

RELACIÓN ENTRE EL ESTRÉS Y EL SISTEMA INMUNE

**María Mercedes Odeón^{1,2,3}, Silvina Soledad Maidana^{1,2,3}
y Sonia Alejandra Romera^{1,2,3}**

¹ Instituto de Virología – CICVyA -INTA; ² CONICET;

³ Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad de Morón
Correo electrónico: odeón.maria@inta.gob.ar

RESUMEN

El sistema inmune de los vertebrados se compone de diferentes órganos y tipos celulares, que le permiten al organismo distinguir lo propio y atacar lo extraño. Posee una alta plasticidad y es modulado por diversos factores, uno de ellos es el estrés. El estrés se define como cualquier situación capaz de perturbar fisiológica o psicológicamente la homeostasis. La respuesta al estrés se define entonces como alostasis, término que se refiere a mantener la estabilidad a través del cambio. Esta respuesta involucra la liberación de una serie de mediadores químicos, entre ellos hormonas y neurotransmisores capaces de modular el sistema inmune. En el presente trabajo se revisan los aspectos fundamentales de la respuesta al estrés y del sistema inmune con una revisión bibliográfica de sus interrelaciones.

Palabras clave: Estrés; sistema inmune; glucocorticoides; citoquinas.

ABSTRACT

The immune system of vertebrates consists of different organs and cell types, which allow the body to distinguish self and attack the strange. The system has a high plasticity and is modulated by several factors, one of them is stress. Stress is defined as any situation able to disturb the physiological or psychological homeostasis.

The stress response is then defined as allostasis, term referring to maintain stability through change. This response involves the release of a number of chemical mediators, including hormones and neurotransmitters capable of modulate the immune system. In this manuscript the fundamental aspects of the stress response and immune system with a literature summary of their interrelationships are reviewed.

Key words: Stress, immune system, glucocorticoids, cytokines.

ESTRÉS

“Tensión provocada por situaciones agobiantes que originan reacciones psicósomáticas o trastornos psicológicos a veces graves” (Real Academia Española-22^a ed, 2009). En textos académicos se define al estrés haciendo siempre referencia a un estímulo estresor y a una respuesta (McEwen 2002; Fenoglio et al. 2006). Los estresores pueden ser físicos (daño, sobreexigencia física, ruidos, calor o frío excesivos) o psicológicos (conflictos interpersonales, eventos inesperados, frustración, aislamiento, separación maternal, eventos traumáticos).

Todos estos tipos de estresores inducen diferentes tipos de respuestas, tanto conductuales como fisiológicas (incremento en la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento en los niveles de cortisol, impedimento de funciones cognitivas y alteraciones metabólicas (McEwen 2006). Las respuestas conductuales pueden disminuir el riesgo y alejar al individuo del peligro pero también pueden agravar las consecuencias fisiológicas a través de conductas autodestructivas.

La respuesta fisiológica comienza con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema inmune cuyos mediadores fisiológicos son los glucocorticoides (GC), catecolaminas y citoquinas respectivamente (McEwen 2006). También son sistemas efectores el sistema nervioso parasimpático y el sistema renina-angiotensina, con la acetilcolina y la renina como sus respectivos mediadores (Pacak 2006). Todos inician eventos celulares que promueven cambios adaptativos en las células y los tejidos que protegen al organismo y promueven su supervivencia.

En este sentido, se definió el término alostasis como el mantenimiento de la estabilidad a través del cambio (Sterling y Eyer 1988). Esa estabilidad es llamada homeostasis y se refiere al mantenimiento de un ambiente interno del cuerpo que permita la supervivencia del individuo (McEwen 2002).

Cuando la liberación de los mediadores no finaliza correctamente, se prolongan sus efectos sobre las células-blancas aparejando problemas tales como la desensibilización de los receptores o de daño tisular. Este proceso se denominó carga alostática y hace referencia al precio que debe pagar el organismo por una respuesta alostática ineficiente, es decir, el costo de la adaptación (McEwen, 2002).

