

**LOS PERFILES DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA COMO BIOMARCADORES EN
MEDICINA DE PERROS Y GATOS**
PROFILES OF ACUTE PHASE PROTEINS IN MEDICINE AS BIOMARKERS IN DOGS
AND CATS

Cardiel-Hernández Blanca, Gutiérrez-Bañuelos Héctor, Díaz-García Luis, Polin-Raygoza Laura, Espinoza-Canales Alejandro, Gutiérrez-Piña Francisco, Meza-López Carlos, ^VMuro-Reyes Alberto

Unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Zacatecas. México.

RESUMEN

Las proteínas de fase aguda (PFA) han sido utilizadas como biomarcadores de inflamación, infecciones o traumas, principalmente en la medicina humana; por lo que, ya se cuenta con investigaciones en el área de la medicina veterinaria. A este respecto, ha habido algunos estudios recientes en los animales domésticos tanto de compañía como de abasto. Los biomarcadores predominantes como indicadores de enfermedad han sido principalmente proteína reactiva C, haptoglobina, suero amiloideo, suero amiloide isoforma A-3 y glucoproteínas. La respuesta de tipo de estos biomarcadores o PFA es diferente por especie; pero, en todos los casos pueden coadyuvar en el diagnóstico de enfermedades, el monitoreo de periodos de convalecencia, y/o como indicadores de bienestar animal.

Palabras clave: Proteína C reactiva, haptoglobina, suero amiloide tipo A, alfa 1 glucoproteína ácida.

ABSTRACT

Acute phase proteins (APF) has been used as biomarkers of inflammation, infection or trauma, particularly in human medicine; therefore, already has research in the area of veterinary medicine. In this topic, there have been some recent studies in both pets and farm animals. The dominant biomarker as an indicator of disease have been mainly protein C-reactive, haptoglobin, amyloid serum, isoform of amyloid serum A-3 and glycoproteins. The response rate of these biomarkers or APF differs by species; but in

^VMuro Reyes Alberto. Unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Zacatecas. México. Carretera Panamericana Zacatecas-Fresnillo km 31.5, Calera de Víctor Rosales, Zacatecas, México. C.P. 98500, México. amurey@hotmail.com

Recibido: 25/10/2013. Aceptado: 14/08/2014.
Identificación del artículo: abanicoveterinario5(1):51-62/00061

Sistema Superior Editorial sisupe.org

all cases they can assist in the diagnosis of disease, monitoring periods of convalescence, and/or animal welfare indicators.

Keywords: Protein C reactive, Haptoglobin, serum amyloid-A, alpha 1-acid glycoprotein.

INTRODUCCIÓN

El Instituto Nacional del Cáncer del Reino Unido define un biomarcador como "una molécula biológica que se encuentra en la sangre, fluidos corporales o tejidos, que es signo de una afección o enfermedad". Las proteínas de fase aguda (PFA), son proteínas biomarcadores presentes en el suero sanguíneo que pueden ser utilizadas como indicadores de enfermedad; producidas debido a infecciones, inflamaciones o traumas (Murata *et al.*, 2004; Petersen *et al.*, 2004; Ceron *et al.*, 2005). Existen niveles normales de estas proteínas en el suero sanguíneo, pero se ha observado que éstas cambian su concentración (>25%), como respuesta a la estimulación por citoquinas durante los procesos de enfermedad. Estos biomarcadores pueden ser utilizados para el diagnóstico, pronóstico o monitoreo del restablecimiento de la salud durante las terapias médicas. Además de ser sensibles como indicadores de enfermedad, también son específicos o se han observado diferencias en el biomarcador y en su concentración, ya sea leve, moderada o alta por especie (Petersen *et al.*, 2004).

Las concentraciones de PFA en estados de homeostasis o de salud pueden ser <1 µg/L; pero ante enfermedad, las concentraciones se incrementan rápidamente alcanzando el pico máximo a las 48 h; y después de este periodo comenzarán a declinar en caso de iniciar la recuperación. También las concentraciones varían de acuerdo a la respuesta de enfermedad; es decir, si es una enfermedad moderada las concentraciones serán menores, pero el periodo de decrecimiento en las concentraciones de los biomarcadores es más tardío (Petersen *et al.*, 2004).

