

Artículo



LA INFLUENCIA DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA, LOS COSTOS ENERGÉTICOS Y LOS COMPROMISOS FUNCIONALES SOBRE LA RESPUESTA A INFECCIONES EN TUCO-TUCOS (*Ctenomys talarum*)

Ana Paula Cutrera¹, María Celina Carrizo¹ & Roxana R. Zenuto¹

¹Grupo de Ecología Fisiológica y del Comportamiento, Instituto de Investigaciones Marinas y Costeras (IIMyC), CONICET-Universidad Nacional de Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. [Correspondencia: Ana Paula Cutrera <acutrera@mdp.edu.ar>]

RESUMEN. Los organismos están expuestos a patógenos causantes de infecciones y, en consecuencia, desarrollan respuestas fisiológicas complejas que les permiten resistir o eliminar esas amenazas. Este conjunto de estrategias constituye el sistema inmune. Asimismo, los hospedadores exhiben una gran variación en la magnitud y eficiencia de sus respuestas inmunes. La ecoinmunología es una disciplina emergente que intenta comprender cuáles son los factores intrínsecos y extrínsecos que modulan esa variación en la respuesta inmune y, por lo tanto, en la susceptibilidad a enfermedades en un amplio abanico de especies y hábitats. Por un lado, existe numerosa evidencia de que la resistencia a patógenos se encuentra bajo control genético. Por el otro, dado que la función inmune involucra costos elevados (p. ej., energéticos y nutricionales), se espera que surjan compromisos entre este y otros procesos fisiológicos costosos para el organismo. En esta revisión se presentan los principales patrones de variación del complejo de histocompatibilidad (MHC) y su relación con la resistencia a patógenos en el roedor subterráneo *Ctenomys talarum* (tucu-tucos), así como también su papel en el contexto de selección de pareja. Además, se presenta evidencia de la existencia de costos energéticos y nutricionales de diferentes brazos de la respuesta inmune de esta especie y los compromisos que se establecen entre la función inmune y otros procesos fisiológicos, como la reproducción. Finalmente, se discuten los roles del hábitat y los rasgos de historia de vida en el modelado de la variación de la respuesta inmune en tucu-tucos y la relevancia de los estudios ecoinmunológicos en mamíferos silvestres.

ABSTRACT. THE INFLUENCE OF GENETIC VARIABILITY, ENERGETIC COSTS, AND FUNCTIONAL TRADE-OFFS ON THE RESPONSE TO INFECTIONS IN TUCO-TUCOS (*Ctenomys talarum*).

Organisms are exposed to pathogens that cause infections, and consequently, they have developed complex physiological responses that allow them to resist or eliminate such threats; this set of strategies constitutes the immune system. Hosts exhibit great variation in the magnitude and efficiency of their immune responses. Ecoimmunology is an emerging discipline that seeks to understand the intrinsic and extrinsic factors that modulate this variation in immune response and, therefore, susceptibility to diseases across a wide range of species and habitats. On one hand, there is ample evidence that resistance to pathogens and parasites is under genetic control. On the other hand, since immune function involves high costs (e.g., energy, nutritional), it is expected that trade-offs arise between it and other costly physiological processes for the organism. In this review, the main patterns of variation in the major histocompatibility complex (MHC) and its relationship with pathogen resistance in the subterranean rodent *Ctenomys talarum* (tucu-tucos) are presented, as well as the role of these genes in the context of mate selection. Additionally, evidence is presented for the existence of

energy and nutritional costs of different arms of the immune response in this species, as well as the trade-offs established between immune function and other physiological processes, such as reproduction. Finally, the roles of habitat and life history traits in shaping the variation of the immune response in tuco-tucos are discussed, along with the relevance of ecoimmunological studies in wild mammals.

Palabras clave: Inmunidad, parásitos, compromisos, historia de vida, hábitat.

Key words: Immunity, parasites, trade-offs, life-history traits, habitat.

Citar como: Cutrera, A. P., M. C. Carrizo & R. R. Zenuto. 2024. La influencia de la variabilidad genética, los costos energéticos y los compromisos funcionales sobre la respuesta a infecciones en tuco-tucos (*Ctenomys talarum*). Mastozoología Neotropical, 31(2):e01062. <https://doi.org/10.31687/saremMN.24.31.02.04.e1062>

INTRODUCCIÓN

En su ambiente natural, todos los organismos están expuestos a un amplio abanico de patógenos causantes de infecciones y, en consecuencia, desarrollan respuestas fisiológicas complejas que les permiten hacer frente a estas amenazas. Las diferentes estrategias de defensa que dan lugar a la resistencia (o eliminación) y la tolerancia a patógenos y parásitos constituyen el sistema inmune (Demas & Nelson 2012). De aquí en adelante, los términos “patógenos” y “parásitos” se emplean de manera indistinta, tal como se utiliza en el campo de la ecoinmunología y ecología de enfermedades. Resistencia y tolerancia son estrategias diferentes, aunque no mutuamente excluyentes, de la defensa frente a parásitos. Brevemente, la resistencia a parásitos involucra la reducción del número de parásitos que infecta a un hospedador, mientras que la tolerancia implica la reducción de los costos y el daño causado por la infección, en vez del control de la carga parasitaria (Råberg 2014; Kutzer & Armitage 2016). Si bien se espera que los parásitos ejerzan fuertes presiones de selección sobre sus hospedadores, lo cual afecta a variables íntimamente relacionadas con su aptitud, los hospedadores exhiben una gran variabilidad en la magnitud y eficiencia de sus estrategias inmunes, tanto a nivel del individuo como a escalas evolutivas y ecológicas más amplias (Becker et al. 2020). Esta variación ha sido asociada con rasgos de historia de vida, así como también la modulación de factores ecológicos, genéticos y fisiológicos (Schmid-Hempel 2003; Lee 2006; Ardia et al. 2011; Brace et al. 2017). La inmunología ecológica o ecoinmunología tiene como objetivo comprender los factores extrínsecos e intrínsecos que conducen a la variación en la función inmune y en la susceptibilidad a enfermedades, y examinar la interacción entre la fisiología del hospedador y la ecología de enfermedades en una amplia

diversidad de ambientes y especies (Demas & Nelson 2012).

En el contexto de la evolución de las historias de vida, la ecoinmunología intenta explicar la variación en la función inmune en individuos y especies a través del análisis del papel que tiene la genética, haciendo hincapié, fundamentalmente, en las asociaciones que existen entre la inmunidad, la demografía y la variación en los rasgos de historia de vida en un contexto ecológico. En otras palabras, la ecoinmunología analiza, considerando los costos de la inmunidad, cuándo y de qué manera la función inmune se involucra en compromisos o “trade-offs” (en inglés) con otros rasgos fisiológicos, comportamentales o morfológicos, lo que maximiza el éxito reproductivo y la supervivencia del organismo (Lochmiller & Deerenberg 2000; Norris 2000; Lopes 2017).

El avance de la inmunología tradicional se ha sustentado fuertemente en el uso de ratones altamente endogámicos y genéticamente manipulados bajo condiciones controladas de laboratorio que minimizan o anulan la variación individual y ambiental (Abolins et al. 2017). Este modo de trabajo es altamente exitoso para identificar las vías moleculares involucradas en la respuesta inmune o funciones de poblaciones celulares particulares. Sin embargo, la relevancia de estos estudios en ambientes naturales variables desaparece cuando se usan organismos genéticamente poco representativos del acervo genético de poblaciones naturales, que se encuentran bajo condiciones de laboratorio homogéneas, en ausencia de flora y fauna acompañantes. Específicamente, el uso de organismos modelo se caracteriza por la ausencia de: a) variabilidad genética interindividual; b) variabilidad en la cantidad y calidad de recursos, y c) interacciones intra e interespecíficas (competencia, predación, parasitismo, etc. [ver Jackson 2015; Abolins et al. 2018]). En este contexto cobra relevancia el estudio de la inmunidad de animales silvestres, los cuales

experimentan un amplio abanico de exposiciones a flora y fauna acompañantes, así como también a estresores ambientales, y una trayectoria distinta en cuanto a su desarrollo y desafíos inmunes, que los hace un excelente punto de partida para analizar los estímulos ambientales que modulan el desarrollo de la respuesta inmune en la naturaleza (Pedersen & Babayan 2011; Bradley 2015). Los mamíferos silvestres, en particular, y los roedores, en especial, son ideales para responder a estos interrogantes, ya que constituyen la contraparte silvestre de modelos estándar de laboratorio para los cuales se han desarrollado un gran número de técnicas y metodologías.

En Argentina, el desarrollo de la ecoinmunología comenzó hace poco más de diez años para explorar la energética de la inmunidad y los compromisos entre esta y otros procesos fisiológicos costosos en especies locales, con mayor énfasis en mamíferos, utilizando especies silvestres no modelo tanto en estudios a campo como en laboratorio. Con motivo de los 25 años de la Revista Mastozoología Neotropical, hemos realizado un relevamiento del desarrollo de distintas áreas de la ecofisiología de mamíferos en nuestro país (Luna et al. 2020). En particular, los estudios ecoinmunológicos en mamíferos de Argentina hasta 2020 abarcaban una diversidad taxonómica acotada, con un total de seis especies analizadas bajo esta perspectiva (*Ctenomys talarum* [Cutrera et al. 2012; Merlo et al. 2014a], *Vicugna vicugna* [Marcoppido et al. 2010, 2018], *Alouatta guariba clamitans* [Agostini et al. 2014], *Sapajus nigritus* - mono capuchino negro [Agostini et al. 2017], *Akodon azarae* [Colombo et al. 2015b,a] e *Hydrochoerus hydrochaeris* [Eberhardt et al. 2013, 2017]). Hasta la fecha, a pesar de que se han profundizado los estudios en estas especies, su representación taxonómica no se ha ampliado.

Los roedores subterráneos representan una oportunidad interesante para evaluar la importancia relativa de los diferentes determinantes ecológicos de la variación inmune en poblaciones naturales de mamíferos, ya que presentan rasgos de historia de vida y particularidades de su hábitat –más estable y predecible que el de superficie–, las cuales han sido asociadas a una inversión diferencial en distintos tipos de inmunidad (Lee 2006). *C. talarum*, el tuco-tuco de los talas, ha sido objeto de estudio por más de 30 años abarcando distintas líneas de trabajo, desde la morfología (p. ej., Vassallo 1998), la ecología (p. ej., Kittlein et al. 2001), el comportamiento (p. ej., Schleich 2010; Zenuto 2010; Fanjul & Zenuto 2020) hasta la fisiología (p. ej., Vera et al. 2011) y la genética (p. ej., Cutrera et al. 2005; Mora et al. 2013). Esta especie de roedor subterráneo se distribuye a lo largo

de la franja de pastizales costeros de la provincia de Buenos Aires, desde Magdalena hasta Bahía Blanca, y en algunas poblaciones alejadas de la costa, cercanas a Tornquist, Coronel Suarez y Saladillo, y también en la provincia de La Pampa (Austrich et al. 2023). *C. talarum* tiene hábitos solitarios, es altamente territorial y vive en cuevas selladas la mayor parte del tiempo, que solo deja en los momentos de forrajeo, mientras que las hembras comparten únicamente con sus crías hasta el momento del destete (Fanjul et al. 2021). Gracias a estudios previos, sabemos que los tuco-tucos tienen una riqueza relativamente baja de parásitos gastrointestinales y ectoparásitos, lo cual ha sido asociado a sus hábitos solitarios (Rossin & Malizia 2002; Rossin et al. 2010). Sin embargo, la alta prevalencia de estas infecciones puede estar relacionada con la alta humedad y la pobre ventilación de las cuevas, condiciones que podrían favorecer el desarrollo de ciertos grupos de parásitos una vez efectuado el contacto (Rossin et al. 2010), lo cual también se ha observado en otras especies de roedores subterráneos (Novikov et al. 2016). Estas características del hábitat subterráneo también han sido propuestas como factores que han conducido a la evolución de las bajas tasas metabólicas de este grupo (Luna et al. 2009) que, a su vez, podrían contribuir a explicar un rasgo singular de esta especie: su ritmo de vida lento. Los tuco-tucos tienen vidas reproductivas lentas, las hembras tienen un periodo gestacional de 100 días, al cabo del cual tienen un promedio de cuatro crías altriciales, un máximo de dos veces al año (Zenuto et al. 2002). La madurez sexual es tardía, los machos la alcanzan a los nueve meses de vida, mientras que las hembras lo hacen a los seis meses y viven entre dos y tres años (Malizia & Busch 1991; Malizia et al. 1995).

