

LAS PROTEINAS DE FASE AGUDA COMO BIOMARCADORES DE BIENESTAR Y NIVEL SANITARIO DE LAS EXPLOTACIONES DE PORCINO

RODRÍGUEZ-GÓMEZ IM ¹, BARRANCO I ¹, PALLARÉS FJ ², RODRÍGUEZ-ESTÉVEZ V ³, GÓMEZ-LAGUNA J ⁴, CARRASCO L ¹

La respuesta de fase aguda es el conjunto de mecanismos que se producen en el hospedador como respuesta a cambios externos o internos, como infecciones, inflamaciones, cirugías o situaciones de estrés (Eckersall, 2000; Ceciliani *et al.*, 2002; Gruys *et al.*, 2005). Durante esta respuesta se va a producir un cambio en la concentración de determinadas proteínas sanguíneas, denominadas proteínas de fase aguda (PFA). Las PFA se encuadran dentro de la respuesta inmune innata involucrada en la restauración de la homeostasis y el control de infecciones (Gabay and Kushner, 1999; Murata *et al.*, 2004; Piñeiro C *et al.*, 2007; Piñeiro M *et al.*, 2007).

La alteración de la homeostasis va a producir por un lado la activación del eje simpático-adrenal, con la liberación de catecolaminas por parte de la médula adrenal, y por otro la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con la liberación de glucocorticoides (Leonard, 2005) (Figura 1). Estas catecolaminas activan a diferentes células inmunes, como los macrófagos, linfocitos,... (Steptoe *et al.*, 2001), que a su vez liberarán diversas citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleuquina-1 (IL-1 β) y la interleuquina-6 (IL-6). A su vez,

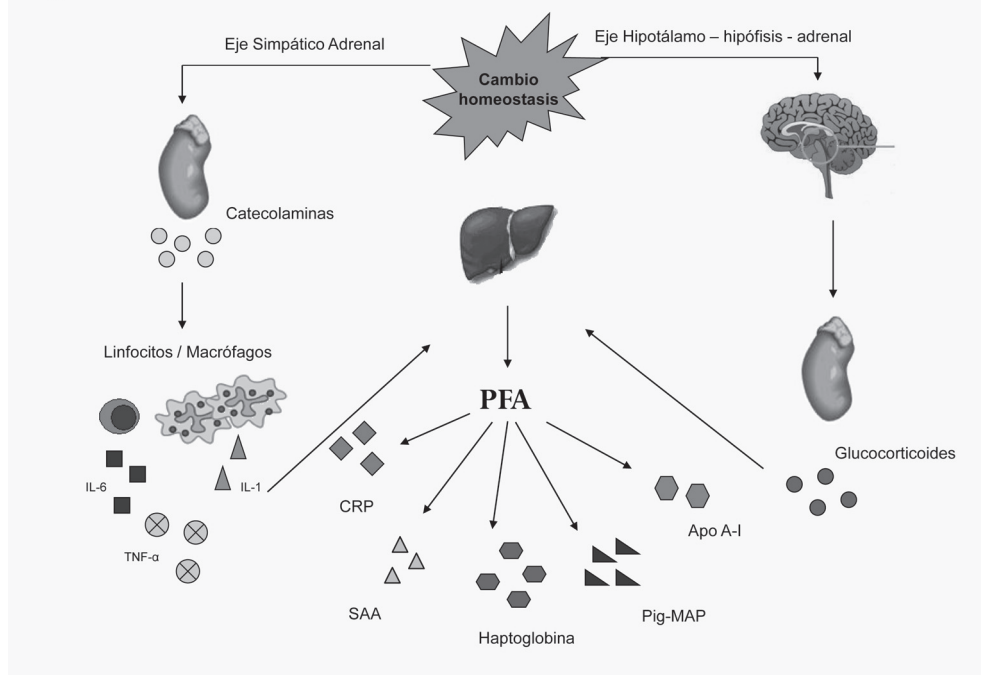
¹ Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas, Facultad de Veterinaria, Universidad de Córdoba.

² Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas, Facultad de Veterinaria, Universidad de Murcia

³ Departamento de Producción Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Córdoba

⁴ Centro de Investigación y Calidad Agroalimentaria del Valle de los Pedroches (CICAP), Pozoblanco, Córdoba
e-mail: irenero22@hotmail.com

Figura 1: Mecanismo de inducción de PFA.



la síntesis de glucocorticoides y de citoquinas pro-inflamatorias pueden provocar la disminución o aumento en la producción y liberación de PFA (Baumann and Gaudie, 1994; Murtaugh *et al.*, 1994; Gruys *et al.*, 1999; Eckersall, 2000; Petersen *et al.*, 2004; Murata, 2007).

En la mayoría de los estudios realizados sobre las PFA se ha analizado su papel como marcadores de infección y/o inflamación, relacionándose sus niveles en sangre con la severidad del desorden (Chen *et al.*, 2003) y describiéndose que estos niveles de producción pueden estar incrementados (son las denominadas PFA positivas) o disminuidos (PFA negativas). Además, dentro de las PFA positivas, se diferencian aquellas en las que se produce un cambio en la concentración mayor, intermedio o menor (Kushner and Mackiewicz, 1987; Steel and Whitehead, 1994). El patrón de respuesta de PFA es específico de especie, considerándose a la haptoglobina (Hp), la proteína C reactiva (CRP), la amiloide sérica A (SAA) y la proteína de fase aguda mayor porcina (pig Major Acute-phase Protein, pig-MAP) como las principales PFA positivas porcinas (Kushner and Mackiewicz, 1987; Lampreave *et al.*, 1994; González-Ramón *et al.*, 1995; Heegaard *et al.*, 1998; Hulten *et al.*, 2003; Carpintero *et al.*, 2005). Mientras que la Apolipoproteína A-I (Apo A-I) y la albúmina sérica son consideradas

como las principales PFA negativas de esta especie (Carpintero *et al.*, 2005), aunque en la mayoría de las investigaciones realizadas se han centrado en la Apo A-I.

PRINCIPALES PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EN EL CERDO

La Hp es considerada como una de las PFA de mayor valor diagnóstico y su función biológica más importante consiste en la prevención de la pérdida de hierro por la formación de complejos hierro-hemoglobina (Ceciliani *et al.*, 2002; Petersen *et al.*, 2002), lo que le confiere un efecto bacteriostático, al reducir los niveles de hierro que muchos microorganismos requieren para crecer (Petersen *et al.*, 2004) (Figura 2). La expresión de esta proteína también se ha relacionado con la secreción de citoquinas anti-inflamatorias, principalmente IL-10, a través de la interacción con el receptor CD163, que es exclusivamente expresado en células de la estirpe monocito/macrófago (Moestrup and Moller, 2004; Philippidis *et al.*, 2004). Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual la Hp puede modular la respuesta inmune permanece sin aclarar (Murata and Miyamoto, 1993). El valor de esta proteína puede incrementarse hasta más de 10 veces los valores normales, encontrándose diferencias entre rebaños y, observándose que los niveles en cerdos adultos son más bajos que en hembras o cerdos castrados (Hall *et al.*, 1992; Lipperheide *et al.*, 1998; Petersen *et al.*, 2002). Sin embargo, no se han encontrado diferencias entre razas (Lipperheide *et al.*, 1998).

Figura 2: Principales funciones biológicas de las PFA.

PFA	Función biológica principal
Hp	Bacteriostática
CRP	Quimiotaxis de neutrófilos
SAA	Quimiotaxis de monocitos, macrófagos, linfocitos T y neutrófilos
Pig-MAP	Sin determinar
Apo A-I	Modulación de la inflamación

La CRP es considerada como un bioindicador temprano del estatus sanitario (Stevenson *et al.*, 2006) y está relacionada con la opsonización y activación del complemento cuando se produce una infección o daño tisular, activando a los monocitos/macrófagos que producirán citoquinas pro-inflamatorias, facilitando la quimiotaxis de neutrófilos, por lo que se activaría y potenciaría la respuesta de fase aguda (Ceciliani *et al.*, 2002; Petersen *et al.*, 2004). Los valores de esta PFA no se incrementan tanto como los de Hp, normalmente se encuentran entre 1 a 10 veces por encima de los valores normales (Petersen *et al.*, 2004).

