

Proteínas de Fase Aguda en el Cerdo.

Matilde Piñeiro, Carlos Piñeiro

PigCHAMP Pro Europa S.A.

Los animales superiores poseen mecanismos de defensa innatos con los que reaccionan de forma inmediata frente a aquellas situaciones que suponen una amenaza para la integridad del organismo. Ante la presencia de agentes infecciosos, daño tisular, trauma, estrés, crecimiento tumoral o alteraciones inmunológicas, se desencadenan una serie de cambios fisiológicos, endocrinos y metabólicos muy complejos, que en su conjunto reciben el nombre de respuesta de fase aguda (RFA). Entre estos cambios se producen variaciones en la concentración de algunas proteínas sanguíneas, las llamadas Proteínas de Fase Aguda (PFA) (Gabay et al., 1999; Murata et al., 2004).

Se consideran PFA aquellas proteínas que modifican su concentración plasmática durante la respuesta de fase aguda al menos un 25%. No todas las PFA experimentan cambios de concentración de la misma magnitud. Las PFA principales aumentan por encima de 10 veces; algunas de ellas, que están presentes en el suero en muy baja concentración, incluso cientos de veces. Otras PFA, las llamadas PFA moderadas, aumentan unas 2-4 veces, mientras que las PFA menores aumentan como mucho un 50%. La concentración de otras proteínas denominadas PFA negativas, disminuye (Kushner et al., 1982).

Las PFA desempeñan un papel importante en la lucha contra los agentes infecciosos y la reparación de tejidos y órganos dañados, contribuyendo a que el organismo supere la agresión y vuelva a la situación normal. También se piensa que las PFA participan en la regulación de otros mecanismos que se desencadenan durante la respuesta de fase aguda (Gabay et al., 1999). Independientemente de su función las PFA resultan interesantes porque pueden utilizarse como marcadores generales e inespecíficos de situaciones patológicas (Murata et al., 2004; Petersen et al., 2004).

El patrón de PFA depende de la especie. En el caso del cerdo entre las principales PFA se encuentran la Pig-MAP (Major Acute-phase Protein), haptoglobina, proteína C-reactiva (CRP) y el amiloide sérico A (SAA) (Petersen et al., 2004). Estas proteínas pueden aumentar por encima de 10 veces en situaciones agudas. Su comportamiento durante la fase aguda ha sido estudiado en numerosos modelos experimentales, incluyendo inflamación estéril (Lampreave et al., 1994; González-Ramón et al., 1995; Eckersall et al., 1996), infecciones bacterianas (Heegaard et

al.1999, Knura-Dezska et al., 2003; Lauritzen et al, 2003; Jacobson et al., 2004; Sorensen et al, 2006), víricas (Asai et al 1999, Stevenson et al, 2006; Carpintero et al., 2007; Sánchez Cordón et al., 2007) y parasitarias (Jungersen et al., 1999). Igualmente el valor de estas proteínas como marcador del estado de salud del animal ha sido evaluado en diversos estudios de campo (Petersen et al, 1997, Petersen et al. 2002a,b ; Chen et al., 2003; Segalés et al., 2004; Piñeiro et al., 2007). Entre las proteínas de fase aguda negativas porcinas, es decir, aquellas que disminuyen de concentración, destaca la apolipoproteína A-I, que puede llegar a mostrar descensos de hasta 5 veces los niveles iniciales (Carpintero et al., 2005; Carpintero et al., 2007)

El interés en las PFA como biomarcadores de salud y bienestar animal ha aumentado significativamente en los últimos años, y actualmente se considera que las PFA pueden tener aplicación no solo en la clínica veterinaria sino también en producción animal (Eckersall et al., 2004). Las PFA pueden utilizarse para determinar el estado sanitario de las granjas o los animales que se adquieren, evaluar diferentes sistemas productivos y detectar los momentos en que se están produciendo problemas, y pueden convertirse en herramientas útiles dentro de los sistemas de calidad integral. También se ha propuesto su utilización en matadero, para evaluar la calidad y estado sanitario de los animales de consumo (Saini et al. 1991, Yamane et al., 2006; Pallarés et al., 2007). Estudios recientes han demostrado que las PFA pueden aumentar en situaciones que representan estrés para el animal (Murata et al., 2007) como el transporte (Piñeiro M. et al., 2007; Salamano et al., 2007), cambios en las pautas de alimentación (Piñeiro C. et al., 2007) o la mezcla con otros animales (Piñeiro C. et al., 2004), lo que sugiere que las PFA podrían convertirse en un parámetro objetivo para evaluar el bienestar del animal. Además los niveles elevados en las PFA correlacionan con pérdidas en los rendimientos productivos (Eurell et al. 1992, Clapperton et al., 2005; Piñeiro C. et al., 2007). Las PFA pueden resultar útiles también en pruebas encaminadas a evaluar la utilidad de tratamientos antibióticos o vacunas, puesto que la intensidad de la respuesta depende del grado de afección del animal (Lauritzen et al., Hulten et al., Carpintero et al. 2007).

Bibliografía seleccionada

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.

Clapperton, M., Bishop, S.C., Cameron, N.D., Glass, E.J. 2005. Association of acute phase protein levels with growth performance and with selection for growth performance in Large White pigs. *Animal Science* 81:213-220

Chen, H.H., Lin, J.H., Fung, H.P., Ho, L.L., Yang, P.C., Lee, W.C., Lee, Y.P., Chu, R.M., 2003. Serum acute phase proteins and swine health status. *The Canadian Journal of Veterinary Research* 67, 283-290.

