermedades (LEcEn)**

El LEcEn, sito en la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral (UNL), parte del Instituto de Ciencias Veterinarias del LITORAL (UNL-CONICET), fue inaugurado el 2 de Septiembre de 2010. Está integrado por un grupo interdisciplinario compuesto por científicos provenientes de distintas ramas de la Ciencias Biológicas y Médicas (Veterinaria, Epidemiología, Inmunología, Biología molecular, Zoología y Ecología), todos ellos avocados al estudio de fenómenos de salud y enfermedad en la fauna.

#### **Más información**

<http://www.icivet.unl.edu.ar/lee.html>

---