La proteína SAA se relaciona con la quimiotaxis de monocitos, linfocitos T y neutrófilos, así como con la activación de las plaquetas (Ceciliani *et al.*, 2002; Petersen *et al.*, 2004) (Figura 2). Al igual que la Hp, sus valores en el curso de una respuesta de fase aguda pueden verse incrementados por encima de 10 veces (Petersen *et al.*, 2004).

Las funciones biológicas de la pig-MAP no están totalmente claras, debido a que se trata de una proteína relativamente reciente. De acuerdo a la cinética seguida por esta proteína, existen diferencias sobre el incremento en los valores de concentración sérica, existiendo autores que encontraron un incremento por encima de 10 veces (Petersen *et al.*, 2004), mientras que otros sugieren que solo se produce un aumento moderado (Parra *et al.*, 2006).

La Apo A-I es una proteína asociada con lipoproteínas de alta densidad involucradas en la modulación de la inflamación (Burger and Dayer, 2002), describiéndose que disminuye la concentración de esta proteína durante infecciones e inflamaciones agudas, con valores hasta 10 veces inferiores a los normales (Carpintero *et al.*, 2005; Navarro *et al.*, 2005).

LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA Y EL BIENESTAR:

El análisis de las PFA es considerado como una herramienta útil en la monitorización del bienestar y del estado de salud del cerdo (Eckersall, 2000; Petersen *et al.*, 2004) ya que puede utilizarse como un método de screening primario para posteriormente pasar a un diagnóstico específico de los procesos que afectan al estado del animal (Chen *et al.*, 2003). Al poder evaluar el estado del bienestar, estas proteínas pueden ser utilizadas para determinar el nivel de estrés que presentan los animales cuando llegan al matadero, ya que este proceso tiene una gran influencia en la calidad de la carne y, por tanto, en el valor del producto final (Piñeiro M *et al.*, 2007).

Existen numerosos estudios que avalan la utilización de las PFA como biomarcadores del estrés. Estos trabajos se han centrado principalmente en determinar los cambios que se producen en sus niveles después de un transporte prolongado o corto, la adaptación a un nuevo habitáculo y cambios en la alimentación (Figura 3). Cambios que en la mayoría de las ocasiones están agravados por circunstancias inevitables como la carga y descarga, espacios limitados, mezcla con otros animales, menor ventilación y, privación de agua y/o comida (Broom and Johnson, 1993).

Figura 3: PFA utilizadas para evaluar el bienestar animal.

SITUACIÓN	PFA
Transporte prolongado + pobre condición de comodidad	Hp / CRP / pig-MAP
Transporte prolongado + buena condición de comodidad	pig-MAP
Transporte a media distancia + condiciones mínimas exigidas legalmente	Hp / CRP / pig-MAP / Apo A-I
Transporte prolongado + nuevo alojamiento	Hp / CRP / pig-MAP
Nuevo alojamiento (sin transporte previo)	No variaciones en Hp / pig-MAP / fibrinógeno / glicoproteína $\alpha 1$
Patrón de alimentación (<i>ad libitum</i> vs. restringido)	Variación Hp / CRP / pig-MAP / Apo A-I sólo en ♂

En transportes prolongados y pobres condiciones de comodidad (1,5m²/reproductor, sin virutas, ni alimento ni agua) las PFA Hp, CRP y pig-MAP incrementan sus valores en suero (Murata *et al.*, 2004; Piñeiro M *et al.*, 2007; Salamano *et al.*, 2008). Al mejorar las condiciones (2m²/reproductor, con viruta y provisiones de alimento y agua) es la pig-MAP la mejor predictora del estrés debido al transporte (Piñeiro M *et al.*, 2007). En transportes a media distancia (12 horas) y en condiciones mínimas exigidas legalmente (0,35m²/animal) todas las PFA positivas del cerdo incrementan sus valores, así como, también se produce una disminución de la PFA negativa Apo A-I (Piñeiro M. *et al.*, 2007).