Generalmente, cuando el estímulo estresante cesa, también lo hace la respuesta que éste desencadenó en el organismo regresando a su equilibrio original (Selye 1946). Por otro lado, si el estresor es muy intenso o de larga duración lleva al organismo a establecer un nuevo equilibrio, pudiendo ser beneficioso o perjudicial (McEwen, 1998).

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) es el eje neuroendocrino responsable de la regulación de la secreción de glucocorticoides (GC) en la corteza adrenal y de desencadenar las respuestas de un organismo ante una situación de estrés determinada. Esto es sólo una parte del gran sistema central CRH (hormona liberadora

de corticotrofinas), que integra las respuestas comportamentales, neuroendocrinas, autonómicas e inmunes frente a alteraciones en la homeostasis (Dallman et al. 2006).

El eje HPA está formado por el hipotálamo, la hipófisis y la glándula adrenal. Las interacciones homeostáticas finas entre estos tres órganos constituyen el eje HPA, una parte esencial del sistema neuroendocrino que controla las reacciones al estrés y regula varios procesos del organismo como la digestión, el sistema inmune, las emociones, la conducta sexual y el metabolismo energético (Bale et al. 2010; Berthon et al. 2014). El HPA está sometido a un ritmo circadiano integrado a otras actividades circadianas, que optimizan la liberación diaria de CRH. Además este eje es el que responde a los estresores, tanto físicos como psicológicos, activándose y desactivándose rápidamente en respuesta a un estrés agudo. Sin embargo, los estresores crónicos parecen cambiar la respuesta característica del eje reclutando vías del SNC que en las situaciones de estrés agudo no estarían involucradas (Dallman et al. 2006). El eje HPA es regulado por retroalimentación negativa por los GC y además modulan su actividad otros factores como el sistema nervioso somático, citoquinas y otros neuropéptidos (Gadek-Michalska et al. 2013).

Los dos sistemas efectores principales del SNA frente a una situación de estrés son el sistema nervioso simpático y la médula adrenal. Estudios recientes han demostrado que ambos sistemas presentan respuestas distintas durante la exposición a diferentes estresores (Pacak 2006).

La respuesta del sistema simpático es la estimulación de la liberación de noradrenalina en el núcleo paraventricular, que regula la liberación de CRH del HPA. La médula adrenal secreta adrenalina frente a una situación de estrés. La estructura central principal implicada en esta última respuesta es el locus coeruleus.

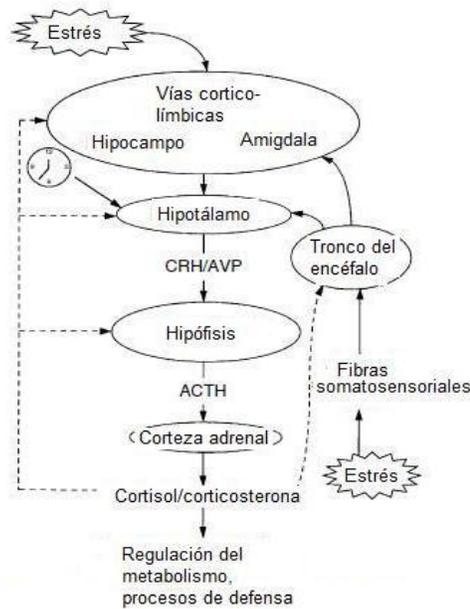


Figura 1: Eje HPA. Líneas punteadas: regulación negativa. Líneas continuas: estimulación. Reloj: influencias circadianas. ACTH: Hormona liberadora de adrenocorticotrofinas. AVP: Arginina-Vasopresina (Dallman et al. 2006).

