

Influencia del estrés en la fisiopatología ovárica bovina

Dr. Hugo H. Ortega¹

La Enfermedad Quística Ovárica (COD) es una importante disfunción ovárica y una de las mayores causas de problemas reproductivos en el ganado lechero. Debido a la complejidad de este desorden y a la heterogeneidad de sus signos clínicos, no existe una definición clara. Los quistes se desarrollan cuando ocurre una falla en la ovulación y los folículos persisten en el ovario. A pesar de la abundante bibliografía relativa a la enfermedad, aún se desconoce su patogenia. Se acepta que una interrupción en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal debida a factores endógenos y/o exógenos, podría ser una de las causas de la formación de quistes. A nivel ovárico, cambios celulares y moleculares en el crecimiento folicular podrían contribuir a la anovulación y formación de los quistes. La asociación entre el genotipo y fenotipo de animales afectados, y con la producción lechera, podría ser atribuida al balance energético negativo y las adaptaciones metabólicas y hormonales asociadas.

Está claro que en esta enfermedad como en otras que afectan al bovino, una de las causas iniciales en la cascada de eventos que contribuyen a su patogenia es una falla en el mecanismo normal de ovulación, que lleva a su ausencia o a una falta de coordinación en los diferentes componentes endocrinos involucrados. En este sentido, es importante

destacar que la ovulación ha sido descrita por diversos autores como un proceso inflamatorio localizado, donde una sucesión de eventos lleva a la degradación proteolítica de un punto específico de la pared folicular para permitir la salida del ovocito. Considerando los múltiples factores que intervienen en este proceso (ovulación/inflamación), la alteración en uno o más componentes, podría contribuir de manera importante en la etiopatogenia de este tipo de enfermedades.

Es evidente que la intensificación cada vez mayor de la producción pecuaria es un camino sin retorno, ya que la demanda mundial de alimentos y biocombustibles deja un margen cada vez menor para la ganadería extensiva tradicional. Continuamente se incorporan nuevas tierras a la actividad agrícola, arrinconando a la ganadería en áreas marginales. En este sentido, comparando los índices reproductivos de rodeos mantenidos en diferentes zonas geográficas, las evidencias de que el estrés afecta la eficiencia reproductiva en el ganado son concluyentes. Hasta la fecha se ha establecido claramente que los estresores reducen la fertilidad por interferir con los mecanismos que regulan el cronograma de eventos dentro de la fase folicular, tanto a nivel del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal como así también a través de acciones directas en el ovario.

¹Universidad Nacional del Litoral – CONICET, Facultad de Ciencias Veterinarias. Profesor Titular Cátedra de Biología Celular. Investigador Independiente - ICiVet-Litoral - CONICET

Además, en publicaciones recientes se ha demostrado que los diferentes estresores afectan los mecanismos sistémicos asociados a la cascada inflamatoria generando, por ejemplo, mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas (Vlisidou *et al.*, 2004; Aich *et al.*, 2007; Lavon *et al.*, 2011). Sin embargo, a la fecha, no ha sido posible encontrar estudios que analicen los efectos a nivel ovárico de los cambios en la respuesta inmune asociados al estrés.

Dos sistemas neuroendócrinos de protección son los encargados de mediar en forma bidireccional las adaptaciones de los organismos a situaciones potencialmente peligrosas. Uno de ellos, es el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (eje HHA): un conjunto complejo de influencias directas y de interacciones de retroalimentación entre el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas adrenales. El núcleo paraventricular del hipotálamo, sintetiza y secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la que actúa sobre la hipófisis estimulando la secreción de ACTH. La ACTH induce la liberación de cortisol en la corteza adrenal, lo cual induce una retroalimentación negativa del sistema e inhibe la secreción de hormonas desde el hipotálamo y la hipófisis. Esto reduce la secreción de CRH y la vasopresina, y también reduce directamente la escisión de propiomelanocortina (POMC) en ACTH y β -endorfinas.

El segundo sistema es el simpático-adrenérgico. La adrenalina y noradrenalina se producen en la médula adrenal a través de la estimulación simpática y los efectos locales del cortisol. Estas hormonas producen una retroalimentación positiva a nivel de la hipófisis e incrementan de esa manera la transformación de la POMC en ACTH y β -endorfinas.

La ACTH ejerce sus acciones principalmente a través de los receptores de melanocortinas, habiéndose caracterizado 5 receptores (MC1R-MC5R) que son comunes a toda esta familia de péptidos (ACTH y hormona estimulante de melanocitos). Recientemente hemos realizado la primer descripción de estos 5 receptores en el ovario bovino, lo que abre una importante línea de trabajo en relación a las influencias del estrés

directamente en el ovario y a la modulación de las acciones anti y pro-inflamatorias asociadas a la ovulación. Los MCRs están implicados en las respuestas fisiológicas de ACTH y α -, β - y γ - hormonas estimulantes de melanocitos (α -, β - y γ -MSH). Su expresión ha sido previamente analizada en diferentes tejidos bovinos detectándose los 5 tipos existentes; sin embargo no existían estudios sobre su localización en el ovario. Además, en ensayos *in vitro*, hemos comprobado una liberación de cortisol en respuesta a ACTH en folículos medianos así como un incremento de la testosterona y del cortisol en folículos grandes. En relación al sistema simpático-adrenérgico, hemos descrito que los folículos ováricos de bovino presentan terminales nerviosos simpáticos cuya capacidad de respuesta varía inversamente en relación al estado de maduración. Estos resultados demuestran que los estresores también tienen una vía directa de acción sobre los ovarios bovinos, habiendo antecedentes de que tanto la vía de la ACTH-Cortisol, como la vía de la noradrenalina, ejercen importantes efectos sobre la actividad del sistema inmune y los mecanismos inflamatorios asociados a la ovulación.

Se sabe que los estresores también reducen la fertilidad por interferir con los mecanismos que regulan el cronograma de eventos dentro de la fase folicular. De hecho, se ha demostrado que el transporte de los animales (un estresor agudo) durante 4 a 8 h, reduce la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH, en la fase folicular tardía y puede afectar la ovulación.

En algunas situaciones, como durante el estrés crónico debido a laminitis o fiebre, la frecuencia pulsátil de GnRH/LH puede ser más lenta, de modo tal que el desarrollo folicular comienza, pero no puede continuar a estadios avanzados donde se necesita la mayor frecuencia de liberación. De esta manera, el animal no es capaz de desarrollar ciclos estrales normales y se produce anestro. Esta situación ha sido descrita por nuestro grupo de trabajo en bovinos expuestos a luz permanente durante más de 10 semanas. En otros casos, la frecuencia del pulso de GnRH/LH puede ser suficiente para soportar

el desarrollo folicular pero con alteraciones en la liberación de GnRH o la sensibilidad de la hipófisis al estradiol. De esta forma, se genera una liberación inadecuada de LH, incapaz de producir ovulación y luteinización, ocasionando la persistencia folicular y el desarrollo de quistes foliculares.

A esto deben adicionarse acciones locales en la cascada de enzimas relacionadas al metabolismo de los glucocorticoides que también interferirían con el proceso inflamatorio asociado

a la ovulación, y como hemos mencionado previamente, la pared folicular bovina, es capaz de responder frente al estímulo por ACTH con cambios en la secreción de esteroides, incluyendo una mayor liberación de cortisol.

Por último, han sido asociadas diferentes condiciones estresantes a calidad de ovocitos y a altas pérdidas embrionarias tempranas, por lo que comprender estos mecanismos es de suma importancia para lograr la exitosa aplicación de técnicas de biotecnología reproductiva.