Por lo tanto, el objetivo de este estudio es presentar el estado actual del conocimiento de los factores que influyen en la inmunidad en tuco-tucos, haciendo hincapié en el papel de la variabilidad genética, los costos energéticos asociados a la respuesta inmune y los compromisos que se establecen con otras funciones costosas para el individuo en la modulación de la resistencia a parásitos.

Variabilidad genética y resistencia a infecciones

Estudios previos en especies modelo muestran que la resistencia parasitaria se encuentra bajo control genético. Los genes del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) codifican para moléculas receptoras que tienen un papel fundamental en la identificación de patógenos

y en el inicio de la respuesta inmune en vertebrados a través del reconocimiento y posterior unión a péptidos extraños para su presentación a células especializadas del sistema inmune (Klein et al. 1993). Los altos niveles de polimorfismo funcional que caracterizan a los genes del MHC reflejan la acción de la selección mediada por patógenos. En este sentido, se han propuesto dos mecanismos selectivos: el modelo de ventaja del heterocigota y el de ventaja del alelo raro (Doherty & Zinkernagel 1975). El primero propone que los heterocigotas son más inmunocompetentes que los homocigotas debido a que poseen dos alelos diferentes que permiten identificar un rango de infecciones más amplio. El segundo presume una carrera armamentista coevolutiva entre los parásitos y el hospedador. A medida que el parásito va cambiando sus estrategias de infección, la aptitud del hospedador más común decrece y provee una ventaja selectiva a alelos nuevos.

De los estudios que han demostrado selección diversificadora sobre el MHC en mamíferos silvestres pocos también han explorado las consecuencias funcionales de esa variación. En tuco-tucos, las comparaciones interespecíficas entre dos especies de roedores subterráneos, *Ctenomys haigi* y *C. sociabilis*, mostraron que esta última, la especie social, presenta niveles más altos de variación de MHC, probablemente asociado al mayor riesgo de contagio, a pesar de haber sufrido un cuello de botella reciente (Hambuch & Lacey 2002). Además, las comparaciones de los niveles de variabilidad de MHC entre dos poblaciones de *C. talarum* mostraron que la heterocigosis y la intensidad de la selección diversificadora sobre los genes del MHC fueron consistentemente mayores en la población que exhibe mayor densidad de individuos (Cutrera & Lacey 2006), factor que se ha asociado a un incremento del riesgo de exposición a patógenos y parásitos debido a mayores tasas de contacto y contagio entre los hospedadores (Arneberg 2002).

A partir de estos estudios, nos abocamos a explorar si la variabilidad alélica y genotípica del MHC está relacionada con niveles de resistencia a los parásitos a través del análisis de la posible asociación entre el polimorfismo de MHC y la resistencia a patógenos en tuco-tucos. Bajo la hipótesis de ventaja del heterocigota, esperábamos que los heterocigotas de MHC presentaran menores cargas parasitarias, tanto de parásitos gastrointestinales como de ectoparásitos, y una respuesta de anticuerpos frente al desafío con un antígeno extraño de mayor magnitud. Alternativamente, bajo la hipótesis del alelo raro, esperábamos que alelos específicos de MHC

confirieran resistencia a infecciones parasitarias y contribuyeran a montar una respuesta inmune de mayor intensidad. Para poner a prueba estos modelos, se capturaron animales en la localidad costera de Mar de Cobo, provincia de Buenos Aires, de acuerdo con la metodología descrita por Cutrera et al. (2011). Brevemente, se colectaron muestras de heces para realizar conteos de huevos de endoparásitos mediante la técnica de peinado para extraer ectoparásitos y se monitorizó la respuesta inmune mediada por anticuerpos frente a un antígeno extraño (glóbulos rojos de carnero o “SRBC”). Antes de liberar los animales se obtuvo una muestra de tejido para análisis genéticos. Específicamente, se analizó la variación en el exón 2 de *DRB*, un gen del MHC que contiene la región de unión peptídica, por lo tanto, se espera que esté sujeto a presiones de selección más intensas.

A partir de análisis multivariados de co-inercia, se revelaron asociaciones significativas entre alelos específicos de *DRB* tanto con los niveles de carga parasitaria de los dos endoparásitos más prevalentes y con mayores intensidades de infección de la población como con la magnitud de la respuesta de anticuerpos. Específicamente, ciertos alelos específicos de *DRB* estaban asociados con mayores cargas del protozoo intestinal *Eimeria* sp., menores cargas del nematodo intestinal *Paraspidodera uncinata* y mayor intensidad de la respuesta de anticuerpos, lo que sugiere que la presencia de alelos específicos de MHC en tuco-tucos puede tener un papel más significativo en la resistencia a patógenos que la heterocigosis. Estos resultados apoyan el papel de la selección mediada por patógenos en el mantenimiento de la diversidad de MHC en poblaciones naturales de tuco-tucos (Cutrera et al. 2011).

Estos datos se suman a los de un estudio posterior que evaluó el papel del MHC en la elección de pareja por parte de las hembras de *C. talarum* (Cutrera et al. 2012). Los genes del MHC son uno de los candidatos más apropiados para dilucidar las bases genéticas de la selección de pareja en vertebrados, dados los beneficios potenciales en términos de inmunocompetencia que pueden ser pasados a la descendencia a través de una elección de pareja basada en el genotipo de MHC (Penn 2002). La hembra puede elegir un macho que posea alelos particulares de MHC o uno con un genotipo más diverso (conocida como la hipótesis de buenos genes) o puede preferir un macho que posea un genotipo de MHC diferente al de ella (denominada hipótesis de compatibilidad [Penn et al. 2002]). En ambos casos, la elección activa de características genotípicas del MHC por parte de

la hembra en sus potenciales parejas redundando en una mayor diversidad genotípica en su descendencia.

En los tuco-tucos se examinó la elección de pareja en relación con el genotipo de MHC mediante análisis clásicos de selección de pareja en el laboratorio, combinados con un análisis a campo de los genotipos de MHC de una cohorte de crías, sus madres, sus posibles padres y machos tomados al azar de la población, de acuerdo con la metodología descrita por Cutrera et al. (2012). Brevemente se analizó: el número de alelos de *DRB* compartidos entre la hembra y el macho; el número de diferencias de aminoácidos entre alelos de la hembra y el macho; la heterocigosis de los machos preferidos y de los posibles padres; el número de diferencias de aminoácidos entre alelos del macho, y si la frecuencia de alelos difería entre los machos preferidos y no preferidos en cautiverio y entre posibles padres y machos al azar en el campo. Según la hipótesis de “buenos genes” mencionada anteriormente, los machos preferidos (en laboratorio) y posibles progenitores (en campo) deberían tener alelos del MHC con un número promedio más alto de diferencias de aminoácidos entre ellos, tener una heterocigosis promedio del MHC más alta y distribuciones distintivas de frecuencias de alelos del MHC, en comparación con los machos no preferidos (en laboratorio), y una muestra de machos asignados al azar (en campo). Además, según la hipótesis de la compatibilidad genética, los machos preferidos (en laboratorio) y posibles progenitores (en campo) deberían compartir, en promedio, menos alelos del MHC con la hembra elegida (en laboratorio) o la madre (en campo) y tener mayores diferencias de aminoácidos con ellas.

Los resultados del laboratorio mostraron que los machos preferidos portaban alelos de MHC-DRB que diferían menos en cuanto a número de aminoácidos entre sí que los machos no preferidos (Cutrera et al. 2012). Asimismo, los resultados del campo mostraron que la proporción de heterocigotas era mayor en la muestra de posibles padres, comparada con los machos tomados al azar de la población (Fig. 1A) y portaban alelos distintivos de MHC. De manera similar a lo observado en el laboratorio, los posibles padres portaban alelos de MHC-DRB que diferían en menor cantidad de aminoácidos que los machos tomados al azar de la población silvestre (Fig. 1B). No se encontró evidencia de que las parejas de machos y hembras compartieran, en promedio, menos alelos de MHC entre sí, y tampoco que tuvieran mayores diferencias aminoácidas entre esos alelos (Cutrera et al. 2012). En conjunto, estos resultados apoyan la hipótesis de buenos genes, y que las hembras de tuco-

tucos parecen estar seleccionando parejas con alelos de MHC específicos y mayor diversidad genotípica en sus potenciales parejas.

Esta evidencia muestra, por un lado, que existen asociaciones significativas entre alelos específicos de MHC, la intensidad de la respuesta de anticuerpos y la resistencia a parásitos; y, por el otro, que el MHC tiene un papel importante dentro de los factores que las hembras seleccionan en sus posibles parejas. Por ejemplo, hemos podido identificar que uno de los alelos de *DRB* presente en los machos de la población, pero ausente en la muestra de posibles padres, está asociado con una mayor susceptibilidad a *Eimeria* sp., un protozoo intestinal que causa enteritis hemorrágica en otras especies de pequeños mamíferos (Sledge et al. 2011) y también con un incremento de la mortalidad en poblaciones de roedores silvestres (Fuller & Blaustein 1996). Por lo tanto, en *C. talarum*, tanto la exposición a parásitos como la selección de pareja parecen modular la variabilidad de MHC en poblaciones naturales de este roedor, lo que determina, a su vez, variación en la resistencia o susceptibilidad a infecciones por parte de patógenos y presentes en su ambiente natural.

Costos energéticos asociados con la respuesta inmune

Como se mencionó anteriormente, en su ambiente, los organismos están expuestos a un amplio abanico de patógenos y desarrollan respuestas complejas a estos desafíos, que incluyen un conjunto de estrategias de inmunidad innata y adquirida que les permite resistir o eliminar estos patógenos. Muy brevemente, las respuestas innatas se caracterizan por ser relativamente rápidas, no específicas y sirven como primera línea de defensa. Este conjunto de defensas incluye barreras anatómicas, flora cutánea e intestinal residente, factores humorales y respuestas celulares (Demas & Nelson 2012). Si los patógenos logran evadir este conjunto de defensas, se desencadena la respuesta inmune adaptativa, que típicamente es más lenta y específica de acuerdo con el patógeno y sirve como una línea de defensa adicional. En este caso, los mecanismos efectores permiten respuestas secundarias rápidas durante exposiciones subsecuentes, lo que genera “memoria inmunológica” (Janeway et al. 2001). Esta respuesta adaptativa es principalmente coordinada por el accionar de linfocitos y pueden identificarse dos tipos: inmunidad mediada por células (B y T) e inmunidad humoral mediada por anticuerpos (Demas & Nelson 2012).