SISTEMA INMUNE

El Sistema inmune (SI) está conformado por una serie de órganos, tejidos y células que se encuentran distribuidos de manera amplia por todo el cuerpo. El rol primario del SI es entonces proteger al organismo de agentes perjudiciales externos. Juega además un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis antigénica del organismo eliminando clones autoreactivos, es decir que reconozcan antígenos (Ag) propios (Fainboim y Geffner 2005).

Existen dos tipos de inmunidad, la innata y la adquirida o adaptativa. La inmunidad innata es la primera línea de defensa ante una infección o un agente tóxico (Medzhitov y Janeway 2000) forman parte de ésta la piel y los epitelios de los tractos digestivo, respiratorio y genitourinario, así como también diversos tipos de células como mastocitos, macrófagos, células natural killer y neutrófilos, entre otras. Además involucra el sistema del complemento y proteínas de fase aguda.

El SI adaptativo evolucionó en los vertebrados primitivos y permite una respuesta inmunitaria mayor, así como el establecimiento de la denominada memoria inmunológica que proporciona una respuesta mejorada a encuentros secundarios con ese mismo patógeno específico. La inmunidad adaptativa puede clasificarse en dos tipos la inmunidad celular, mediada por Linfocitos T (LT) y la inmunidad humoral mediada por Linfocitos B (LB).

Los LB y LT reconocen epitopes específicos presentes en los patógenos. El linfocito B o T que reconoce su Ag se activa y sufre un proceso de expansión clonal generando así una progenie de idéntica especificidad antigénica compuesta por miles de células madurando la afinidad de estos Ac en los sucesivos contactos con el Ag. En la figura 2 se muestra un esquema representativo de las células que componen la inmunidad innata y adaptativa.

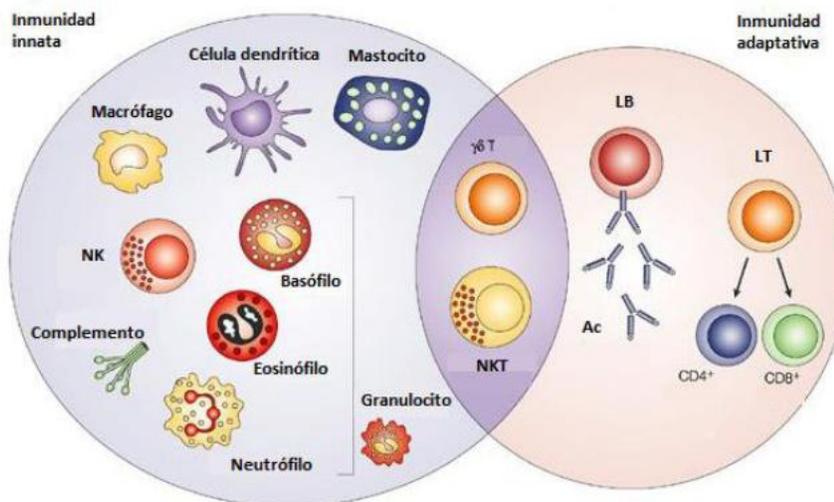


Figura 2: Esquema representativo de las células involucradas en la inmunidad innata y la adquirida (Modificada de Dranoff 2004).

Los linfocitos B cumplen la función de generar anticuerpos (Ac), función que llevan a cabo una vez diferenciados. Además de la producción de Ac, los LB pueden actuar como eficiente células presentadora de antígeno (CPA) estimulando células T y permitiendo un desarrollo óptimo de memoria en la población de células T CD4+. También producen citoquinas como IL-4, IL-6 e IL-10, TNF- α , las cuales poseen efectos regulatorios sobre las células dendríticas y en la supervivencia de otras células mononucleares. Los LB pueden responder y generar factores quimiotácticos responsables de la migración de linfocitos y además tienen un rol en los procesos de infiltración celular mediada por inflamación. Además pueden sintetizar moléculas asociadas a membrana que ayudan y dan soporte a LT adyacentes (Carter 2006). La interacción de los Ag con sus receptores produce la activación del LB, que prolifera y se diferencia en célula plasmática, que es la célula efectora, y secreta activamente Ac específicos contra el Ag que las activó.