Las principales PFA estudiadas en animales domésticos son: albumina, alfa 1 Glucoporteína ácida, ceruloplasmina, fetuina, fibrinogeno, haptoglobina, inter-alfa-tripsina inhibidor H4, lipoproteína, paraoxonasa 1, proteína de unión a lipopolisacárido, proteína de unión a retinol y suero amiloide tipo A.

El objetivo de esta revisión es exponer las evidencias que muestren que biomarcadores pueden ser usados como indicadores de enfermedad, infección, inflamación o trauma en los animales de compañía como perros y gatos; centrada en PFA que comparten actividad funcional similar, como ser proteínas de unión y que pueden regular las reacciones de inmunidad innata.

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EN PERROS

PROTEÍNA C REACTIVA

La proteína C reactiva es una de las PFA de mayor expresión en perros, y es sintetizada mayormente por los hepatocitos (Eckersall *et al.*, 1993; Cerón *et al.*, 2005). En especies como el perro, la proteína C reactiva es la PFA que se incrementa rápidamente en suero sanguíneo de <1 mg/L hasta >100 mg/L, en respuesta a infecciones como babesiosis, leishmaniosis, leptospirosis, infección de parvovirus y septicemia por *E. coli* (Ceron *et al.*, 2005). También se ha demostrado que incrementos de este metabolito se presentan en enteritis, artritis, linfoma y enfermedades sanguíneas (Jergens *et al.*, 2003; Tecles *et al.*, 2005); además, se ha reportado especialmente en hembras durante la segunda mitad de la gestación en correlación con la implantación embrionaria, muy probablemente como respuesta a la lesión endometrial durante la implantación (Eckersall *et al.*, 1993; Vannucchi *et al.*, 2002).

La concentración de proteína C reactiva y el suero amiloide tipo A, también se ha observado alta en el fluido cerebroespinal y suero sanguíneo en perros con meningitis sensible a esteroides; pero las concentraciones séricas de proteína C reactiva descienden en respuesta a la terapia con prednisolona, cuando se inicia la recuperación; aunque los cambios son menos marcados en suero sanguíneo, que en el fluido cerebroespinal (Bathen-Noethen *et al.*, 2008; Lowrie *et al.*, 2009ab).

En el caso de perros con leishmaniosis y en los que se presenta daño renal, la proteína C reactiva se ha visto incrementada; y se concluye que esta proteína en estos casos es un metabolito útil para detectar y evaluar los posibles daños renales asociados con éste tipo de enfermedades (Martínez-Subiela *et al.*, 2011; Martínez-Subiela *et al.*, 2013). En perros infectados experimentalmente con *L. infantum*, se observó que en la fase aguda de la enfermedad se incrementa marcadamente la proteína C reactiva, el suero amiloide tipo A y la haptoglobina. El incremento de estas proteínas de fase aguda se observó antes de la sinología; por lo tanto, la evaluación de estas PFA tempranamente ayudan a proceder con prontitud en los tratamientos (Martínez-Subiela *et al.*, 2011).

En otros estudios en perros experimentalmente infectados con *Rangelia vitalii*, se observaron incrementos en los niveles de IgM, IgA e IgE, aunados a incrementos en los niveles de PFA, entre las cuales se monitoreó proteína C reactiva; pero los autores mencionan que estos incrementos pueden ser directos o indirectos, en relación o no con el parásito; y es necesario cotejar con estudios parasitológicos similares (Francine *et al.*, 2013).

