

Pig-MAP, Proteína de Fase Aguda Principal en el cerdo

Matilde Piñeiro, Carlos Piñeiro
PigCHAMP Pro Europa S.A.

La pig-MAP (del inglés Major Acute-phase Protein) es una proteína plasmática de descubrimiento relativamente reciente, pese a ser una de las principales proteínas de fase aguda en el cerdo (González-Ramón et al., 1995). Fue descrita por primera vez en 1994, como una alpha glicoproteína que aumentaba considerablemente en cerdos con inflamación inducida experimentalmente mediante la inyección de aceite de trementina (Lampreave et al., 1994). Presenta homología secuencial (alrededor de un 50%) con las cadenas pesadas (H) de la familia del inhibidor de tripsina inter-alpha (ITI), por lo que se le considera un nuevo miembro de este grupo de proteínas, y también se le conoce con el nombre de ITIH4 (Hashimoto et al., 1996; Salier et al., 1996). La familia del ITI esta constituida por una serie de proteínas que resultan de diferentes combinaciones de una cadena ligera llamada bikunina, que posee la actividad inhibidora de proteasas, y varias cadenas pesadas (H1, H2, H3), unidas a través de enlaces glicosaminoglicano. A diferencia de los restantes miembros de la familia La Pig-MAP/ITIH4 no esta unida a bikunina y por lo tanto no es un inhibidor de proteasas (Salier et al., 1996). La función de la Pig-MAP está todavía por aclarar. La Pig-MAP/ITIH4 podría ser un sustrato de la calicreína, aunque no parece estar implicada en la cascada de coagulación (Pu et al., 1994). Como miembro de la familia del ITI la Pig-MAP/ITIH4 podría estar implicada en fenómenos de estabilización de la matriz extracelular (Salier et al., 1996), y desempeñar un papel importante durante el desarrollo embrionario, y en los procesos de regeneración de órganos dañados (Bhanumathy et al., 2002). También se ha propuesto que la ITIH4 podría actuar como una proteína antiinflamatoria, puesto que inhibe la polimerización de actina, y la actividad fagocítica de las células polimorfonucleares (Choi-Miura et al., 2000). La Pig-MAP es principalmente de origen hepático, aunque también se ha observado expresión en otros órganos, entre ellos el endometrio (Geiser et al., 2003). Su expresión aumenta en presencia de la citoquina proinflamatoria IL-6 (González-Ramón et al., 2000).

La Pig-MAP es una proteína de fase aguda principal en el cerdo, pudiendo llegar a aumentar en situaciones agudas por encima de 10-20 veces la concentración basal. La concentración de Pig-MAP en situación normal es de 0.3-1 mg/mL, mostrando durante la respuesta de fase aguda

valores comprendidos entre unos 2-12 mg/mL, dependiendo de la intensidad de la respuesta originada. El comportamiento de la Pig-MAP se ha estudiado con detalle en diferentes situaciones de fase aguda: estados inflamatorios, cirugía mayor (González-Ramón et al. 1995, Escartín et al., 1998), infecciones bacterianas y víricas (Alava et al., 1997; Heegaard et al., 1997, Segalés et al., 2004; Carpintero et al., 2005; Sorensen et al., 2007; Carpintero et al., 2007). La concentración de Pig-MAP alcanza valores máximos hacia los 2-4 días del inicio de la respuesta de fase aguda. A partir de entonces, si el animal es capaz de superar la agresión, los niveles disminuyen progresivamente, para volver a la normalidad transcurridos 10-20 días.

En estudios llevados a cabo dentro del proyecto europeo QLK5-2001-02219 "Acute Phase Proteins in Pigs", con participación de los mayores expertos europeos en el campo, la Pig-MAP fue seleccionada para ser incluida junto con otras PFA dentro de un índice de fase aguda que pudiera utilizarse para determinar el estado de salud del animal. Como biomarcador la Pig-MAP presenta además la ventaja de su baja variabilidad en situación normal, comparada con otras PFA como por ejemplo la haptoglobina, como se ha visto en estudios recientemente publicados, en los que se han determinado rangos de referencia de estas proteínas en granjas comerciales, tanto para cerdos de engorde (lechones-cebo) como para reproductores (Piñeiro et al., 2007).

También se han observado niveles elevados de pig-MAP en animales afectados por situaciones de estrés, que afectan al bienestar del animal, como el hacinamiento, mezcla con otros animales, transporte o manejo inadecuado de la alimentación, entre otros (Piñeiro et al., 2003; Piñeiro C. et al., 2007a, Piñeiro M. et al., 2007, Salamano et al., 2007). En estudios recientemente publicados se ha visto que la concentración de Pig-MAP puede aumentar significativamente tras el transporte de larga duración, estando el aumento relacionado con la calidad de las condiciones de transporte (Piñeiro M. et al., 2007). También se ha visto una relación entre el aumento de concentración de Pig-MAP y pérdidas en los rendimientos productivos (Piñeiro C. et al., 2007).