La respuesta inmune de tipo celular cumple una importante función como mecanismo inmunológico de defensa, actuando principalmente frente a bacterias y virus, así como evitando la aparición y desarrollo de células tumorales. Los LT reconocen el Ag mediante un receptor de membrana (TCR), pero a diferencia de los LB, que reconocen antígenos nativos, los LT lo hacen sólo cuando el Ag es degradado y procesado en el interior de las CPAo de células infectadas y sus determinantes antigénicos son expuestos en la superficie de estas células en el contexto de una molécula del MHC.

Existen diversos tipos de LT. En función de la expresión de moléculas de superficies CD4 y CD8 se clasifican en dos grupos; las células T CD4+ y células T CD8+. Los linfocitos T CD4+ reconocen Ag procesados proteolíticamente y expuestos en el contexto de moléculas del MHC de clase II de las APC. Por otra parte, los linfocitos citotóxicos CD8+ reconocen a los Ag que han sido procesados endógenamente en el

citosol de la célula infectada y presentados en superficie por moléculas MHC de clase I (Fainboim y Geffner, 2005). Las células CD4+ a su vez se dividen en T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2), T helper 9 (Th9), T helper 17, T helper 22 (Th22), T reguladores y T helper folicular de acuerdo con su perfil funcional, determinado fundamentalmente por el patrón de citoquinas producido.

Las células Th1 secretan INF- γ , IL-2 y TNF. Se generan a partir de células T vírgenes activadas por células detriticas especializadas que producen IL-6. Las células Th1 son inducidas en infecciones con patógenos intracelulares como bacterias y virus, y pueden activar macrófagos (Geiginar et al. 2014). Las células Th2 secretan IL-4, IL-10, IL-5, IL-13 y TGF- β . Se generan a partir de células T vírgenes estimuladas con IL-4. Cumplen un papel principal en la inmunidad frente a bacterias y parásitos extracelulares (Fainboim y Geffner, 2005). También están implicadas en reacciones alérgicas: la IL-4 activa la producción de IgE por los linfocitos B y la IL-5 activa a los eosinófilos (Elenkov 2004).

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular esenciales para la comunicación intercelular. Son producidas por varios tipos celulares, principalmente por el SI. Estos mediadores solubles controlan muchas funciones fisiológicas críticas tales como: diferenciación y maduración celular, inflamación y respuesta inmune local y sistémica, reparación tisular, hematopoyesis, apoptosis y muchos otros procesos biológicos. Su acción fundamental es en la regulación del mecanismo de la inflamación, por lo que se pueden clasificar en pro-inflamatorias y anti-inflamatorias.

Tanto las hormonas como las citoquinas pueden modular la sensibilidad del SI. Por ejemplo, se sabe que las hormonas sexuales femeninas estimulan las reacciones tanto del sistema inmunitario adaptativo como del innato. El sistema también se ve potenciado con el sueño y el descanso, mientras que resulta perjudicado por el estrés (Khansari et al. 1990).

Interacción SI y ESTRÉS

El sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmune están anatómicamente y funcionalmente conectados. Estos sistemas de órganos expresan y responden a un gran número de moléculas regulatorias compartidas, como los esteroides, neuropéptidos, citoquinas y neurotransmisores, que proporcionan la base molecular para una respuesta neuroendocrina-inmune bidireccional y coordinada en respuesta a perturbaciones de la homeostasis del organismo.

Los animales que sufren confinamiento o estrés social (alejamiento, abandono, aislamiento) muestran una actividad inmunitaria deprimida. Investigaciones realizadas en humanos y en animales de experimentación han revelado que el estrés puede afectar la respuesta inmune (RI) tanto humoral como celular.