La Hp, CRP y pig-MAP no sólo reflejan el estrés debido al transporte, sino también la adaptación a un nuevo alojamiento después de un transporte prolongado,

como consecuencia del nuevo ambiente, manejo y mezcla de animales (Salamano *et al.*, 2008). Sin embargo, los cambios en los sistemas de alojamiento sin un transporte previo no parecen provocar un incremento en los niveles de las PFA. Así, los estudios realizados por nuestro grupo de investigación demuestran que no se produce un incremento de pig-MAP al realizar cambios de alojamiento (jaula vs. parque) en cerdas de raza Ibérica. Resultados que son coincidentes con los obtenidos en experiencias similares realizadas en cerdos de cruce industrial en las que no se encontraron diferencias en los niveles de pig-MAP, Hp (Chapinal, 2006; Sorrels *et al.*, 2007), fibrinógeno y glicoproteína $\alpha 1$ (Sorrels *et al.*, 2007).

En el caso de cambio en el patrón de alimentación (*ad libitum* vs. restringida), los resultados obtenidos muestran una clara diferencia entre machos y hembras. Mientras que las hembras no presentan una variación en los valores de las PFA, los machos ven incrementados sus valores de Hp, CRP y pig-MAP, así como, una disminución de los niveles de Apo A-I, posiblemente debido a una manifestación exacerbada de su comportamiento ante una restricción del alimento, donde la lucha, dominancia y competición por el mismo son más patentes que en las hembras (Piñeiro C. *et al.*, 2007).

LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA COMO BIOMARCADORES DE INFECCIONES:

Los niveles de PFA también se van a ver incrementados durante el curso de infecciones (Figura 4), tanto de origen bacteriano como vírico, siendo considera la Hp como el principal biomarcador, ya que, en todos los casos su concentración se encontró incrementada. El resto de PFA muestra un diferente patrón de presentación según la enfermedad.

En infecciones mixtas con *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella multocida* tipo D no variaron los niveles séricos de ninguna PFA, a excepción de la Hp (Francisco *et al.*, 1996). En el caso de *Actinobacillus pleuropneumoniae* o *Streptococcus suis*, todas las PFA positivas incrementaron sus valores, que en el caso de *S. suis* también se acompañó de una disminución de la concentración sérica de Apo A-I (Hall *et al.*, 1992; Heegaard *et al.*, 1998; Knura-Deszczja *et al.*, 2002; Hulten *et al.*, 2003). En el caso de la infección por el virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino, nuestro grupo de investigación (Gómez-Laguna *et al.*, 2009) ha descrito que en suero se produce un incremento de todas las PFA positivas, aunque en las proteínas CRP y SAA, su incremento fue retrasado y ondulante. Adicionalmente, en muestras de saliva y jugo de carne se

Figura 4: PFA utilizadas para evaluar el agente etiológico.

AGENTE ETIOLÓGICO	PFA
<i>Bordetella bronchiseptica</i> + <i>Pasteurella multocida</i> tipo D	Hp
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Hp / CRP / pig-MAP / SAA
<i>Streptococcus suis</i>	Hp / CRP / pig-MAP / SAA / Apo A-I
PRRS	Hp / CRP / pig-MAP / SAA
Aujeszky	Hp
Circovirus porcino tipo II	Hp / CRP / pig-MAP / SAA

ha visto un incremento de Hp y CRP para esta misma enfermedad, encontrándose correlaciones positivas con las muestras séricas (Gutiérrez *et al.*, 2009). En el caso de la enfermedad de Aujeszky sólo se han descrito cambios en la Hp (Parra *et al.*, 2006) y en la infección por Circovirus Porcino tipo II todas las PFA positivas incrementaron sus valores (Segalés *et al.*, 2004; Parra *et al.*, 2006; Stevenson *et al.*, 2006).

En las inflamaciones locales derivadas de una inyección con turpentina se observa un incremento de los niveles de Hp, CRP y pig-MAP (González-Ramón *et al.*, 1995; Eckersall *et al.*, 1999).