La proteína C reactiva, también ha sido monitoreada en procesos septicémicos, como piometra en hembras caninas, y su correlación con otros biomarcadores HMGB-1 (Proteínas de alta movilidad el grupo 1) y prostaglandina F2 alfa, observándose

alteraciones en la concentración de proteína C reactiva y HMGB-1, que incrementan en hembras con piometra; pero la HMGB-1 está más correlacionada con las células blancas sanguíneas y no con la proteína C reactiva (Karlsson *et al.*, 2013). Otros estudios en hembras caninas con piometra abierta o cerrada en relación con el cervix, donde compararon las proteína C reactiva, suero amiloideo tipo A y Haptoglobina, tomando muestras sanguíneas de la arteria uterina y de la periferia; encontraron que la concentración de PFA difiere de acuerdo al tipo de piometra, severidad y origen de la muestra sanguínea; de igual manera, se menciona que estas PFA son útiles para el seguimiento del curso de este tipo de proceso de inflamación, pero se deben tomar en cuenta las consideraciones mencionadas con el tipo de piometra (Dabrowski *et al.*, 2009).

HAPTOGLOBINA

La haptoglobina (Hp) es un componente de alfa-globulina, se une a la hemoglobina libre (Hb), la cual es toxica en el plasma (Wagener *et al.*, 2001), y así reduce el daño oxidativo asociado con hemólisis. El complejo de Hp-Hb se reconoce a través de un receptor de la superficie específica por los macrófagos, para su detección y eliminación por fagocitos (Schaer *et al.*, 2002). Procesos de inflamación en perros están relacionados con concentraciones altas de haptoglobina, y esta PFA está particularmente relacionada o se ha observado que es sensible a los corticosteorides, ya sea por tratamientos o por hiperadrenocortisismo (Harvey y West, 1987; Martínez-Subiela *et al.*, 2004; McGrotty *et al.*, 2005). Es por eso que cuando se realiza tratamiento con corticosteroides, este metabolito pierde importancia como indicador de inflamación, en una prueba de laboratorio clínico para la interpretación; pero puede ser usado como metabolito relacionado con hiperadrenocortisismo en perros (Andersson *et al.*, 1998; Andersson y Sevelius, 2001).

SUERO AMILOIDE TIPO A

El suero amiloide tipo A, es una apolipoproteína que interactúa con los hidratos de carbono conocidos como glicosaminoglicanos; durante la inflamación aguda, esta lipoproteína se une a través de su dominio N-terminal a la lipoproteína de alta densidad; además se sabe que está relacionada con diversas funciones inmunológicas, con trauma o infección que desencadena la sobreexpresión hepática de ésta, hasta concentraciones de 1 mg/ml, a 1000 veces sus niveles basales.

El suero amiloide tipo A, ha sido relacionado con la infección aguda por parvovirus bajo condiciones experimentales y con infecciones naturales de leishmaniosis (Yule *et al.*, 1997; Martínez-Subiela *et al.*, 2002). También se ha relacionado con amiloidosis en perros sharpei y gatos siameses y abisinios (Johnson *et al.*, 1995; Linde-Sipman *et al.*, 1997). El interés del suero amilode tipo A en la medicina de canideos, está tomando

importancia en los procesos de enfermedad como lesiones de la mucosa gástrica especialmente (Bayramli y Ulutas, 2008), pancreatitis (Holm *et al.*, 2004; Hori *et al.*, 2006), inflamación sistémica y septicemia (Gebhardt *et al.*, 2009), neoplasias mamarias (Planellas *et al.*, 2009), linfomas (Merlo *et al.*, 2007, 2008; Mischke *et al.*, 2007; Nielsen *et al.*, 2007), anemia hemolítica autoinmune (Mitchell *et al.*, 2009), poliartritis inmunomediata (Kjelgaard-Hansen *et al.*, 2006; Ohno *et al.*, 2006), hiperadrenocortisismo (McGrotty *et al.*, 2005; Caldin *et al.*, 2009), sanación de heridas (Knapp *et al.*, 2009), obesidad (Veiga *et al.*, 2008), enfermedades cardíacas (Rush *et al.*, 2006; Saunders *et al.*, 2009) y también en pimetra como la proteína C reactiva (Dabrowski *et al.*, 2009).