La noradrenalina liberada por las terminales nerviosas ejerce su función a través de receptores adrenérgicos presentes tanto en LT como en LB. El principal subtipo de receptor adrenérgico descrito en los linfocitos es el β_2 (β_2 -AR) (Palumbo et al, 2010).

El eje HPA regula al SI principalmente por la liberación de GC. Los GC ejercen una variedad de efectos a través de mecanismos de señalización de hormonas esteroideas.

Los GCs pueden unirse al receptor de mineralocorticoides (MR) o al receptor de glucocorticoides (GR). El MR tiene mayor afinidad por los GC que el GR, y esta diferencia es en parte responsable por los diferentes efectos dependientes de la concentración. A niveles basales, los GC se unen principalmente a MR y solo ocupan una pequeña porción de GR. Cuando los niveles aumentan como en el caso de una situación de estrés, se ocupan también los GR (Pascuan et al. 2014).

Las células del SI poseen ambos receptores para GC siendo el principal el GR. Los GC pueden ejercer su acción regulatoria sobre el SI por varias vías. Por ejemplo pueden modular la expresión de citoquinas, moléculas de adhesión, quimioattractantes y otros factores inflamatorios (Adcock y Ito 2000), y pueden bloquear la maduración linfocitaria (Wisniewska et al. 2004).

Durante muchos años se pensó que los GC eran inmunosupresores, sin embargo los estudios que llevan a estas conclusiones se realizaron utilizando dosis farmacológicas de éstos y moléculas sintéticas. Es importante reconocer que los GC en dosis farmacológicas ejercen diferentes funciones que las fisiológicas. En concentraciones fisiológicas resultan en una modulación de la transcripción de genes involucrados en la respuesta inflamatoria, mientras que en las dosis farmacológicas, mucho mayores que las fisiológicas, resultan en una supresión total de la respuesta inflamatoria (Webster et al. 2002).

Hoy en día se acepta que los GC a concentraciones fisiológicas son inmunomodulares. Se vio por ejemplo que causan una supresión selectiva de la inmunidad celular Th1 y un cambio hacia la inmunidad celular Th2, más que una inmunosupresión generalizada (Elenkov 2004). De hecho los GC a nivel fisiológico estimularían varios aspectos de la función inmune, varios procesos relacionados a la función de células T son facilitados por los GC (Pascuan et al. 2014). También estimulan agudamente las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardada, mientras que a concentraciones farmacológicas la suprimen (McEwen 1998).

El aumento de los GC produce un aumento en la liberación de neutrófilos maduros desde la médula ósea, disminuyendo su paso desde la sangre a los tejidos y aumentando la migración del pool circulante ubicado en las paredes de los vasos sanguíneos y tejidos cercanos a la circulación (Alvarez 2002; Tadich 2003). La magnitud de este aumento disminuye con el tiempo, pero se ha demostrado que en cuadros de estrés crónico se produce leucocitosis mediada principalmente por una neutrofilia, mientras que los valores de linfocitos y eosinófilos disminuyen, los cuales persisten mientras las concentraciones de glucocorticoides permanezcan elevadas (Alvarez 2002; YAgj 2004).

Se sabe que los neutrófilos son los primeros en migrar a los sitios de inflamación y participan activamente en la eliminación de los agentes patógenos. Para ello, reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos o a daño mediante los receptores de

reconocimiento de patrones (PRR), lo que activa su respuesta efectora. Los receptores tipo Toll (TLR) constituyen el prototipo de los PRR. Aunque está bien establecido la función de TLR4 como modulador de las respuestas inmunes innata y específica (Gan y Li 2006), recientemente se ha identificado que tiene un papel en enfermedades inflamatorias no infecciosas (Seki 2007), aumentando su actividad e incrementando la expresión de citoquinas pro inflamatorias. Zhang y colaboradores (2008) demostraron que TLR4 se activa ante un estresor crónico en ratones. También se reportó aumento de expresión de TLR4 después del destete de terneros y posterior alojamiento totalmente separado de sus madres (O'Loughlin 2011). Por otro lado, los GC modulan tanto a los mediadores del sistema inmune como a los del proceso antiinflamatorio: prostaglandinas, leucotrienos, quininas, serotonina e histamina.