CONCLUSIÓN:

El estudio de la respuesta de fase aguda puede tener una gran repercusión, ya que, nos permitiría monitorizar el estado de bienestar y salud en el que se encuentra una granja o los animales que llegan a matadero. Además, nos pueden facilitar la detección de enfermedades subclínicas, donde aunque no hay sintomatología aparente, el rendimiento de los animales se ve mermado y, por tanto, se producen graves pérdidas económicas.

Inicialmente, los niveles de PFA se han medido en suero sanguíneo ya que la mayoría de métodos comercializados estaban diseñados para este tipo de muestra. Sin embargo, recientes estudios señalan que el jugo de carne y la saliva son dos muestras alternativas con las que se puede trabajar, ya que el jugo de carne, puede ser una muestra de elección en el matadero y la saliva es una muestra biológica fácil de obtener del animal vivo con una mínima manipulación.

Sin embargo, no deben de considerarse valores aislados de las PFA como diagnósticos, sino que debemos de utilizar el análisis de la cinética de estas PFA como biomarcadores y después establecer el diagnóstico mediante las técnicas específicas de cada enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado gracias al Proyecto financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación AGL2009-12438 y a una Beca del Programa de Formación del Profesorado Universitario (AP2007-02607).

BIBLIOGRAFÍA

- Baumann, H., Gaudie, J.**, 1994. The acute phase response. *Immunol. Today* 15, 74-80.
- Broom, D.M., Johnson, K.G.**, 1993. *Stress and Animal Welfare. Animal Behaviour Series.* Chapman and Hall, London.
- Burger, D., Dayer, J.M.**, 2002. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-I: the missing link between infection and chronic inflammation? *Autoimmun Rev.* 1, 111-7.
- Carpintero, R., Piñeiro, M., Andrés, M., Iturralde, M., Alava, M.A., Heegaard, P., 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.
- Ceciliani, F., Giordano, A., Spagnolo, V.**, 2002. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein and peptide letters* 9, 211-223.
- Chapinal, N., 2006. Effect of the housing and feeding system on the welfare and productivity of pregnant sows. <http://www.tesisenred.net/TDX-0223107-154324/>.
- 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., Duthie, S., Toussaint, M.J.M., Gruys, E., Heegaard, P., Alava, M., Lipperheide, C., Madec, F.**, 1999. Standardization of diagnostic assays for animal acute phase proteins. *Advances in Veterinary Medicine* 41, 643-655.
- Eckersall, P.D.**, 2000. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue de Médecine Vétérinaire* 151, 577-584.
- Francisco, C.J., Shryock, T.R., Bane, D.P., Unverzagt, L.**, 1996. Serum haptoglobin concentration in growing swine after intranasal challenge with *Bordetella bronchiseptica* and toxigenic *Pasteurella multocida* type D. *Can J Vet Res.* 60, 222-7.