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EN GATOS

Aún es poca la información de las PFA en gatos domésticos en comparación con perros, el alfa-1-glucoproteína ácida en el suero sanguíneo y líquido peritoneal, se ha relacionado con peritonitis infecciosa (Duthie *et al.*, 1997; Giordano *et al.*, 2004). Este mismo biomarcador también se ha reportado en procesos neoplásicos, incluyendo linfoma (Selting *et al.*, 2000; Correa *et al.*, 2001). El suero amiloide tipo A, se ha relacionado con procesos infecciosos e inflamatorios en general (Kajikawa *et al.*, 1999); hasta ahora no se le ha dado importancia a la proteína C reactiva y la haptoglobina en esta especie.

SUERO AMILOIDE TIPO A

El suero amiloide tipo A es una PFA que se sintetiza con rapidez predominantemente en el riñón, ante algunos procesos de enfermedad renal (Kisilevsky *et al.*, 1979). Se ha demostrado que esta PFA es un reactante de fase aguda en las fases tempranas de inflamación (Kajikawa *et al.*, 1999). También se ha mostrado que los macrófagos realizan una captación de la proteína de suero amiloide tipo A, y que los glucocorticoides influyen sobre sus concentraciones en gatos (Takashi *et al.*, 2013). En la infección por el VIF (virus de inmunodeficiencia felina), se ha utilizado la carga viral y las PFA en plasma como predictores de la progresión de la enfermedad; reportando que en los gatos de edad avanzada (> 5 años), la carga viral del ARN de VIF fué mayor en las fases terminales de la enfermedad, en comparación con la etapa asintomática; y también se observó una asociación significativa entre la carga de ARN y el suero amiloide, concluyendo que tanto la carga viral como el suero amiloite tipo A, pueden usarse como indicadores del curso de esta enfermedad en gatos (Kann *et al.*, 2014).

Otros estudios han demostrado que las concentraciones de suero amiloide tipo A son mayores en gatos viejos, enfermos, así como en gatas (Kann *et al.*, 2012). También tanto la infección *Candidatus Mycoplasma haemominutum* y *Mycoplasma haemophilus* se

asociaron con un aumento significativo en las concentraciones de suero amiloide tipo A, (Korman *et al.*, 2012).

ALFA-1 GLUCOPROTEÍNA ÁCIDA (AGP)

Esta glucoproteína es sintetizada principalmente por los hepatocitos, (Fournier *et al.*, 2000). La concentración en el suero se eleva de dos a cinco veces durante una respuesta de enfermedad de fase aguda, y su patrón de glucosilación también puede cambiar en función del tipo de inflamación (Mackiewicz *et al.*, 1987; Turner, 1992; Graaf, 1993). La alfa-1 glucoproteína ácida en gatos funciona como una proteína de fase aguda (Paltrinieri, 2008) y se incrementa en estos bajo condiciones de enfermedad inflamatorias y no inflamatorias (Paltrinieri *et al.*, 2007a Paltrinieri, 2008). Algunos consideran a esta glucoproteína como la principal PFA en gatos, y se sabe que sufre modificaciones de restos de glicanos en el curso de dos enfermedades felinas prevalentes, la del VIF y el virus de la leucemia felina. (Pocacqua *et al.*, 2005). Las funciones de AGP incluyen la amortiguación de los daños tisulares, con el fin de minimizar los estadios de inflamación asociados a liberación de oxígeno reactivo, característico de la última fase del proceso de fagocitosis (Tilg *et al.*, 1993; Atemezem *et al.*, 2001; Hochepped *et al.*, 2003; Miranda-Ribera *et al.*, 2010).

La AGP ha sido reportada también en concentraciones altas en gatos que cursan cuadros de peritonitis infecciosa felina, en comparación con gatos sanos o con otras enfermedades (Ceciliani *et al.*, 2004; Rossi *et al.*, 2013). Otros estudios muestran que la glucoproteína y la haptoglobina se observan en mayor concentración en gatos viejos, enfermos y predominantemente hembras (Kann *et al.*, 2012). Esta PFA también se expresa en gatos enfermos de peritonitis infecciosa felina (Ceciliani *et al.*, 2004). Más investigaciones mostraron que esta PFA se expresa en concentraciones altas en gatos enfermos por infecciones de *Mycoplasma haemofilus* (Korman *et al.*, 2012)