Ha sido ampliamente documentado el impacto negativo que el estrés tiene sobre el sistema inmune (Fink 2000). Los mecanismos moleculares por los cuales el estrés induce el desarrollo de patologías están en continuo estudio, pero poco se sabe del impacto que tienen a nivel de poblaciones celulares activadas y perfil de citoquinas involucradas. Hay documentados algunos efectos puntuales, como por ejemplo, es común observar neutrofilia en animales estresados que puede ser causada por cambios en el tráfico y liberación de médula ósea causado por glucocorticoides (Kelley et al. 1981). También se ha reportado que el estrés por transporte incrementa la fagocitosis oxidativa y la expresión de moléculas de adhesión de neutrófilos de bovinos (Hulbert et al. 2001). El "leucograma de estrés" es la disminución de linfocitos y eosinófilos (quizás también de monocitos y basófilos), generalmente acompañado del aumento de leucocitos totales y neutrófilos.

Algunos autores aseveran que la leucocitosis es una constante del estrés, mientras otros no hallaron variaciones en la concentración total de glóbulos blancos. Por otro lado, el estrés puede inducir una respuesta de fase aguda (RFA) (Black 2002). La RFA es un mecanismo fisiológico sistémico que se produce en respuesta al daño tisular y a procesos inflamatorios, infecciones, neoplasia u otros estímulos estresantes tales como cirugía o traumatismos. Durante la RFA las concentraciones séricas de un grupo de proteínas conocidas como "Proteínas de Fase Aguda" (PFA) cambian rápidamente. La mayoría de las PFA se sintetizan en el hígado, siendo su producción regulada principalmente por citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α) y GC (Baumann y Gauldie 1994; Gabay y Kushner 1999). Las PFA se dividen en dos grupos: a) PFA positivas que son las que aumentan sus concentraciones luego de la RFA; Haptoglobina (Hp), Proteína Reactiva C (PRC), Amiloide A Sérico (AAS), Fibrinógeno (Fib), Pig-MAP, Ceruloplasmina; b) PFA negativas que son las que disminuyen sus concentraciones luego de la RFA, como la Albúmina Sérica (Alb), la transferrina y la proteína transportadora de la hormona tiroidea. Las funciones precisas de la mayoría de las PFA son poco conocidas, pero se ha propuesto que juegan un rol anti-inflamatorio previniendo el daño de los tejidos y retornando al organismo su funcionamiento normal (Zouki 1997; Piñeiro 2007; Petersen 2004). La magnitud y el tipo de cambio, así como la cinética de la respuesta de las PFA varían entre especies y con el tipo de daño que se produzca en el organismo (Petersen 2004).

El efecto estimulante de la IL-6 y TNF α sobre la síntesis de haptoglobina (Hp) ha sido demostrado *in vitro* en cultivos primarios de hepatocitos bovinos (Alsemgeest 1996). Por otro lado, estudios *in vivo* también demostraron que la administración de IL-6 en bovinos induce un incremento significativo en las concentraciones séricas de Hp y fibrinógeno (Nakajima 1993).

A su vez, el SI a través de las citoquinas puede regular las funciones del sistema nervioso y la secreción hormonal de las glándulas endocrinas. Se sabe que IL-1 β , principal citoquina pro-inflamatoria, regula el eje HPA en todos sus niveles, afectando la liberación de CRH en hipotálamo, ACTH en hipófisis y GC en glándula adrenal. Además, se han encontrado receptores de distintas citoquinas en todos los tejidos y niveles regulatorios del eje HPA (Gadek-Michalska et al. 2013).