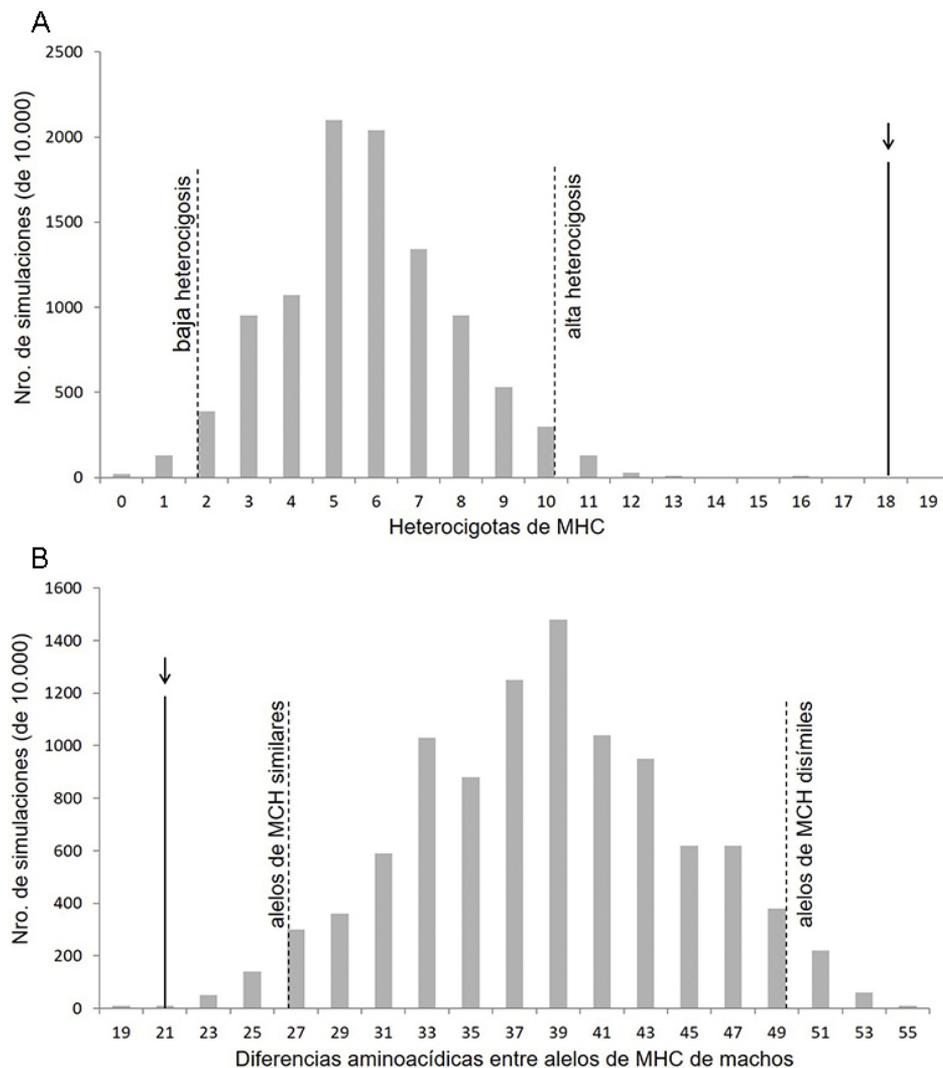


Fig. 1. Medidas de similitud de genotipo de MHC en 22 parejas reproductivas conocidas de tuco-tucos (línea negra con flecha), comparadas con la distribución de valores generada a partir de 10 000 simulaciones de 22 parejas formadas al azar, seleccionadas a partir de las mismas 22 hembras y 77 machos capturados en la población. Las líneas cortadas indican los valores de corte para apartamientos significativos de la situación de apareamiento al azar. A) Suma de los heterocigotas en la muestra de posibles padres respecto de los valores de heterocigosis de la muestra de machos del campo; B) suma de las diferencias aminoacídicas entre los alelos de la muestra de posibles padres respecto de los valores de la muestra de machos del campo.

El costo energético de la inmunidad puede ser estimado directamente a partir de la cuantificación del incremento de la tasa metabólica asociado a la activación y mantenimiento de la respuesta inmune (ver Demas 2004; Demas & Nelson 2012) o indirectamente al analizar las correlaciones negativas mediadas por “trade-offs” entre la magnitud de la respuesta inmune

y rasgos de historia de vida, como la reproducción y el crecimiento (Lochmiller & Deerenberg 2000; Boonstra et al. 2001; Martin Ii et al. 2006; Albery et al. 2020). Se espera que los distintos brazos del sistema inmune presenten diferente balance entre costos y beneficios y, por lo tanto, que varíen de

acuerdo a la historia de vida de los organismos (ver Lee 2006).

Para evaluar y caracterizar estos compromisos es esencial cuantificar la magnitud de la respuesta inmune y estimar, en forma directa, los costos energéticos de los distintos brazos del sistema inmune; esta es una de las líneas a las que nos hemos abocado en los últimos 15 años, usando una serie de ensayos comunes para estudiar la función inmune, novedosos en su aplicación en ctenómidos, y que se describen en la **Table 1**. En este estudio nos centraremos en tres de estos métodos.

En primer lugar, los glóbulos rojos de oveja constituyen un antígeno no patógeno que desencadena una respuesta mediada por linfocitos B y T, cuya magnitud es considerada indicadora de la respuesta mediada por anticuerpos y de resistencia a infecciones extracelulares. El costo de desarrollo de esta respuesta también es alto (Deerenberg et al. 1997). En segundo lugar, la prueba de fitohemaglutinina (PHA) es una de las técnicas más comunes para evaluar la respuesta adaptativa mediada por células en poblaciones naturales. La PHA es una lectina que, al ser inyectada subcutáneamente, activa la estimulación de linfocitos T y una inflamación local significativa, lo cual también se presume que tiene un costo energético alto (Martin et al. 2006). Por último, el ensayo de LPS explora la respuesta innata inducida por un antígeno lipopolisacárido (LPS) de la pared celular de *Escherichia coli*, que imita una infección bacteriana y activa en pocas horas una respuesta sistémica (respuesta de fase aguda o “APR”, en inglés) que involucra cambios fisiológicos y de comportamiento pronunciados. Esta respuesta, que se presume tiene un costo energético elevado, involucra la liberación de proteínas de fase aguda en el hígado y cambios en la temperatura corporal (más frecuentemente, fiebre). Estos procesos están acompañados por pérdida de apetito (anorexia [Martin et al. 2008]), anhedonia, letargia y la adopción de posturas que contribuyen a reducir la pérdida de calor corporal; estos comportamientos se agrupan bajo el llamado “comportamiento de enfermedad” (Hart 1990). En lo que respecta al estudio de la energética de la inmunidad, trabajamos de manera similar para los tres tipos de ensayos, capturando los animales en el campo y aclimatándolos en el laboratorio, con el fin de medir los costos energéticos de los diferentes brazos de respuesta inmune por medio de respirometría, empleando un equipo de circuito abierto (Cutrera et al. 2010, 2022; Merlo et al. 2014a).

Respecto de los resultados del ensayo para caracterizar la respuesta humoral, los tuco-tucos montaron respuestas de anticuerpos significativas a los siete y 14 días post inyección (**Fig. 2**). Esta respuesta estuvo asociada con un incremento significativo de la tasa metabólica de reposo, definida como el consumo de oxígeno de un animal en ayuno y en reposo, que fue de alrededor del 30%. Este incremento es similar al que experimentan las hembras durante la lactancia (**Fig. 2**). En relación con los resultados de la prueba de PHA, los tuco-tucos montaron una respuesta inflamatoria significativa a partir de las 6 horas y hasta las 48 horas post inyección, acompañada por infiltración local de distintos tipos celulares (**Fig. 3**). A diferencia de otras especies, la respuesta a esta lectina en tuco-tucos involucra no solo células del sistema inmune adaptativo (como linfocitos), sino también del sistema innato (como neutrófilos y macrófagos, **Fig. 3**) y las abundancias de estos tipos celulares no se correlacionan con el grado de inflamación (Merlo et al. 2014b). Además, a pesar de que se ha visto que este tipo de respuesta inflamatoria local tiene un costo energético elevado en otras especies, en los tuco-tucos no estuvo asociada con un incremento significativo del consumo de oxígeno. Por último, los resultados del ensayo de LPS para evaluar la respuesta innata de fase aguda mostraron que los tuco-tucos experimentan un incremento significativo de su temperatura corporal una hora posterior a la exposición al antígeno. Esta respuesta de fiebre fue mayor en magnitud y más prolongada en machos (**Fig. 4**), que también sufrieron una pérdida de peso significativa de alrededor del 10%, 12 horas después de la exposición al antígeno. Los datos de consumo de oxígeno (**Fig. 4**) indican que los animales expuestos a LPS experimentaron un incremento significativo de su tasa metabólica de reposo de aproximadamente un 15% (Cutrera et al. 2022). Este incremento en la temperatura corporal y el consumo de oxígeno, asociados con un evidente “comportamiento de enfermedad”, también fue observado a diferentes dosis de LPS, acompañado por un incremento de los neutrófilos circulantes y de los niveles de cortisol, glucocorticoide involucrado en la activación y modulación de la APR (Carrizo et al. 2023).

Uno de los interrogantes que surge de estos resultados es conocer de qué manera estos aumentos de la demanda energética asociados con la activación de ciertos brazos de la respuesta inmune podrían impactar en el presupuesto de energía diario de un tuco-tuco en su ambiente natural. En este ambiente, los animales deben enfrentar otras demandas de ener-

Tabla 1

Ensayos empleados en tuco-tucos (*Ctenomys talarum*) para medir la función inmune, que son de uso frecuente en poblaciones naturales de vertebrados silvestres.

Ensayos comunes para estudiar función inmune			
	Ensayo	Indicativo de	Costos relativos
Defensa innata	Hemólisis	Primera línea de defensa: actividad de complemento, lisis y opsonización de patógenos	Bajo
	BKC ¹		
	LPS ²	Respuesta inflamatoria sistémica	Costo de desarrollo bajo, costo de uso muy alto
Defensa adaptativa			
Constitutiva	Hemoaglutinación	NAbs ³ : opsonizar o neutralizar patógenos	Bajo
Inducida	PHA ⁴	Inmunidad mediada por células	Costo de desarrollo alto, costo de uso medio/alto
	SRBC ⁵	Respuesta humoral	Costo de desarrollo alto, costo de uso bajo

¹Capacidad bactericida del plasma (*bacterial killing capacity* o BKC en inglés); ²LPS: lipopolisacárido;

³NAbs: anticuerpos naturales; ⁴PHA: fitohemaglutinina; ⁵SRBC: glóbulos rojos de carnero.

La clasificación de los ensayos de acuerdo al brazo de la respuesta inmune evaluado se realizó según Lee (2006).

gía asociadas, por ejemplo, con la termorregulación, el crecimiento, la construcción de la cueva y los movimientos dentro y fuera de ella (Antinuchi et al. 2007). Todas estas actividades mencionadas, sumadas a los costos de mantenimiento celular, representan un gasto energético diario de aproximadamente 117 KJ en temporada no reproductiva y de 154 KJ para una hembra reproductiva (Antinuchi et al. 2007). Por lo tanto, la activación de una respuesta inmune mediada por anticuerpos representa un incremento del 7 al 14 % del gasto energético diario, mientras que una respuesta innata de fase aguda ronda el 10 % (Table 2). En *C. talarum*, la asimilación diaria por ingesta es de aproximadamente 160 KJ (Antinuchi et al. 2007), por lo que esta demanda extra de energía asociada con la activación de la respuesta inmune puede tener consecuencias en la condición corporal o en los niveles de estrés de los tuco-tucos en su ambiente natural. De hecho, existe evidencia en este sentido: por un lado, hemos verificado que aquellos individuos de mayor peso, considerado este un proxy de condición corporal, montan respuestas humorales más altas y, por el otro, que una respuesta humoral de mayor magnitud en la época reproductiva está asociada con un mayor nivel de estrés individual, estimado a partir de la proporción de neutrófilos: linfocitos (N: L, Cutrera et al. 2010).