CONCLUSIÓN

En los últimos años se están incrementando los conocimientos de las PFA, referentes al uso y aplicaciones como biomarcadores de enfermedades inflamatorias de los animales domésticos, se ha acumulado en los últimos años; por lo que ahora hay suficiente comprensión de la fisiopatología de la respuesta, para apoyar el empleo de estos compuestos como herramientas de diagnóstico en la clínica. Es probable que estos analitos se utilizarán cada vez más en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad; tanto de animales de compañía, como en animales de abasto o con intereses de evaluación del bienestar animal; ya que estos biomarcadores o PFA tienen aplicación importante en medicina veterinaria para diagnosticar enfermedades subclínicas; así como evaluar o predecir la morbilidad y/o mortalidad. Aunque como se ha observado, los biomarcadores son específicos a los procesos de enfermedad y aún se requieren de

más evaluaciones para fortalecer las respuestas por especie. La evidencia sugiere que el cambio en las concentraciones de PFA es importante en términos de pronóstico y evaluación de la convalecencia, como se ha demostrado para perros con diferentes procesos de enfermedad (Tecles *et al.*, 2005; Dabrowski *et al.*, 2009; Gebhardt *et al.*, 2009).

LITERATURA CITADA

ANDERSSON M, Sevelius E. Abnormal microheterogeneity of haptoglobin in serum from dogs with various diseases. *Veterinary Record*. 2001; 148:14–17.

ANDERSSON M., Stenstrom M, Vatne M, Sevelius E, Jonsson L. Disease- related variations of the glycosylation of haptoglobin in the dog. *Journal of Comparative Pathology*. 1998; 119:227–238.

ATEMEZEM A., Mbemba E, Vassy R, Slimani H, Saffar L, Gattegno L. Human α 1-acid glycoprotein binds to CCR5 expressed on the plasma membrane of human primary macrophages. *Biochemical Journal*. 2001; 356:121–128.

BATHEN-NOETHEN A, Carlson R, Menzel D, Mischke R, Tipold A. Concentrations of acute-phase proteins in dogs with steroid responsive meningitis-arteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008; 22:1149–1156.

BAYRAMLI G, Ulutas B. Acute phase protein response in dogs with experimentally induced gastric mucosal injury. *Veterinary Clinical Pathology* 2008; 37:312–316.

CALDIN M, Tasca S, Carli E, Bianchini S, Furlanello T, Martinez-Subiela S, Ceron JJ. Serum acute phase protein concentrations in dogs with hyperadrenocorticism with and without concurrent inflammatory conditions. *Veterinary Clinical Pathology*. 2009; 38:63–68.

CECILIANI F, Grossi C, Giordano A, Pocacqua V, Paltrinieri S. Decreased sialylation of the acute phase protein α 1-acid glycoprotein in feline infectious peritonitis (FIP). *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2004; 99:229–236.

CERON JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats; current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*. 2005; 34:85–99.

CORREA SS, Mauldin GN, Mauldin GE, Mooney SC. Serum alpha 1-acid glycoprotein concentration in cats with lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2001; 37:153–158.

DABROWSKI R, Kostro K, Lisiecka U, Szczubial M, Krakowski L. Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches with pyometra for monitoring early post- ovariohysterectomy complications. *Theriogenology*. 2009; 72:471–476.

DUTHIE S, Eckersall PD, Addie DD, Lawrence CE, Jarrett O. Value of alpha 1-acid glycoprotein in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Veterinary Record*. 1997; 141: 299–303.