CONCLUSIÓN

La interacción entre el SI y el estrés es amplia, está siendo investigada y es de vital importancia tanto para la comprensión de la biología de los animales así como para el estudio de muchas patologías y desequilibrios. El diálogo entre ambos sistemas es permanente, la comunicación es bilateral y los efectos son de vital importancia.

La exposición a estresores es usual, resultando indispensable tener en cuenta los efectos que estos estímulos adversos tienen sobre el SI tanto para el humano como para animales de experimentación y/o producción. Este tipo de respuestas y efectos pueden llevar a grandes desequilibrios, problemas de salud y alejan al individuo del estado de bienestar.

Actualmente se concuerda que el bienestar animal debe ser evaluado con múltiples variables, ya que cualquier indicador usado en forma individual muestra una visión parcial. Se ha convenido en elegir variables, tales como la salud, signos fisiológicos de estrés, longevidad, reproducción y comportamiento. Con lo revisado en este trabajo podemos concluir que el sistema inmune, sus poblaciones celulares y sus mediadores químicos son un buen blanco para este tipo de estudios.

Así, resulta necesario que continúe la investigación en este tema y se profundice el conocimiento respecto a este vínculo entre el estrés y el sistema inmune, lo que ayudaría tanto a la comprensión de la fisiología del estrés como a encontrar bioindicadores de este estado, concientizar respecto de la importancia del rol del estrés en el bienestar animal y en un futuro poder controlarlo, evitarlo o al menos minimizar sus efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

Adcock IM y Ito K. 2000. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Monaldi archives for chest disease. Fondazione clinica del lavoro, IRCCS. Università di Napoli, Secondo ateneo*, 55: 256–266.

Alsemgesst SP et al. 1996. Primary bovine hepatocytes in the study of cytokine induced acute-phase protein secretion in vitro. *Veter Immun Immunopath.* 53: 179–184.

Alvarez, Y. 2002. Efecto de estímulos de diferente intensidad durante el arreo sobre algunas variables sanguíneas indicadoras de estrés en bovinos. Memoria de Titulación, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.

Bale TL et al. 2010. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol. Psych.* 68(4): 314–319.

Baumann H y Gauldie J. 1994. The acute phase response. *Immunology today* 15(2): 74–80.

Berthon BS, MacDonald-Wicks LK y Wood LG. 2014. A systematic review of the effect of oral glucocorticoids on energy intake, appetite, and body weight in humans. *Nutrition research (New York)* 34(3): 179–190.

Black PH. 2002. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain, behavior and immunity* 16(6): 622–653.

Carter RH. 2006. B cells in health and disease. *Mayo Clinic Proc.* 81: 377-384.

Dallman M, Bhatnagar S y Viau V. 2006. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Encyclopedia of stress* 2o ed. Elsevier, pp.468-476.

Dranoff G. 2004. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 4:11-22.

Elenkov I.J. 2004. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann NY Acad Sci.* 1024(1): 138-146.

Fainboim L y Geffner J. 2005. *Introducción a la Inmunología Humana*, Edit. Medica Panamericana.

Fenoglio KA, Brunson KL y Baram TZ. 2006. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. *Front Neuroendocr.* 27(2): 180–192.

Fink G. 2000. *Encyclopedia of stress*. Academic Press.

Gabay C. y Kushner I. 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Jour. Med.* 340(6): 448–454.

Gadek-Michalska A. et al. 2013. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep.* 65(6): 1655–1662.

Gan L. y Li L. 2006. Regulations and roles of the interleukin-1 receptor associated kinases (IRAKs) in innate and adaptive immunity. *Immunol Res.* 35(3): 295–302.

Geginat J. et al. 2014. Plasticity of human CD4 T cell subsets. *Front Immunol.* 5: 630.

Hulbert LE. et al. 2011. Innate immune responses of temperamental and calm cattle after transportation. *Vet. Immunol Immunopath.* 143:66–74.