Compromisos funcionales que involucran al sistema inmune: otra forma de medir “costos”

Los costos energéticos de montar y mantener una respuesta inmune pueden ser evaluados también indirectamente, al explorar si un desafío inmune dispara una redistribución de la energía asignada a otros procesos costosos (Hanssen et al. 2004; Hasselquist & Nilsson 2012). Asimismo, la magnitud y eficiencia de la respuesta inmune pueden estar afectadas negativamente por otros procesos fisiológicos que ocurren de manera simultánea, como es el caso de la reproducción (Albery et al. 2020), por otro desafío inmune simultáneo (Telfer et al. 2010), o en situaciones de escasez de recursos (Greer 2008). En esta línea, nos propusimos explorar algunos de estos posibles compromisos en tuco-tucos, tanto a campo como en el laboratorio, a fin de indagar más en detalle sobre otros posibles costos asociados con la respuesta inflamatoria local frente a PHA, la cual no está asociada a un incremento significativo de la tasa metabólica (Merlo et al. 2014a), como se mencionó en la sección anterior.

En un primer estudio analizamos la influencia de la condición individual sobre la magnitud de la respuesta inflamatoria frente a PHA por medio de 18 variables asociadas con diferentes aspectos de

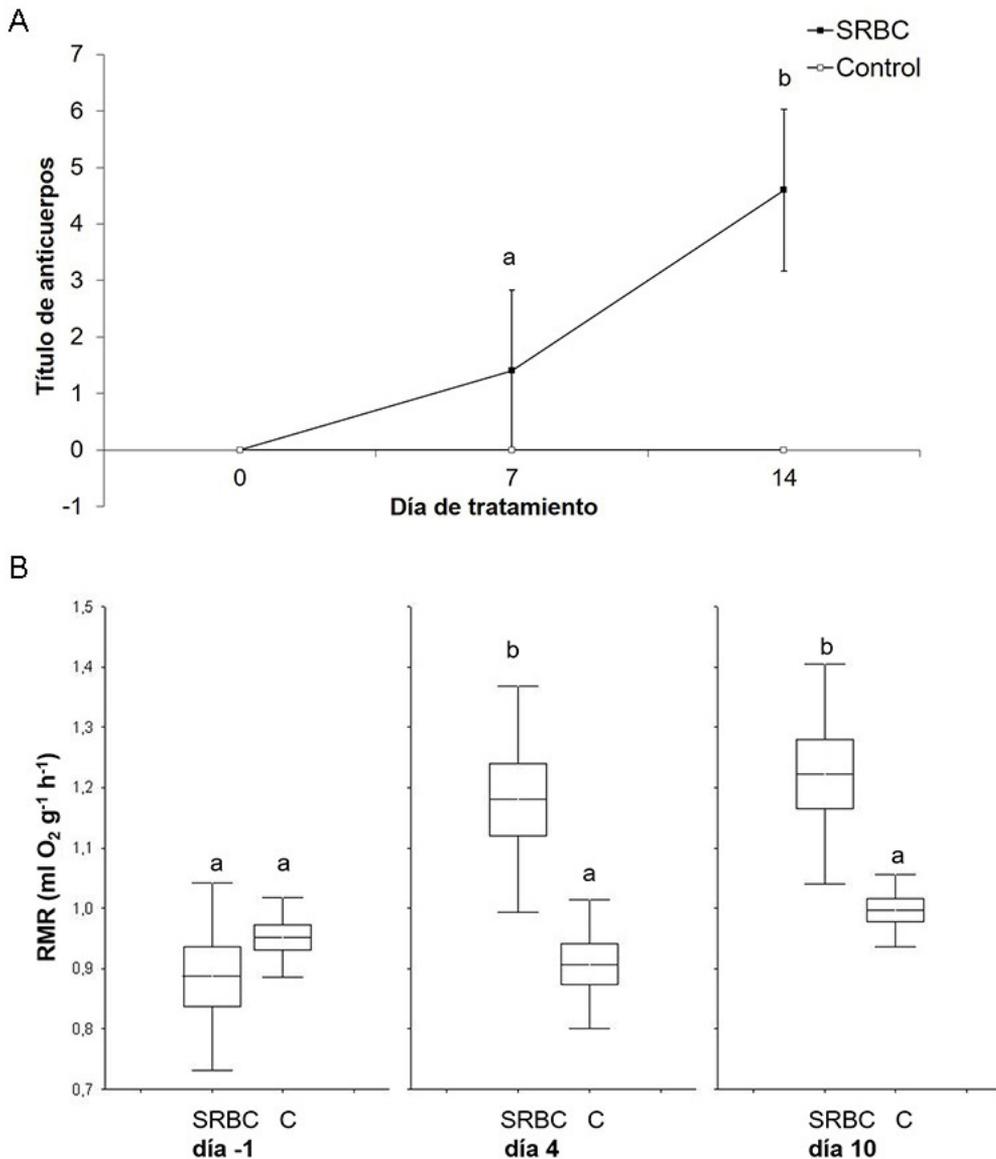


Fig. 2. Principales resultados respecto de la respuesta humoral en tuco-tucos. A) Título de anticuerpos (media \pm desvío estándar) contra glóbulos rojos de carnero (SRBC), 0 (condición previa), 7 y 14 días luego de la exposición al antígeno. Los títulos de anticuerpos están expresados como $-\log_2$ de la concentración mínima de plasma que contiene suficientes anticuerpos para aglutinar el antígeno en un ensayo de hemoaglutinación. Letras diferentes indican diferencias significativas ($p < 0,05$); B) tasa metabólica de reposo (RMR) 1 día previo (-1), 4 y 10 días posteriores a la inyección en animales control C) o tratamiento (SRBC). Letras diferentes indican diferencias significativas ($p < 0,05$).

condición, y que son indicativas del estado físico (hematocrito y peso corporal), fisiológico (sexo y condición reproductiva, N:L), parasitológico e inmunológico (conteos de seis grupos de ectoparásitos y endoparásitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos,

monocitos, basófilos, leucocitos totales y capacidad aglutinante del plasma). Brevemente, los animales fueron capturados en el campo, donde se midió parte de estas variables, y luego llevados al laboratorio, donde se midió el resto de las variables y se realizó el

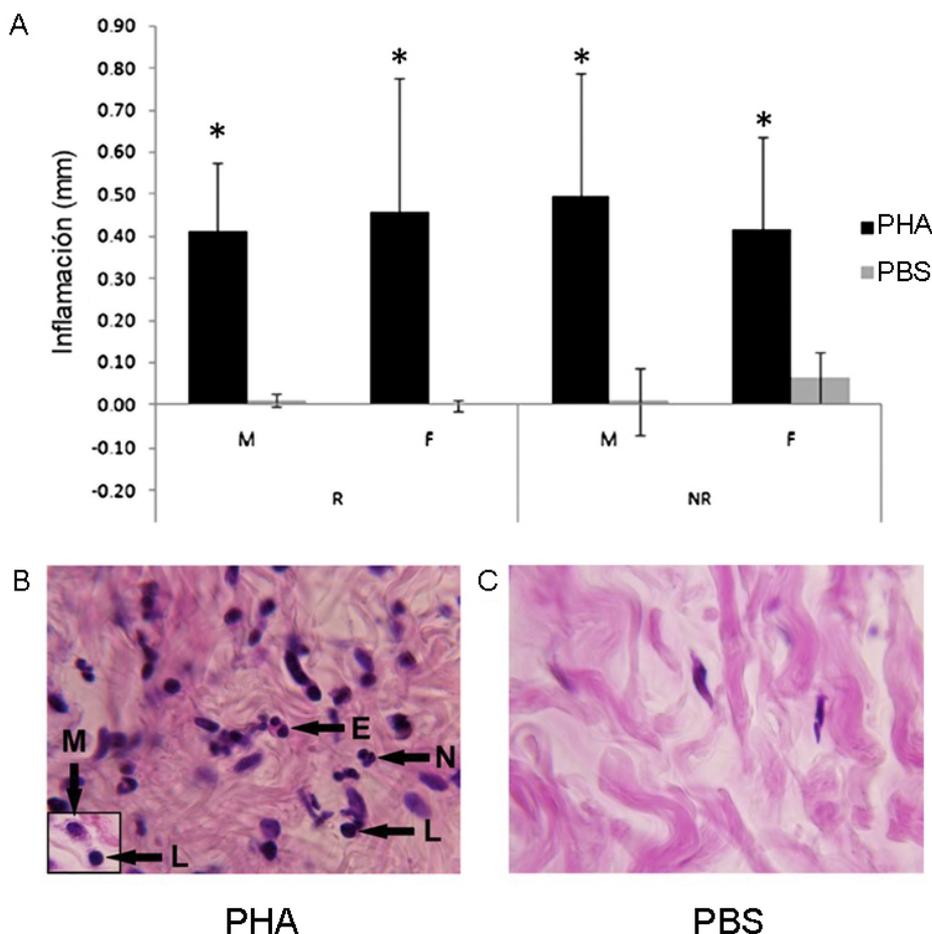


Fig. 3. Principales resultados respecto de la respuesta inflamatoria local en tuco-tucos. A) Inflamación de la pata trasera (media \pm desvío estándar) de machos (M) y hembras (F) durante la época reproductiva (R) y no reproductiva (NR), 24 horas post inyección con fitohemaglutinina (PHA) en el grupo tratamiento o buffer fosfato salino (PBS) en el grupo control. Los asteriscos indican diferencias significativas entre control y tratamiento ($p < 0,05$). Secciones de tejido de la pata trasera de tuco-tucos observadas a 1000x, obtenidas 12 horas luego de la inyección con B) PHA, donde se observa infiltración de neutrófilos (N), linfocitos (L), eosinófilos (E) y macrófagos (M) y C) con PBS en el grupo control, donde no se observa infiltración celular. Tinción de May-Grunwald-Giemsa. Figura modificada de Merlo et al. (2014a,b).

ensayo de PHA de acuerdo con lo descrito en (Merlo et al. 2018). Nuestros resultados mostraron que tanto la carga parasitaria de un nematodo intestinal, *Trichuris pampeana*, como el hecho de encontrarse en estado reproductivo tenían una asociación negativa con la magnitud de la respuesta inflamatoria a PHA, lo que sugiere algún tipo de compromiso entre estas variables y la respuesta inflamatoria local.

Con el fin de indagar con mayor profundidad estos compromisos, realizamos dos estudios en laboratorio. En primer lugar, se expuso a los tuco-tucos a tres tipos de dietas: una suplementada con

aminoácidos, otra *ad libitum* y otra reducida en cantidad, considerando que una dieta insuficiente o desbalanceada en nutrientes puede afectar la capacidad de los organismos de responder a infecciones (Beldomenico & Begon 2010; Hasselquist & Nilsson 2012). En este sentido, la respuesta inflamatoria a PHA se vio marcadamente reducida en los tuco-tucos expuestos a la dieta restringida (Merlo et al. 2016a). Asimismo, se ha informado que las infecciones parasitarias pueden afectar a la inversión diferencial en inmunidad frente a desafíos simultáneos (Bordes & Morand 2011; Novikov et al. 2015).