Eckersall, P.D., Saini, P.K., McComb, C., 1996. The acute phase response of acid soluble glycoprotein, alpha(1)-acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin and C-reactive protein, in the pig. *Veterinary Immunology Immunopathology* 51, 377-85.

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

Eurell, T.E., Bane, D.P., Hall, W.F., Schaeffer, D.J., 1992. Serum haptoglobin concentration as an indicator of weight gain in pigs. *Canadian Journal of Veterinary Research* 56, 6-9.

Gabay C, Kushner I., 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine* 340, 448-54.

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, 227-30.

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.

Hulten, C., Johansson, E., Fossum, C., Wallgren, P., 2003. Interleukin 6, serum amyloid A and haptoglobin as markers of treatment efficacy in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Veterinary Microbiology* 95, 75-89.

Jacobson, M., Fellstrom, C., Lindberg, R., Wallgren, P., Jensen-Waern, M., 2004. Experimental swine dysentery: comparison between infection models. *Journal of Medical Microbiology* 53, 273-80.

Jungersen, G., Jensen, L., Riber, U., Heegaard, P.M., Petersen, E., Poulsen, J.S., Bille-Hansen, V., Lind, P., 1999. Pathogenicity of selected *Toxoplasma gondii* isolates in young pigs. *International Journal of Parasitology* 29, 1307-19.

Kushner, I., 1982. The phenomenon of the acute phase response. *Annals of the New York Academy of Sciences* 389, 39-48.

Knura-Deszczka, S., Lipperheide, C., Petersen, B., Jobert, J.L., Berthelot-Herault, F., Kobisch, M., Madec, F., 2002. Plasma haptoglobin concentration in swine after challenge with *Streptococcus suis*. *Journal of Veterinary Medicine Series B* 49, 240-4.

Lampreave F, Gonzalez-Ramon N, Martinez-Ayensa S, Hernandez MA, Lorenzo HK, Garcia-Gil A, Pineiro A. (1994) Characterization of the acute phase serum protein response in pigs. *Electrophoresis*.15(5):672-6.

Lipperheide, C., Diepers, N., Lampreave, F., Alava, M., Petersen, B. 1998. Nephelometric determination of haptoglobin plasma concentrations in fattening pigs. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 45, 543-550.

- 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.
- Murata, H. Stress and acute phase protein response: an inconspicuous but essential linkage. 2007. *The Veterinary Journal* 173, 473-474.
- Pallarés, F.J., Martínez-Subiela, S., Seva, J., Ramis, G., Fuentes, P., Bernabé, A., Muñoz, A., Cerón, J.J. Relationship between serum acute phase protein concentrations and lesions in finishing pigs. In press. *The veterinary Journal* (2007), doi: 10.1016/j.tvjl.2007.04.019
- Petersen, H. H., Dideriksen, D., Christiansen, B.M., Nielsen, J.P., 2002a. Serum haptoglobin concentration as a marker of clinical signs in finishing pigs. *Veterinary Records* 151, 85-9.
- Petersen, H.H., Ersboll, A.K., Jensen, C.S., Nielsen, J.P. 2002b. Serum-haptoglobin concentration in Danish slaughter pigs of different health status. *Preventive Veterinary Medicine* 54, 325-35.
- Petersen, H.H., Nielsen, J.P., Heegaard, P.M., 2004. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research* 35, 163-87.
- Piñeiro, C., Morales, J., Piñeiro, M., Lampreave, F. and Mateos, G.G., 2004. Effects of induced mixing and pen size on performance and serum concentration of acute phase proteins in growing pigs. *Journal of Animal Science* 82 (Suppl. 1): 505 (Abstr.)
- Piñeiro, C., Piñeiro, M., Morales, J., Carpintero, R., Campbell, F.M., Eckersall, P.D., Toussaint, M.J.M., Alava, M.A., Lampreave, F., 2007. 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. *The Veterinary Journal*. 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.
- Saini, P.K., Webert, D.K. 1991. Application of acute phase reactants during antemortem and postmortem meat inspection. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 198, 1898-901.
- Salamano, G., Mellia, E., Candiani, D., Ingravalle, F., Bruno, R., Ru, G., Doglione, L., 1997. 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
- Sánchez-Cordón, P.J., Cerón, J.J., Núñez, A., Martínez-Subiela, S., Pedrera, M., Romero-Trevejo, J.L., Garrido, M.R., Gómez-Villamandos, J.C., 2007. Serum concentrations of C-reactive protein, serum amyloid A, and haptoglobin in pigs inoculated with African swine fever or classical swine fever viruses. *American Journal of Veterinary Research* 68, 772-777.
- Segalés, J., Piñeiro, C., Lampreave, F., Nofrarias, M., Mateu, E., Calsamiglia, M., Andrés, 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.

Stevenson, L.S., McCullough, K., Vincent, I., Gilpin, D.F., Summerfield, A., Nielsen, J., McNeilly, F., Adair, B.M., Allan, G.M., 2006. Cytokine and C-reactive protein profiles induced by porcine circovirus type 2 experimental infection in 3-week-old piglets. *Viral Immunology* 19, 189-95.

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.