Kelley KW. et al. 1981. Whole blood leukocyte vs. separated mononuclear cell blastogenesis in calves: time-dependent changes after shipping. *Canad Jour Compar Med.* 45(3) :249–258.

Khansari DN, Murgo AJ y Faith RE. 1990. Effects of stress on the immune system. *Immunology Today* 11(5): 170–175.

McEwen BS. 1998. Stress, adaptation and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann.NY Acad Sci.* 840: 33–44.

McEwen, BS. 2002. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiology of Aging* 23(5): 921–939.

McEwen BS. 2006. Definitions and concepts of stress. *Encyclopedia of Stress* 2o Ed, Elsevier, pp. 508–509.

Medzhitov R. y Janeway C. 2000. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev.* 173:89–97.

Miller DB y O’Callaghan JP. 2002. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism: Clinical and Experimental* 51(6): 5–10.

Nakajima Y. et al. 1993. Induction of acute phase protein by recombinant human interleukin-6 (IL-6) in calves. *Vet Immunol Immunopath.* 35(3-4): 385–391.

O’Loughin A. et al. 2011. Examination of the bovine leukocyte environment using immunogenetic biomarkers to assess immunocompetence following exposure to weaning stress. *BMC Vet Res.* 7: 45.

Pacak K. 2006. Acute stress response: experimental. *Encyclopedia of stress* 2o ed., Elsevier, pp.8-16.

Palumbo ML. et al. 2010. Stress induced cognitive deficit is differentially modulated in BALB/c and C57Bl/6 mice: correlation with Th1/Th2 balance after stress exposure. *Jour Neuroimmunol.* 218: 12–20.

Pascuan CG. et al. 2014. Immune alterations induced by chronic noise exposure: Comparison with restraint stress in BALB/c and C57Bl/6 mice. *Jour Immunotoxicol.* 11(1): 78–83.

Pascuan CG. et al. 2014. Prenatal stress induces up-regulation of glucocorticoid receptors on lymphoid cells modifying the T-cell response after acute stress exposure in the adult life. *Physiol Behavior* 128: 141-147.

Petersen HH, Nielsen JP y Heegaard PMH. 2004. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res* 35(2): 163–187.

Piñeiro C. et al. 2007. Pig acute-phase protein levels after stress induced by changes in the pattern of food administration. *Animal* 1: 133-139.

Seki E. et al. 2007. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nature Med.* 13: 1324–1332.

Selve H. 1946. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *Jour Clin Endocrinol Metab.* 6: 117–230.

Sterling P. y Eyer J. 1988. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. *Handbook of life stress, cognition and health.* John Wiley, pp.629–649.

Tadich N. et al., 2003. Risk factors associated with BMSCC greater than 200 000 cells/ml in dairy herds in southern Chile. *Prev Vet Med* 58:15–24.

Webster JI., Tonelli L. y Sternberg EM. 2002. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annual Rev Immunol*, 20: 125–163.

Wisniewska M, Pyrzynska B. y Kaminska B. 2004. Impaired AP-1 dimers and NFAT complex formation in immature thymocytes during in vivo glucocorticoid-induced apoptosis. *Cell Biol internat.* 28: 773–780.

Yagi Y. et al. 2004. Transport stress increases somatic cell counts in milk, and enhances the migration capacity of peripheral blood neutrophils of dairy cows. *Jour Vet Med Sci. (Jap. Soc Vet Sci.)* 66(4):.381–387.

Zhang Q. et al. 2008. Effects of propofol on the mRNA expression of toll-like receptor 4 in BV-2 cells during mimic ischemia-reperfusion injury in vitro. *Jour Huazhong Univ Sci Technol Med Sic.* 28(6): 711–713.

Zouki C. et al. 1997. Prevention of In vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *Jour Clin Inv* 100(3): 522–529.