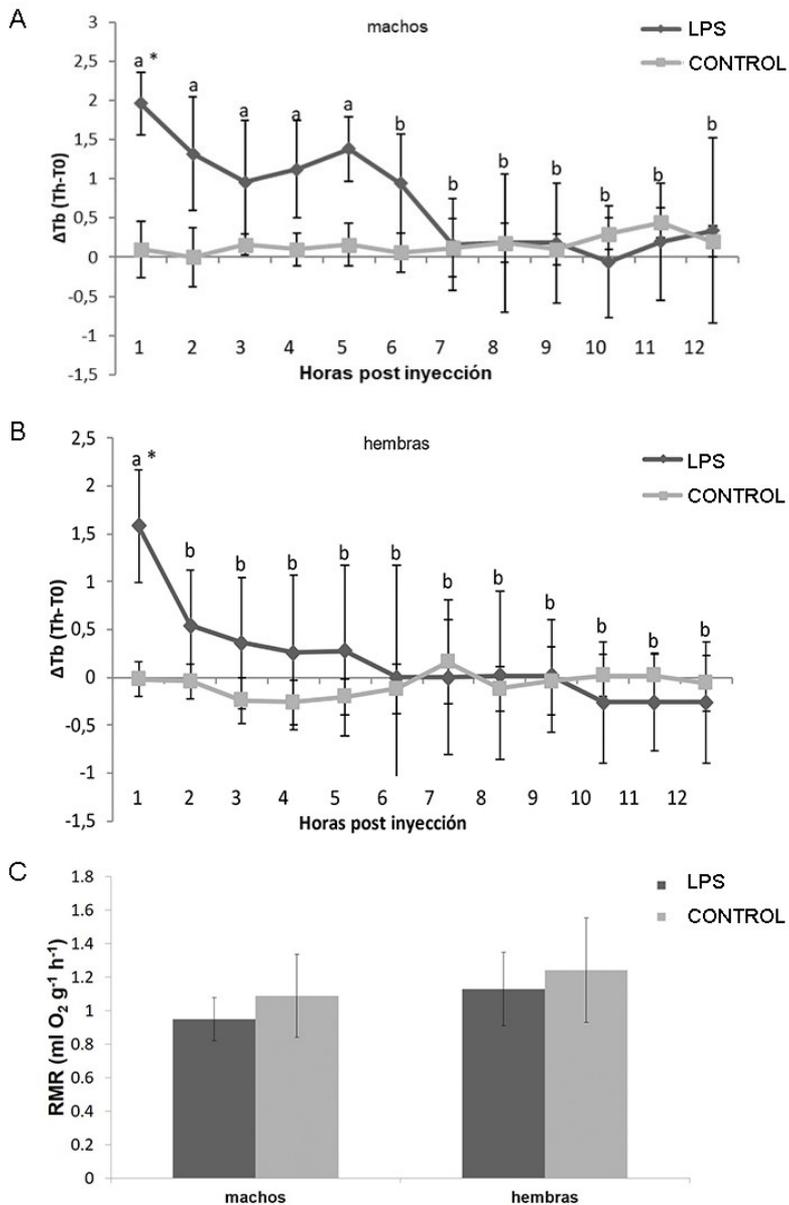


Fig. 4. Principales resultados de la respuesta de fase aguda en tuco-tucos. Efecto del lipopolisacárido (LPS) sobre: el cambio de temperatura corporal (paneles A y B: ΔT_b) calculado como T_b a 1, 2, 3... 12 horas post inyección menos T_b antes de la inyección en machos (A) y hembras (B) y sobre la tasa metabólica de reposo (panel C: RMR) de *Ctenomys talarum*. Para A y B, los cuadrados indican animales inyectados con solución salina (control) y los diamantes indican animales inyectados con LPS. Letras diferentes indican diferencias significativas entre horas dentro del mismo tratamiento ($p < 0,05$) y los asteriscos, diferencias significativas entre tratamientos para el mismo horario ($p < 0,05$). Para A, B y C, se presentan las barras de desvío estándar. Figura modificada de Cutrera et al. (2022).

Por lo tanto, se analizó el efecto del parasitismo sobre la respuesta inflamatoria local en tuco-tucos, trabajando con tres grupos de animales con dife-

rentes tratamientos: desparasitados, con su carga parasitaria natural, e inoculados experimentalmente con ooquistes infectivos de *Eimeria* sp. luego de ser

Tabla 2

Gasto energético diario medido en kilojoules (KJ) para una hembra adulta de *Ctenomys talarum* durante la época no reproductiva (NR) y reproductiva (R), obtenido de Antinuchi et al. (2007) y el gasto energético asociado a los tres tipos de respuesta inmune evaluados en esta especie.

Actividades/funciones	Gasto energético (KJ/día)	
	H _{NR}	H _R
Mantenimiento celular	57,07	57,07
Termorregulación	45,57	45,57
Movimiento	8,73	8,73
Construcción de 1 m de cueva	5,66	5,66
Preñez	-	13,63
Lactancia	-	23,55
TOTAL gasto energético diario	117,03	154,21
Respuesta humoral (10 días)	16,77	10,84
Respuesta innata (de fase aguda)	12,31	16,43
Respuesta inflamatoria local	NS	NS

NS: no significativo.

desparasitados. Los resultados mostraron que los grupos que habían conservado su carga parasitaria natural o que habían sido inoculados con *Eimeria* sp. presentaban respuesta inflamatoria de menor magnitud (Merlo et al. 2016b).

En conjunto, estos resultados proveen evidencia de que la respuesta inflamatoria, cuyos costos energéticos son bajos en *C. talarum*, puede verse afectada negativamente en situaciones de desafíos inmunes simultáneos o de escasez de alimento, lo que indica que estos compromisos están mediados por costos asociados a esta respuesta, aun cuando no está asociada con un incremento significativo de la tasa metabólica.

En esta línea de trabajo, también se analizaron los posibles compromisos entre la respuesta inmune y otras funciones del organismo, como la cognitiva (Schleich et al. 2015) y la reproductiva (Cutrera et al. 2022). Específicamente, por un lado, se evaluó si la capacidad de aprendizaje espacial de los tuco-tucos era afectada por un desafío inmune. Los resultados mostraron que aquellos animales que montaron una respuesta inmune humoral frente a SRBC cometieron más errores antes de completar un laberinto complejo, lo que contribuye a demostrar que existe un compromiso entre la asignación energética a la resistencia a infecciones y el aprendizaje (Schleich et al. 2015). Por otro lado, al analizar la capacidad de montar una respuesta inmune innata en tuco-tucos en la época reproductiva frente a la no reproductiva, se observó que solo las hembras no reproductivas ex-

perimentaron un incremento significativo de su temperatura corporal (fiebre) posterior a la exposición a LPS, lo que sugiere un posible compromiso entre esta respuesta inmune y la reproducción (Cutrera et al. 2022).

El papel de la historia de vida y de la exposición a parásitos en la evolución de estrategias inmunes en tuco-tucos

A la luz de la variación en los costos de las diferentes defensas inmunes que verificamos en los tuco-tucos y que han sido detallados para otras especies, es esperable que en algunas situaciones se favorezcan ciertos tipos de respuestas inmunes sobre otras, dependiendo de la historia de vida de la especie (Previtali et al. 2012) y de la etapa del desarrollo del individuo (Pilorz et al. 2005; Wanelik et al. 2023). Esto constituye uno de los marcos conceptuales más importantes de la ecoinmunología, a partir del cual se derivan gran parte de las predicciones sobre la variación de la respuesta inmune entre especies silvestres (Brace et al. 2017). A partir de las comparaciones entre especies, se puede avanzar en la comprensión de los patrones macroevolutivos; asimismo, los estudios experimentales a nivel de los individuos proveen conocimiento sobre los procesos microevolutivos. En este sentido, a nivel de especie, la hipótesis general es que aquellas con ritmos de vida “lentos” –es decir, con períodos de desarrollo largos, gran inversión en la descendencia y vidas longevas– utilizan ma-

yormente el componente adaptativo de la defensa inmune que requiere mayor tiempo y recursos para su actividad que la defensa innata, pero es efectivo frente a infecciones repetidas, lo cual es probable a lo largo de la vida de especies longevas (Lee 2006). Como contrapartida, se espera que las especies de “vida rápida”, aquellas con tiempos generacionales cortos, usualmente con descendencia numerosa y sin cuidado parental, desarrollen más el componente de defensa innato, que se activa rápidamente frente a una herida o infección y por lo general es menos costoso (Martin et al. 2017).

Bajo este marco teórico, y considerando el ritmo de vida lento y las bajas tasas metabólicas de los tuco-tucos, sería esperable que estos desarrollen en mayor medida el componente adaptativo del sistema inmune y, en particular, la respuesta inmune mediada por anticuerpos, que confiere memoria inmunológica frente a infecciones repetidas en relación con otros brazos del sistema inmune. Por lo tanto, comparados con otras especies de “vida rápida”, los tuco-tucos deberían montar respuestas inmunes adaptativas de mayor magnitud y respuestas innatas más débiles. Sin embargo, hasta ahora, las piezas del rompecabezas del patrón de costos energéticos relativos de los diferentes brazos de la respuesta inmune en tuco-tucos no encajan de acuerdo con lo esperado según lo que sabemos para otras especies de vertebrados, que incluyen mayormente aves (Lochmiller & Deerenberg 2000; Lee & Klasing 2004), murciélagos (Schneeberger et al. 2014) y algunos roedores de superficie (Martin et al. 2007; Previtali et al. 2012).

Aunque en los tuco-tucos la respuesta humoral representa un costo energético elevado, con un incremento de la tasa metabólica de más del doble de la respuesta innata de fase aguda, la respuesta mediada por células tiene un costo energético bajo y presenta características particulares que involucran elementos de los sistemas innato y adaptativo. Por otro lado, al considerar los datos disponibles hasta el momento para un conjunto de especies de mamíferos con diferentes ritmos de vida, la magnitud de la respuesta inmune de los tuco-tucos en sus diferentes brazos se encuentra mayormente cerca del extremo más bajo, sin importar el ritmo de vida de las especies comparadas (Table 3). En particular, los ensayos realizados hasta el momento en nuestro laboratorio para estimar la respuesta innata constitutiva en tuco-tucos, así como los que realizamos para cuantificar la respuesta innata inducida, muestran niveles de magnitud bajos de acuerdo con lo esperado para su ritmo de vida lento (Table 3). Sin embargo, esto también se verifica en los ensayos para estimar

la respuesta adaptativa mediada por células y la respuesta humoral, contrario a lo esperado para una especie de ritmo de vida “lento”, como se mencionó anteriormente.

Entonces, el marco conceptual que predice las relaciones entre rasgos de historia de vida y tipo de perfil inmune no parece ajustarse a los tuco-tucos, que no solo muestran una respuesta de anticuerpos más baja de lo esperado para su ritmo de vida lento, sino que esta menor magnitud de respuesta se verifica en diferentes brazos de su sistema inmune. Uno de los supuestos asumidos por este marco conceptual, en pos de su simplificación, es que todas las especies están sujetas a las mismas clases de patógenos y a las mismas frecuencias de exposición (Salzman et al. 2018). Sin embargo, está claro que este supuesto no refleja lo que sucede en las poblaciones naturales y que las diferencias en el hábitat y las estrategias reproductivas o de organización social (Archie et al. 2012) pueden afectar el grado de exposición del hospedador a parásitos (Flies et al. 2015; Tieleman 2018), e incluso su interacción con microorganismos comensales (Horrocks et al. 2011). En este sentido, la mayor distinción entre la inmunología tradicional y la ecoinmunología reside en que, mientras que la inmunología tiene presente que más inmunidad no siempre es mejor debido a los riesgos de daño autoinmune (Viney et al. 2005), la ecoinmunología ha hecho de este y otros costos el punto central de su investigación. Si existen costos de la respuesta inmune, entonces, la respuesta óptima puede no ser la de mayor magnitud, e incluso existen estrategias de tolerancia que reducen el daño causado por el patógeno, pero sin modificar su carga (Råberg 2014). De hecho, el grado en el cual la función inmune se involucra en *trade-offs* depende de las fuerzas relativas de diferentes presiones de selección (p. ej., el riesgo de exposición a patógenos) y de los efectos pleiotrópicos y de ligamiento entre genes de inmunidad y otros genes involucrados en procesos fisiológicos del organismo (Kubinak et al. 2012).