La producción porcina actual se encuentra cada vez más influenciada por criterios de calidad, seguridad y bienestar animal. La introducción de nuevas herramientas que contribuyan a la evaluación de la calidad de los procesos, la detección de puntos críticos en el sistema de producción, así como a garantizar en lo posible la ausencia de riesgos, resulta de especial interés. En este sentido, las proteínas de fase aguda y entre ellas la Pig-MAP pueden jugar un papel destacado en un futuro próximo. El análisis de Pig-MAP, puede tener aplicaciones para la industria ganadera, tanto para la evaluación de la salud y bienestar del animal desde un punto de vista objetivo, como para la detección de fallos en el sistema productivo. La determinación de Pig-MAP puede ser un parámetro interesante a incorporar en los procesos de certificación de la industria cárnica. Por una parte para evaluar el estado sanitario general de las granjas, o de

los animales que se adquieren. Por otra parte para garantizar el buen estado sanitario de los animales en el momento de envío al matadero, así como que el transporte se realiza en las condiciones adecuadas. Además la Pig-MAP podría ser un parámetro interesante a determinar en los controles de matadero, para garantizar la calidad de los animales de consumo (Yamane et al., 2006). Las proteínas de fase aguda como la pig-MAP, pueden resultar igualmente útiles en estudios encaminados a determinar la eficacia de los tratamientos antibióticos o vacunas, puesto que en aquellos animales que responden bien al tratamiento el aumento suele ser menor, y la vuelta a los niveles normales se produce con mayor rapidez (Lauritzen et al., 2003; Carpintero et al., 2007).

Bibliografía

Alava, M. A., Gonzalez-Ramón, N., Heegaard, P., Guzylack, S., Toussaint, M.J.M., Lipperheide, C., Madec, F., Gruys, E., Eckersall, P.D., Lampreave, F., Piñeiro, A. (1997). Pig-MAP, Porcine Acute Phase Proteins and Standardisation of Assays in Europe. *Comparative Haematology International* 7, 208-213.

Bhanumathy, C. D., Tang, Y., Monga, S.P.S., Katuri, V., Cox, J.A., Mishra, B., and Mishra, L. (2002). itih-4, a serine protease inhibitor regulated in interleukin-6-dependent liver formation: role in liver development and regeneration." *Development Dynamics* 223, 59-69.

Carpintero, R., Piñeiro, M., Andrés, M., Iturralde, M., Alava, M. A., Heegaard, P.M.H., Jobert, J.L., Madec, F., Lampreave, F. (2005). The Concentration of Apolipoprotein A-I decreases during experimentally induced acute processes in pigs. *Infection and Immunity* 73, 3184-3187.

Carpintero, R., Alonso, C., Piñeiro, M., Iturralde, M., Andrés, M., Le Potier, M.F., Alava, M.A., Piñeiro, A., Lampreave, F. (2007). Pig major acute-phase protein and apolipoprotein A-I responses correlate with the clinical course of experimentally induced African Swine Fever and Aujeszky's disease. *Veterinary Research* 38, 741-753.

Choi-Miura, N.H., Takahashi, K., Yoda, M., Saito, K., Hori, M., Ozaki, H., Mazda, T., Tomita, M. (2000). The novel acute phase protein, IHRP, inhibits actin polymerization and phagocytosis of polymorphonuclear cells. *Inflammation Research* 49, 305-10.

Eckersall, P.D. (2004). The time is right for acute phase protein assays. *The Veterinary Journal* 168, 3-5.

Escartín, A., Bueno, J., Lampreave, F., González-Ramón, N., Piñeiro, A., Cruz, I., García-Gil, F.A. (1998). Analysis of pig-MAP after small bowel transplantation in pigs. *Transplantation Proceedings* 30, 4334-6.

Geisert, R. D., Ashworth, M.D. Malayer, J.R. (2003). Expression of inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chains in endometrium of cyclic and pregnant gilts. *Reproduction* 126: 621-7.

González-Ramón, N., Alava, M.A., Sarsa, J.A., Piñeiro, M., Escartín, A., García-Gil, A., Lampreave, F., Piñeiro, A. (1995). The major acute phase serum protein in pigs is homologous to human plasma kallikrein sensitive PK-120. *FEBS Letters* 371: 227-230.