- Gabay, C., Kusher, I.,** 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 340, 448-54.
- Gómez-Laguna, J., Salguero, F.J., Pallarés, F.J., Fernández de Marco, M., Barranco, I., Cerón, J.J., Martínez-Subiela, S., Van Reeth, K., Carrasco, L.,** 2009. Acute phase response in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. *Comp Immunol Microbiol Infect Diseases* (in press).
- 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.
- Gruys, E., Toussaint, M.J.M., Landman, W.J.M., Tivapasi, M., Chamanza, R., van Veen L.,** 1999. Infection, inflammation and stress inhibit growth. Mechanism and non-specific assessment of the processes by acute phase proteins. *Production diseases in farm animals*, pp. 72-87.
- Gruys, E., Toussaint, M.J., Niewold, T.A., Koopmans, S.J.,** 2005. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 6, 1045-56.
- Gutiérrez, A.M., Martínez-Subiela, S., Soler, L., Pallarés, F.J., Cerón, J.J.,** 2009. Use of saliva for haptoglobin and C-reactive protein quantifications in porcine respiratory and reproductive syndrome affected pigs in field conditions. *Vet Immunol Immunopathol.* 132, 218-23.
- Hall, W.F., Eurell, T.E., Hansen, R.D., Herr, L.G.,** 1992. Serum haptoglobin concentration in swine naturally or experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J Am Vet Med Assoc.* 201, 1730-3.
- 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 haptoglobina as markers of treatment efficacy in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Veterinary Microbiology* 95, 75-89.
- Knura-Deszczk, S., Lipperheide, C., Petersen, B., Jobert, J.L., Berthelot-Hérault, F., Kobisch, M., Madec, F.,** 2002. Plasma haptoglobin concentration in swine after challenge with *Streptococcus suis*. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 49, 240-4.
- Kushner, I., Mackiewicz, A.,** 1987. Acute phase proteins as disease markers. *Dis. Markers* 5, 1-11.
- Lampreave, F., González-Ramón, N., Martínez-Ayensa, S., Hernández, M.A., Lorenzo, H.K., García-Gil, A., Piñeiro, A.,** 1994. Characterization of the acute phase serum protein response in pigs. *Electrophoresis* 15, 672-676.
- Leonard, B.E.,** 2005. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *European Psychiatry* 20, S302-S306.
- Lipperheide, C., Diepers, N., Lampreave, F., Alava, M., Petersen, B.,** 1998. Nephelometric determination of haptoglobin plasma concentrations in fattening pigs. *Zentralbl Veterinarmed A.* 45, 543-50.
- Moestrup, S.K., Møller, H.J.,** 2004. CD 163: a regulated hemoglobin scavenge receptor with a role in the anti-inflammatory response. *Ann Med.* 36, 347-54.
- Murata, H., Miyamoto, T.,** 1993. Bovine haptoglobin as a possible immunomodulator in the sera of transported calves. *The British Vet J.* 149, 277-83.
- 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.,** 2007. Stress and acute phase protein response: an inconspicuous but essential linkage. *The Veterinary Journal* 173, 473-474.
- Murtaugh, M.P., Baarsch, M.J., Zhou, Y., Scamurra, R.W., Lin, G.,** 1994. Inflammatory cytokines in animal health and diseases. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 54, 45-55.

- Navarro, M.A., Carpintero, R., Acín, S., Arbonés-Mainar, J.M., Calleja, L., Carnicer, R., Surra, J.C., Guzmán-García, M.A., González-Ramón, N., Iturralde, M., Lampreave, F., Piñeiro, A., Osada, J., 2005. Immune-regulation of the apolipoprotein A-I/C-III/A-IV gene cluster in experimental inflammation. *Cytokine* 31, 52-63.
- Parra, M.D., Fuentes, P., Tecles, F., Martínez-Subiela, S., Martínez, J.S., Muñoz, A., Cerón, J.J., 2006. Porcine acute phase protein concentrations in different diseases in field conditions. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 53, 488-93.
- Petersen, H.H., Dideriksen, D., Christiansen, B.M., Nielsen, J.P., 2002. Serum haptoglobin concentration as a marker of clinical signs in finishing pigs. *Vet Rec*. 151, 85-9.
- Petersen, H.H., Nielsen, J.P., Heegaard, P.M.H., 2004. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research* 35, 163-187.
- Philippidis, P., Mason, J.C., Evans, B.J., Nadra, I., Taylor, K.M., Haskard, D.O., Landis, R.C., 2004. Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis: antiinflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation Research* 94, 119-26.
- 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, 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.
- Salamano, G., Mellia, E., Candiani, D., Ingravalle, F., Bruno, R., Ru, G., Doglione, L., 2008. Changes in haptoglobin, C-reactive protein and pig-MAP during a housing period following long distance transport in swine. *The Veterinary Journal* 177, 110-115.
- Segalés, J., Piñeiro, C., Lampreave, F., Nofrarías, 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). *Vet Res*. 35, 275-82.
- Sorrells, A.D., Eicher, S.D., Harris, M.J., Pajor, E.A., Richert, B.T., 2007. Periparturient cortisol, acute phase cytokine, and acute phase protein profiles of gilts housed in groups or stalls during gestation. *Journal of Animal Science* 85, 1750-1757.
- Steel, D.M., Whitehead, A.S., 1994. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 15, 81-88.
- Stephoe, A., Willemsen, G., Owen, N., Flower, L., Mohamed-Ali, V., 2001. Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels. *Clinical Science* 101, 185-192.
- 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 Immunol*. 19, 189-95.