Los roedores subterráneos representan una oportunidad interesante para evaluar la importancia relativa de diferentes determinantes ecológicos de la variación inmunológica en poblaciones naturales de mamíferos silvestres. Mientras se espera que su ritmo lento de vida esté asociado con una mayor inversión hacia defensas adaptativas más costosas, los roedores subterráneos viven en hábitats caracterizados por una alta prevalencia, pero una baja diversidad de infecciones parasitarias, lo que puede facilitar la inmunidad innata para reducir la asignación de recursos hacia una inmunidad adaptativa más costosa

Tabla 3

Comparaciones entre los resultados de ensayos de evaluación de respuesta inmune realizados en *Ctenomys talarum* y en otros mamíferos silvestres.

Respuesta inmune evaluada	Ensayo	Especie	Valor	Estudio
INNATA CONSTITUTIVA	Capacidad bactericida del plasma	<i>Tadarida brasiliensis</i>	20-45 %	(Allen et al. 2009)
		<i>Sciurus carolinensis</i>	18 %	(Previtali et al. 2012)
		<i>Tamias striatus</i>	20 %	
		<i>Peromyscus</i> spp.	45 %	
		<i>Ctenomys talarum</i>	4-6 %	(Merlo et al. 2016a)
INNATA INDUCIDA (DE FASE AGUDA)	LPS ^a (cambio de temperatura corporal)	<i>Peromyscus leucopus</i>	+2 °C	(Martin et al. 2008)
		<i>P. maniculatus</i>	+2 °C	
		<i>P. melanophrys</i>	+1 °C	
		<i>P. aztecus</i>	0 °C	
		<i>P. californicus</i>	-1 °C	
		<i>Cryptomys hottentotus</i>	0 - +1,2 °C	(Viljoen et al. 2011)
		<i>Phodopus sungorus</i>	-1,5 °C	(Carlton & Demas 2015)
		<i>Myotis vivesi</i>	+1,8 °C	(Otálora-Ardila et al. 2016)
		<i>Artibeus lituratus</i>	+1-2,4 °C	(Guerrero-Chacón et al. 2018)
		<i>C. talarum</i>	+0,5-1,5 °C	(Cutrera et al. 2022; Carrizo et al. 2023)
ADAPTATIVA (MEDIADA POR CÉLULAS)	PHA ^b (inflamación local)	<i>M. crassus</i>	0,7-1	(Gouy De Bellocq et al. 2006)
		<i>Psammomys obesus</i>	0,56	
		<i>Gerbillus</i> spp.	0,4-1	
		<i>T. brasiliensis</i>	1-1,9	(Allen et al. 2009)
		<i>Meriones unguiculatus</i>	0,5-0,7	(Xu & Wang 2010)
ADAPTATIVA (HUMORAL)	SRBC (hemoaglutinación)	<i>Myodes glareolus</i>	5-8	(Saino et al. 2000)
		<i>Spermophilus parryii</i>	6,8	(Boonstra et al. 2001)
		<i>P. sungorus</i>	7	(Hadley et al. 2002)
		<i>P. leucopus</i>	8,43	(Derting & Virk 2005)
		<i>Apodemus sylvaticus</i>	6-7	(García-Mendoza et al. 2021)
		<i>C. talarum</i>	4,4	(Cutrera et al. 2010)

^aSe presentan los resultados de aquellos ensayos realizados con dosis de LPS similares a las utilizadas en tuco-tucos (1 mg/kg), cuyo registro de temperatura corporal se realizó dentro de las primeras 6 horas desde la exposición al antígeno.

^bSe presentan los resultados del pico de inflamación detectado a diferentes momentos post exposición al antígeno en las especies analizadas.

La columna "valor" especifica los distintos resultados obtenidos en las diferentes técnicas de evaluación de la respuesta inmune. Para la capacidad bactericida del plasma, se indica el porcentaje (%) de inhibición de crecimiento bacteriano. Para LPS, se indica el cambio de temperatura corporal en grados centígrados (°C). Para PHA, se indica la magnitud de la inflamación corregida por el grosor inicial de la extremidad. Para SRBC, se indican los valores de título de anticuerpos.

(Novikov et al. 2016). En el caso de los tuco-tucos, los hábitos solitarios, la alta territorialidad y la permanencia en las cuevas han sido relacionados con una baja riqueza de parásitos gastrointestinales, así como también de ectoparásitos. Esta menor exposición a infecciones parasitarias en el hábitat subterráneo ha sido asociada con los bajos niveles de polimorfismo informados para los genes del MHC en diferentes especies de roedores subterráneos (Nižetić et al. 1988; Kundu et al. 2004) y, en particular, para ctenómidos (*C. sociabilis* [Hambuch & Lacey 2002], *C. talarum* [Cutrera & Lacey 2006], *C. australis* [Cutrera & Mora 2017]). Al analizar estas observaciones en el contexto de la baja magnitud de diferentes tipos de respuestas inmunes que hemos comprobado en tuco-tucos, la intensidad de exposición a parásitos cobra un papel preponderante en la evolución de las estrategias inmunes de esta especie. Asimismo, evidencia reciente en tuco-tucos sugiere la existencia de variación entre sexos (Cutrera et al. 2022) y a nivel individual (Carrizo et al. 2023) en lo que respecta a la inversión en estrategias inmunes, y tiene un papel importante la variabilidad en el comportamiento individual en esta especie, asociado a la diferente exposición a desafíos inmunes (Fanjul et al. 2023).

De esta manera, nuestros resultados aportan a la comprensión del balance de los compromisos evolutivos de la función inmune y de su variación entre individuos, especies y sus hábitats, lo que remarca la necesidad de continuar con el esfuerzo de trabajar en estos temas en especies no modelo, en su ambiente natural de forma de ampliar la diversidad en relación a rasgos de historia de vida, organización social y hábitats, y avanzar así en la comprensión de los factores que modulan la variabilidad de la respuesta inmune en mamíferos silvestres.

LITERATURA CITADA

- ABOLINS, S. ET AL. 2017. The comparative immunology of wild and laboratory mice, *Mus musculus domesticus*. *Nature Communications* 8:14811. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms14811>
- ABOLINS, S. ET AL. 2018. The ecology of immune state in a wild mammal, *Mus musculus domesticus*. *PLOS Biology* 16:e2003538. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.2003538>
- AGOSTINI, I. ET AL. 2014. Building a species conservation strategy for the Brown Howler Monkey (*Alouatta Guariba Clamitans*) in Argentina in the context of yellow fever outbreaks. *Tropical Conservation Science* 7:25-34. <http://dx.doi.org/10.1177/194008291400700107>
- AGOSTINI, I., E. VANDERHOEVEN, M. S. DI BITETTI, & P. M. BELDOMENICO. 2017. Experimental testing of reciprocal effects of nutrition and parasitism in wild black capuchin monkeys. *Scientific Reports* 7:12778. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-12803-8>
- ALBERY, G. F. ET AL. 2020. Reproduction has different costs for immunity and parasitism in a wild mammal. *Functional Ecology* 34:229-239. <http://dx.doi.org/10.1111/1365-2435.13475>
- ALLEN, L. C., A. S. TURMELLE, M. T. MENDONÇA, K. J. NAVARA, T. H. KUNZ, & G. F. MCCracken. 2009. Roosting ecology and variation in adaptive and innate immune system function in the Brazilian free-tailed bat (*Tadarida brasiliensis*). *Journal of Comparative Physiology B* 179:315. <http://dx.doi.org/10.1007/s00360-008-0315-3>
- ANTINUCHI, C. D., R. R. ZENUTO, F. LUNA, A. P. CUTRERA, P. P. PERISINOTTI, & C. BUSCH. 2007. Energy budget in subterranean rodents: Insights from the tuco-tuco *Ctenomys talarum* (Rodentia: Ctenomyidae). The quintessential naturalist: honoring the life and legacy of Oliver P. Pearson 134:111. <http://dx.doi.org/10.1525/california/9780520098596.003.0005>
- ARCHIE, E. A., J. ALTMANN, & S. C. ALBERTS. 2012. Social status predicts wound healing in wild baboons. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109:9017-9022. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1206391109>
- ARDIA, D. R., H. K. PARMENTIER, & L. A. VOGEL. 2011. The role of constraints and limitation in driving individual variation in immune response. *Functional Ecology* 25:61-73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2435.2010.01759.x>
- ARNEBERG, P. 2002. Host population density and body mass as determinants of species richness in parasite communities: comparative analyses of directly transmitted nematodes of mammals. *Ecography* 25:88-94. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0587.2002.250110.x>
- AUSTRICH, A., I. H. TOMASCO, F. J. MAPELLI, M. J. KITTLEIN, A. P. CUTRERA, & M. S. MORA. 2023. Appearances are deceptive: a cryptic lineage within the assumed distributional boundaries of *Ctenomys talarum* (Rodentia, Ctenomyidae). *Journal of Mammalogy* 104:372-386. <http://dx.doi.org/10.1093/jmammal/gyac116>
- BECKER, D. J. ET AL. 2020. Macroimmunology: The drivers and consequences of spatial patterns in wildlife immune defense. *Journal of Animal Ecology* 89:972-995.
- BELDOMENICO, P. M., & M. BEGON. 2010. Disease spread, susceptibility and infection intensity: vicious circles? *Trends in Ecology & Evolution* 25:21-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tree.2009.06.015>
- BOONSTRA, R., C. J. MCCOLL, & T. J. KARELS. 2001. Reproduction at all costs: The adaptive stress response of male Arctic ground squirrels. *Ecology* 82:1930-1946. <http://dx.doi.org/10.2307/2680058>
- BORDES, F., & S. MORAND. 2011. The impact of multiple infections on wild animal hosts: a review. *Infection Ecology & Epidemiology* 1:7346. <http://dx.doi.org/10.3402/iee.v1i0.7346>
- BRACE, A. J. ET AL. 2017. Costs of immune responses are related to host body size and lifespan. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological and Integrative Physiology* 327:254-261. <http://dx.doi.org/10.1002/jez.2084>
- BRADLEY, J. E. 2015. Wild Immunology. *Parasite Immunology* 37:217-219.
- CARLTON, E. D., & G. E. DEMAS. 2015. Body mass affects seasonal variation in sickness intensity in a seasonally-breeding rodent. *Journal of Experimental Biology* 218(Pt 11):1667-76. <http://dx.doi.org/10.1242/jeb.120576>
- CARRIZO, M. C., R. R. ZENUTO, F. LUNA, & A. P. CUTRERA. 2023. Varying intensity of simulated infection partially affects the magnitude of the acute-phase immune response in the subterranean rodent *Ctenomys talarum*. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological and Integrative Physiology* 339:253-268. <http://dx.doi.org/10.1002/jez.2675>
- COLOMBO, V. C. ET AL. 2015a. Factors affecting patterns of *Amblyomma triste* (Acari: Ixodidae) parasitism in a rodent host. *Veterinary Parasitology* 211:251-258. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.06.012>
- COLOMBO, V. C. ET AL. 2015b. Ecology of the interaction between *Ixodes loricatus* (Acari: Ixodidae) and *Akodon azarae* (Rodentia:

- Cricetidae). *Parasitology Research* 114:3683-3691. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-015-4596-7>
- CUTRERA, A. P., M. S. FANJUL, & R. R. ZENUTO. 2012. Females prefer good genes: MHC-associated mate choice in wild and captive tuco-tucos. *Animal Behaviour* 83:847-856. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anbehav.2012.01.006>
- CUTRERA, A. P., & E. A. LACEY. 2006. Major histocompatibility complex variation in Talas Tuco-Tucos: the influence of demography on selection. *Journal of Mammalogy* 87:706-716. <http://dx.doi.org/10.1644/05-mamm-a-383r1.1>
- CUTRERA, A. P., E. A. LACEY, & C. BUSCH. 2005. Genetic structure in a solitary rodent (*Ctenomys talarum*): implications for kinship and dispersal. *Molecular Ecology* 14:2511-2523. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-294x.2005.02551.x>
- CUTRERA, A. P., F. LUNA, & R. R. ZENUTO. 2022. Acute-phase immune response involves fever, sickness behavior, and an elevated metabolic rate in the subterranean rodent *Ctenomys talarum*. *Physiological and Biochemical Zoology* 95:183-199. <http://dx.doi.org/10.1086/718409>
- CUTRERA, A. P., & M. S. MORA. 2017. Selection on MHC in a Context of Historical Demographic Change in 2 Closely Distributed Species of Tuco-tucos (*Ctenomys australis* and *C. talarum*). *Journal of Heredity* 108:628-639. <http://dx.doi.org/10.1093/jhered/esx054>
- CUTRERA, A. P., R. R. ZENUTO, F. LUNA, & C. D. ANTENUCCI. 2010. Mounting a specific immune response increases energy expenditure of the subterranean rodent *Ctenomys talarum* (tuco-tuco): implications for intraspecific and interspecific variation in immunological traits. *Journal of Experimental Biology* 213:715-724. <http://dx.doi.org/10.1242/jeb.037887>
- CUTRERA, A. P., R. R. ZENUTO, & E. A. LACEY. 2011. MHC variation, multiple simultaneous infections and physiological condition in the subterranean rodent *Ctenomys talarum*. *Infection, Genetics and Evolution* 11:1023-1036. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2011.03.016>
- DEERENBERG, C., V. ARPANIUS, S. DAAN, & N. BOS. 1997. Reproductive effort decreases antibody responsiveness. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 264:1021-1029. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.1997.0141>
- DEMAS, G., & R. NELSON. 2012. *Ecoimmunology*. Oxford University Press, UK.
- DEMAS, G. E. 2004. The energetics of immunity: a neuroendocrine link between energy balance and immune function. *Hormones and Behavior* 45:173-180. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2003.11.002>
- DERTING, T. L., & M. K. VIRK. 2005. Positive effects of testosterone and immunochallenge on energy allocation to reproductive organs. *Journal of Comparative Physiology B* 175:543-556. <http://dx.doi.org/10.1007/s00360-005-0015-1>
- DOHERTY, P. C., & R. M. ZINKERNAGEL. 1975. A biological role for the major histocompatibility antigens. *The Lancet* 305:1406-1409. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92610-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92610-0)
- EBERHARDT, A. T., M. F. RUIZ, P. M. BELDOMENICO, & A. L. RACCA. 2016. Dynamics of health of wild capybaras: biochemical and physiological parameters. *Mammalia*, 80(4), 413-423. <http://dx.doi.org/10.1515/mammalia-2015-0021>
- EBERHARDT, A. T., P. M. BELDOMENICO, L. D. MONJE, & A. L. RACCA. 2017. Biochemical and physiological parameters associated with *Trypanosoma evansi* prevalence in wild capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*). *Canadian Journal of Zoology* 95:913-919. <http://dx.doi.org/10.1139/cjz-2016-0230>
- EBERHARDT, A. T. ET AL. 2013. Parasitism and physiological trade-offs in stressed capybaras. *PLoS One* 8:e70382. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0070382>
- FANJUL, M. S. ET AL. 2021. Ecological Physiology and Behavior in the Genus *Ctenomys*. Tuco-Tucos: An Evolutionary Approach to the Diversity of a Neotropical Subterranean Rodent (T. R. O. de Freitas, G. L. Gonçalves, & R. Maestri, eds.). Springer International Publishing, Cham. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-61679-3>
- FANJUL, M. S., A. P. CUTRERA, F. LUNA, & R. R. ZENUTO. 2023. Individual differences in behaviour are related to metabolism, stress response, testosterone, and immunity in the subterranean rodent *Ctenomys talarum*. *Behavioural Processes* 212:104945. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beproc.2023.104945>
- FANJUL, M. S., & R. R. ZENUTO. 2020. Personality underground: evidence of behavioral types in the solitary subterranean rodent *Ctenomys talarum*. *PeerJ* 8:e8490. <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.8490>
- FLIES, A. S., L. S. MANSFIELD, C. K. GRANT, M. L. WELDELE, & K. E. HOLEKAMP. 2015. Markedly elevated antibody responses in wild versus captive spotted hyenas show that environmental and ecological factors are important modulators of immunity. *PLOS ONE* 10:e0137679. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0137679>
- FULLER, C. A., & A. R. BLAUSTEIN. 1996. Effects of the parasite *Eimeria arizonensis* on survival of deer mice (*Peromyscus maniculatus*). *Ecology* 77:2196-2202. <http://dx.doi.org/10.2307/2265712>
- GARCÍA-MENDOZA, D., H. J. H. J. VAN DEN BERG, & N. W. VAN DEN BRINK. 2021. Environmental exposure to cadmium reduces the primary antibody-mediated response of wood mice (*Apodemus sylvaticus*) from differentially polluted locations in the Netherlands. *Environmental Pollution* 289:117909. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117909>
- GOUY DE BELLOCQ, J., B. R. KRASNOV, I. S. KHOKHLOVA, L. GHAZARYAN, & B. PINSHOW. 2006. Immunocompetence and flea parasitism of a desert rodent. *Functional Ecology* 20:637-646. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2435.2006.01140.x>
- GREER, A. W. 2008. Trade-offs and benefits: implications of promoting a strong immunity to gastrointestinal parasites in sheep: Trade-offs and benefits of immunity. *Parasite Immunology* 30:123-132. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3024.2008.00998.x>
- GUERRERO-CHACÓN, A. L., D. RIVERA-RUIZ, V. ROJAS-DÍAZ, C. TRIANA-LLANOS, & A. NIÑO-CASTRO. 2018. Metabolic cost of acute phase response in the frugivorous bat, *Artibeus lituratus*. *Mammal Research* 63:397-404. <http://dx.doi.org/10.1007/s13364-018-0375-z>
- HADLEY, A. R., L. T. TRAN, O. R. FAGOAGA, S. L. NEHLSN-CANNARELLA, & S. M. YELLON. 2002. Sex differences in photoperiod control of antigen-specific primary and secondary humoral immunity in Siberian Hamsters. *Journal of Neuroimmunology* 128:39-48. [http://dx.doi.org/10.1016/s0165-5728\(02\)00144-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-5728(02)00144-3)
- HAMBUCH, T. M., & E. A. LACEY. 2002. Enhanced selection for MHC diversity in social tuco-tucos. *Evolution* 56:841-845. [http://dx.doi.org/10.1554/0014-3820\(2002\)056\[0841:esfmdj\]2.0.co;2](http://dx.doi.org/10.1554/0014-3820(2002)056[0841:esfmdj]2.0.co;2)
- HANSEN, S. A., D. HASSELQUIST, I. FOLSTAD, & K. E. ERIKSTAD. 2004. Costs of immunity: immune responsiveness reduces survival in a vertebrate. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 271:925-930. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2004.2678>
- HART, B. L. 1990. Behavioral adaptations to pathogens and parasites: Five strategies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 14:273-294. [http://dx.doi.org/10.1016/s0149-7634\(05\)80038-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80038-7)
- HASSELQUIST, D., & J. Å. NILSSON. 2012. Physiological mechanisms mediating costs of immune responses: what can we learn from studies of birds? *Animal Behaviour* 83:1303-1312. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anbehav.2012.03.025>
- HORROCKS, N. P. C., K. D. MATSON, & B. I. TIELEMAN. 2011. Pathogen pressure puts immune defense into perspective. *Integrative and Comparative Biology* 51:563-576. <http://dx.doi.org/10.1093/icb/ucr011>
- JACKSON, J. A. 2015. Immunology in wild nonmodel rodents: an ecological context for studies of health and disease. *Parasite Immunology* 37:220-232. <http://dx.doi.org/10.1111/pim.12180>
- JANEWAY, C. A., P. TRAVERS, M. WALPORT, & M. J. SHLOMCHIK. 2001. The course of the adaptive response to infection.

- Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. Garland Science, New York, USA.
- KITTELEIN, M., A. VASSALLO, & C. BUSCH. 2001. Differential predation upon sex and age classes of tuco-tucos (*Ctenomys talarum*, Rodentia: Octodontidae) by owls. *Mammalian Biology - Zeitschrift für Säugetierkunde* 66:281-289. <http://dx.doi.org/10.2307/1382522>
- KLEIN, J., Y. SATTI, C. O'HUIGIN, & N. TAKAHATA. 1993. The molecular descent of the major histocompatibility complex. *Annual Review of Immunology* 11:269-295. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.iy.11.040193.001413>
- KUBINAK, J. L., NELSON A. C., RUFF J. S., & W. K. POTTS. 2012. Trade-offs limiting MHC heterozygosity. (G. E. Demas, & R. J. Nelson, eds.). *Ecoimmunology* 225-258.
- KUNDU, S., & C. G. FAULKES 2004). Patterns of MHC selection in African mole-rats, family Bathyergidae: the effects of sociality and habitat. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 271(1536), 273-278. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2003.2584>
- KUTZER, M. A., & S. A. ARMITAGE. 2016. Maximising fitness in the face of parasites: a review of host tolerance. *Zoology* 119:281-289. <http://dx.doi.org/10.1016/j.zool.2016.05.011>
- LEE, K. A. 2006. Linking immune defenses and life history at the levels of the individual and the species. *Integrative and Comparative Biology* 46:1000-1015. <http://dx.doi.org/10.1093/icb/icl049>
- LEE, K. A., & K. C. KLASING. 2004. A role for immunology in invasion biology. *Trends in Ecology & Evolution* 19:523-529. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tree.2004.07.012>
- LOCHMILLER, R. L., & C. DEERENBERG. 2000. Trade-offs in evolutionary immunology: just what is the cost of immunity? *Oikos* 88:87-98. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0706.2000.880110.x>
- LOPES, P. C. 2017. Why are behavioral and immune traits linked? *Hormones and Behavior* 88:52-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.09.008>
- LUNA, F., C. D. ANTENUCCI, & F. BOZINOVIC. 2009. Comparative energetics of the subterranean *Ctenomys* Rodents: breaking patterns. *Physiological and Biochemical Zoology* 82:226-235. <http://dx.doi.org/10.1086/597526>
- LUNA, F., A. P. CUTRERA, R. R. ZENUTO, F. LUNA, A. P. CUTRERA, & R. R. ZENUTO. 2020. Ecological physiology of mammals in Argentina: a developing and promising field. *Mastozoología Neotropical* 27:78-100. <http://dx.doi.org/10.31687/saremmn.si.20.27.1.08>
- MALIZIA, A. I., & C. BUSCH. 1991. Reproductive parameters and growth in the fossorial rodent *Ctenomys talarum* (Rodentia: Octodontidae) 55:293-306. <http://dx.doi.org/10.1515/mamm.1991.55.2.293>
- MALIZIA, A. I., R. R. ZENUTO, & C. BUSCH. 1995. Demographic and reproductive attributes of dispersers in two populations of the subterranean rodent *Ctenomys talarum* (tuco-tuco). *Canadian Journal of Zoology* 73:732-738. <http://dx.doi.org/10.1139/z95-085>
- MARCOPIPIDO, G., Y. ARZAMENDIA, & B. VILÁ. 2018. Physiological and behavioral indices of short-term stress in wild vicuñas (*Vicugna vicugna*) in Jujuy Province, Argentina. *Journal of Applied Animal Welfare Science* 21:244-255. <http://dx.doi.org/10.1080/10888705.2017.1403324>
- MARCOPIPIDO, G. A., G. V. PARREÑO, & B. L. VILA. 2010. First serological survey of antibodies against pathogenic viruses in a wild vicuña (*Vicugna vicugna*) population in the Argentinean Andean altiplano. *Journal of Wild Disease* 46:608-14. <http://dx.doi.org/10.7589/0090-3558-46.2.608>
- MARTIN, I. L. B., Z. M. WEIL, J. R. KUHLMAN, & R. J. NELSON. 2006. Trade-offs within the immune systems of female White-footed Mice, *Peromyscus leucopus*. *Functional Ecology* 20:630-636. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2435.2006.01138.x>
- MARTIN, L. B., P. HAN, J. LEWITTES, J. R. KUHLMAN, K. C. KLASING, & M. WIKELSKI. 2006. Phytohemagglutinin-induced skin swelling in birds: histological support for a classic immunoeological technique. *Functional Ecology* 20:290-299. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2435.2006.01094.x>
- MARTIN, L. B. ET AL. 2017. Costs of immunity and their role in the range expansion of the house sparrow in Kenya. *Journal of Experimental Biology* 20(Pt 12):2228-2235.
- MARTIN, L. B., Z. M. WEIL, & R. J. NELSON. 2007. Immune defense and reproductive pace of life in *Peromyscus* mice. *Ecology* 88:2516-2528. <http://dx.doi.org/10.1890/07-0060.1>
- MARTIN, L. B., Z. M. WEIL, & R. J. NELSON. 2008. Fever and sickness behaviour vary among congeneric rodents. *Functional Ecology* 22:68-77. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2435.2007.01347.x>
- MERLO, J. L., A. P. CUTRERA, M. J. KITTELEIN, & R. R. ZENUTO. 2018. Individual condition and inflammatory response to PHA in the subterranean rodent *Ctenomys talarum* (Talas tuco-tuco): A multivariate approach. *Mammalian Biology* 90:47-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mambio.2018.02.007>
- MERLO, J. L., A. P. CUTRERA, F. LUNA, & R. R. ZENUTO. 2014a. PHA-induced inflammation is not energetically costly in the subterranean rodent *Ctenomys talarum* (tuco-tucos). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 175:90-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2014.05.021>
- MERLO, J. L., A. P. CUTRERA, & R. R. ZENUTO. 2014b. Inflammation in response to phytohemagglutinin injection in the Talas tuco-tuco (*Ctenomys talarum*): implications for the estimation of immunocompetence in natural populations of wild rodents. *Canadian Journal of Zoology* 92:689-697. <http://dx.doi.org/10.1139/cjz-2013-0306>
- MERLO, J. L., A. P. CUTRERA, & R. R. ZENUTO. 2016a. Food Restriction Affects Inflammatory Response and Nutritional State in Tuco-tucos (*Ctenomys talarum*). *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology* 325:675-687. <http://dx.doi.org/10.1002/jez.2060>
- MERLO, J. L., A. P. CUTRERA, & R. R. ZENUTO. 2016b. Parasite infection negatively affects PHA-triggered inflammation in the subterranean rodent *Ctenomys talarum*. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology* 325:132-141. <http://dx.doi.org/10.1002/jez.2003>
- MORA, M. S., A. P. CUTRERA, E. P. LESSA, A. I. VASSALLO, A. D'ANATRO, & F. J. MAPELLI. 2013. Phylogeography and population genetic structure of the Talas tuco-tuco (*Ctenomys talarum*): integrating demographic and habitat histories. *Journal of Mammalogy* 94:459-476. <http://dx.doi.org/10.1644/11-mamm-a-242.1>
- NIŽETIĆ, D., M. STEVANOVIĆ, B. SOLDATOVIĆ, I. SAVIĆ, & R. CRKVENJAKOV 1988). Limited polymorphism of both classes of MHC genes in four different species of the Balkan mole rat. *Immunogenetics*, 28, 91-98. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00346156>
- NORRIS, K. 2000. Ecological immunology: life history trade-offs and immune defense in birds. *Behavioral Ecology* 11:19-26. <http://dx.doi.org/10.1093/beheco/11.1.19>
- NOVIKOV, E., E. KONDRATYUK, D. PETROVSKI, A. KRIVOPALOV, & M. MOSHKIN. 2015. Effects of parasites and antigenic challenge on metabolic rates and thermoregulation in northern red-backed voles (*Myodes rutilus*). *Parasitology Research* 114:4479-4486. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-015-4691-9>
- NOVIKOV, E., D. PETROVSKI, V. MAK, E. KONDRATUK, A. KRIVOPALOV, & M. MOSHKIN. 2016. Variability of whipworm infection and humoral immune response in a wild population of mole voles (*Ellobius talpinus* Pall.). *Parasitology Research* 115:2925-2932. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-016-5042-1>
- OTÁLORA-ARDILA, A., L. G. HERRERA, M. J. J. FLORES-MARTÍNEZ, & K. C. WELCH. 2016. Metabolic cost of the activation of immune response in the fish-eating myotis (*Myotis vivesi*): The effects of inflammation and the acute phase response. *PLOS ONE* 11:e0164938. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0164938>
- PEDERSEN, A. B., & S. A. BABAYAN. 2011. Wild immunology. *Molecular Ecology* 20:872-880. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-294x.2010.04938.x>

- PENN, D. J. 2002. The scent of genetic compatibility: sexual selection and the major histocompatibility complex. *Ethology* 108:1-21. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1439-0310.2002.00768.x>
- PENN, D. J., K. DAMJANOVICH, & W. K. POTTS. 2002. MHC heterozygosity confers a selective advantage against multiple-strain infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99:11260-11264. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.162006499>
- PILORZ, V., M. JACKEL, K. KNUDSEN, & F. TRILLMICH. 2005. The cost of a specific immune response in young guinea pigs. *Physiology & Behavior* 85:205-211. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.04.008>
- PREVITALI, M. A., R. S. OSTFELD, F. KEESING, A. E. JOLLES, R. HANSELMANN, & L. B. MARTIN. 2012. Relationship between pace of life and immune responses in wild rodents. *Oikos* 121:1483-1492. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0706.2012.020215.x>
- RÄBERG, L. 2014. How to live with the enemy: understanding tolerance to parasites. *PLoS Biology* 12:e1001989. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1001989>
- ROSSIN, A., & A. I. MALIZIA. 2002. Relationship between helminth parasites and demographic attributes of a population of the subterranean rodent *Ctenomys talarum* (Rodentia: Octodontidae). *Journal of Parasitology* 88:1268-1270. <http://dx.doi.org/10.2307/3285510>
- ROSSIN, M. A., A. I. MALIZIA, J. T. TIMI, & R. POULIN. 2010. Parasitism underground: determinants of helminth infections in two species of subterranean rodents (Octodontidae). *Parasitology* 137:1569-1575. <http://dx.doi.org/10.1017/s0031182010000351>
- SAINO, N., L. CANOVA, M. FASOLA, & R. MARTINELLI. 2000. Reproduction and population density affect humoral immunity in bank voles under field experimental conditions. *Oecologia* 124:358-366. <http://dx.doi.org/10.1007/s004420000395>
- SALZMAN, T. C., A. L. MCLAUGHLIN, D. F. WESTNEAT, & P. H. CROWLEY. 2018. Energetic trade-offs and feedbacks between behavior and metabolism influence correlations between pace-of-life attributes. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 72:54. <http://dx.doi.org/10.1007/s00265-018-2491-9>
- SCHLEICH, C. E. 2010. Ontogeny of spatial working memory in the subterranean rodent *Ctenomys talarum*. *Developmental Psychobiology* 52:592-597. <http://dx.doi.org/10.1002/dev.20466>
- SCHLEICH, C. E., R. R. ZENUTO, & A. P. CUTRERA. 2015. Immune challenge but not dietary restriction affects spatial learning in the wild subterranean rodent *Ctenomys talarum*. *Physiology & Behavior* 139:150-156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.11.023>
- SCHMID-HEMPEL, P. 2003. Variation in immune defence as a question of evolutionary ecology. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 270:357-366. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2002.2265>
- SCHNEEBERGER, K., A. COURTIOL, G. Á. CZIRJÁK, & C. C. VOIGT. 2014. Immune profile predicts survival and reflects senescence in a small, long-lived mammal, the greater sac-winged bat (*Saccopteryx bilineata*). *PLoS ONE* 9:e108268. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108268>
- SLEDGE, D. G. ET AL. 2011. Outbreaks of severe enteric disease associated with *Eimeria furo* infection in ferrets (*Mustela putorius furo*) of 3 densely populated groups. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 239:1584-1588. <http://dx.doi.org/10.2460/javma.239.12.1584>
- TELFER, S. ET AL. 2010. Species interactions in a parasite community drive infection risk in a wildlife population. *Science* 330:243-246. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1190333>
- TELEMAN, B. I. 2018. Understanding immune function as a pace of life trait requires environmental context. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 72:55. <http://dx.doi.org/10.1007/s00265-018-2464-z>
- VASSALLO, A. I. 1998. Functional morphology, comparative behaviour, and adaptation in two sympatric subterranean rodents genus *Ctenomys* (Caviomorpha: Octodontidae). *Journal of Zoology* 244:415-427. <http://dx.doi.org/10.1017/s0952836998003124>
- VERA, F., C. D. ANTENUCCI, & R. R. ZENUTO. 2011. Cortisol and corticosterone exhibit different seasonal variation and responses to acute stress and captivity in tuco-tucos (*Ctenomys talarum*). *General and Comparative Endocrinology* 170:550-557. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2010.11.012>
- VILJOEN, H., N. C. BENNETT, & H. LUTERMANN. 2011. Life-history traits, but not season, affect the febrile response to a lipopolysaccharide challenge in highveld mole-rats. *Journal of Zoology* 285:222-229. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7998.2011.00833.x>
- VINEY, M. E., E. M. RILEY, & K. L. BUCHANAN. 2005. Optimal immune responses: immunocompetence revisited. *Trends in Ecology & Evolution* 20:665-669. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tree.2005.10.003>
- WANELIK, K. M. ET AL. 2023. Early-life immune expression profiles predict later-life health and fitness in a wild rodent. *Molecular Ecology* 32:3471-3482. <http://dx.doi.org/10.1111/mec.16950>
- XU, D. L., & D. H. WANG. 2010. Fasting suppresses T cell-mediated immunity in female Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 155:25-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.09.003>
- ZENUTO, R. R. 2010. Dear enemy relationships in the subterranean rodent *Ctenomys talarum*: the role of memory of familiar odours. *Animal Behaviour* 79:1247-1255. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anbehav.2010.02.024>
- ZENUTO, R. R., C. D. ANTINUCCI, & C. BUSCH. 2002. Bioenergetics of Reproduction and Pup Development in a Subterranean Rodent (*Ctenomys talarum*). *Physiological and Biochemical Zoology* 75:469-478. <http://dx.doi.org/10.1086/344739>