González-Ramón, N., Hoebe, K., Alava, M.A., Van leengoed, L., Piñeiro, M., Carmona, S., Iturralde, M., Lampreave, F., Piñeiro, A. (2000). Pig MAP/ITIH4 and haptoglobin are interleukin-6-dependent acute-phase plasma proteins in porcine primary cultured hepatocytes. *European Journal of Biochemistry* 267, 1878-85.

Hashimoto, K., Tobe, T., Sumiya, J., Sano, Y., Choi-Miura, N.H, Ozawa, A., Yasue, H. and Tomita, M. (1996). Primary structure of the pig homologue of human IHRP: inter- α -trypsin inhibitor family heavy chain-related protein. *Journal of Biochemistry. Tokio* 119, 577-584.

Heegaard, P.M., Klausen, J., Nielsen, J.P., González-Ramón N., Piñeiro, M., Lampreave, F., Alava, M.A. (1998). The porcine acute phase response to infection with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Haptoglobin, C-reactive protein, Major Acute phase Protein and Serum Amyloid A protein are sensitive indicators of infection. *Comparative Biochemistry and Physiology B* 119, 365-373.

Lampreave F, González-Ramón N, Martínez-Ayensa S, Hernández MA, Lorenzo HK, García-Gil A, Piñeiro A. (1994). Characterization of the acute phase serum protein response in pigs. *Electrophoresis* 15, 672-6.

Lauritzen, B., Lykkesfeldt, J., Skaanild, M.T., Angen, O., Nielsen, J.P., Friis, C. (2003). Putative biomarkers for evaluating antibiotic treatment: an experimental model of porcine *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. *Research in Veterinary Science* 74, 261-70.

Murata, H, Shimada, N, Yoshioka, M. (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal* 168:28-40.

Piñeiro, C., Lorenzo, E., Morales, J., Gomez, E., Mateos, G.G. (2003). Effect of stressors on serum concentration of acute phase proteins and performance in pigs. *Annual Meeting of American Society of Animal Science, Journal of Animal Science* 81, Suppl 1, p. 157 (abstr).

Piñeiro, C., Piñeiro, M., Morales, J., Carpintero, R., Campbell, F.M., Eckersall, P.D., Toussaint, M.J.M., Alava, M.A., Lampreave, F. (2007a). Pig Acute-Phase Protein levels after stress induced by changes in the pattern of food administration. *Animal* 1, 133-139.

Piñeiro, C., Piñeiro, M., Morales, J., Andrés, M., Lorenzo, E., del Pozo, M., Alava, M.A., Lampreave, F., (2007b). Pig-MAP and haptoglobin concentration reference values in swine from commercial farms. *Vet J. In press.* doi: 10.1016/j.tvjl.2007.08.010

Piñeiro, M., Piñeiro, C., Carpintero, R., Morales, J., Campbell, F.M., Eckersall, P.D., Toussaint, M.J.M., Lampreave, F., (2007). Characterisation of the pig acute phase protein response to road transport. *The Veterinary Journal* 173, 669-674.

Pu, X. P., Iwamoto, A., Nishimura, H., Nagasawa, S. (1994). Purification and characterization of a novel substrate for plasma kallikrein (PK-120) in human plasma. *Biochimica et Biophysica Acta* 1208, 338-43.

Salamano, G., Mellia, E., Candiani, D., Ingravalle, F., Bruno, R., Ru, G., Doglioni, L. (2007). Changes in haptoglobin, C-reactive protein and pig-MAP during a housing period following long distance transport in swine. *The Veterinary Journal. In press.* doi: 10.1016/j.tvjl.2007.03.015

Salier, J. P., Rouet, P., Raguenez, G., Daveau, M. (1996). The inter- α -inhibitor family: from structure to regulation. *Biochemical Journal* 315, 1-9.

Segalés J, Piñeiro C, Lampreave F, Nofrarias M, Mateu E, Calsamiglia M, Andres M, Morales J, Piñeiro M, Domingo M. (2004) Haptoglobin and pig-major acute protein are increased in pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Veterinary Research* 35, 275-82.

Sorensen, N.S., Tegtmeier, C., Andresen, L.O., Piñeiro, M., Toussaint, M.J., Campbell, F.M., Lampreave, F., Heegaard, P.M. (2006). The porcine acute phase protein response to acute clinical and subclinical experimental infection with *Streptococcus suis*. *Veterinary Immunology Immunopathology* 113,157-68.

Yamane H, Kanouchi H, Arimizu G, Obi T, Oka T. 2006 Increases in pig major acute-phase protein in wasting pigs brought to the abattoir. *Journal of Veterinary Medical Science* 68, 511-3.