- ECKERSALL PD, Harvey MJ, Ferguson J, Renton JP, Nickson D, Boyd J. Acute phase proteins in canine pregnancy (*Canis familiaris*). *Journal of Reproduction and Fertility*. 1993; 47(Suppl.):159–164.
- FRANCINE C, Da Silva A, Breno VC, França RT, Costa MM, Duarte MF, da Silva CB, Mazzanti CMA, Monteiro SG, Lopes STA. Serum proteinogram, acute phase proteins and immunoglobulins in dogs experimentally infected with *Rangelia vitalii*. *Veterinary Parasitology*. 2013; 192:137-142.
- FOURNIER T, Medjoubi NN, Porquet D. α 1-Acid glycoprotein. *Biochim. Biophys. Acta*. 2000; 1482:157–171.
- GEBHARDT C, Hirschberger J, Rau S, Arndt G, Krainer K, Schweigert FJ, Brunnberg L, Kaspers B, Kohn B. Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2009; 19:450–458.
- GIORDANO A, Spagnolo V, Colombo A, Paltrinieri S. Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *The Veterinary Journal*. 2004; 167:38–44.
- GRAAF TW, Van-der-Stelt ME, Anbergen MG, Van-Dijk W. Inflammation-induced expression of sialyl LewisX-containing glycan structures on α 1-acid glycoprotein (orosomuroid) in human sera. *J. Exp. Med*. 1993; 177:657–666.
- HARVEY JW, West CL. Prednisolone-induced increases in serum alpha-2- globulin and haptoglobin concentration in dogs. *Veterinary Pathology*. 1987; 24:90–92.
- HOCHEPIED T, Berger FG, Baumann H, Libert C. Alpha(1)-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2003; 14:25–34.
- HOLM JL, Rozanski EA, Freeman LM, Webster CRL. C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2004; 14:183–186.
- HORI Y, Indou A, Yamaguchi S, Uechi M. The time course of C-reactive protein in a dog suffering acute pancreatitis. *Journal of the Japan Veterinary Medical Association*. 2006; 59:619–622.
- JERGENS, AE, Schreiner CA, Frank DE, Niyo Y, Ahrens FE, Eckersall PD, Benson TJ, Evans R. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2003; 17:291– 297.
- JOHNSON, KH, Sletten K, Hayden DW, O'Brien TD, Rossow KD, Westermarck P. AA amyloidosis in Chinese Shar-pei dogs – immunohistochemical and amino-acid-sequence analyses. *Amyloid. International Journal of Experimental and Clinical Investigation*. 1995; 2:92–99.
- KANN RK, Seddon JM, Henning J, Meers J. Acute phase proteins in healthy and sick cats. *Research in Veterinary Science*. 2012; 93:649–654.

- KANN RK, Seddon, JM, Kyaw-Tanner MT, Henning J, Meers J. Association between feline immunodeficiency virus (FIV) plasma viral RNA load, concentration of acute phase proteins and disease severity. *The Veterinary Journal*. 2014; doi: 10.1016/j.tvjl.2014.01.023
- KAJIKAWA, T, Furuta A, Onishi T, Tajima T, Sugii S. Changes in concentrations of serum amyloid A, alpha(1)-acid glycoprotein, haptoglobin and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Journal of Veterinary Medical Science*. 1999; 68;91–98.
- KARLSSON I, Wernersson S, Ambrosen A, Kindahl H, Södersten F, Wang L, Hagman R. Increased concentrations of C-reactive protein but not high-mobility group box 1 in dogs with naturally occurring sepsis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*; 2013; 156:64-72.
- KISILEVSKY R, Benson MD, Axelrad MA, Boudreau L. The effect of a liver protein synthesis inhibitor on plasma SAA levels in a model of accelerated amyloid deposition. *Lab. Invest*. 1979; 41:206–210.
- KJELGAARD-HANSEN M, Jensen AL, Houser GA, Jessen LR, Kristensen AT. Use of serum C-reactive protein as an early marker of inflammatory activity in canine type II immune-mediated polyarthritis: case report. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2006; 48:9.
- KNAPP A, SchrodL W, Grevel V, Oechtering G. C-reactive protein (CRP) serum-concentration in dogs with impaired postoperative wound healing. *Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere*. 2009; 37:21–27.
- KORMAN RM, Cerón JJ, Knowles TG, Barker EN, Eckersall PD, Tasker S. Acute phase response to *Mycoplasma haemofelis* and ‘*Candidatus Mycoplasma haemominutum*’ infection in FIV-infected and non-FIV-infected cats. *The Veterinary Journal*. 2012; 193:433–438.
- LINDE-SIPMAN JS, Niewold TA, Tooten PCJ, Neijls-Backer M, Gruys E. Generalized AA-amyloidosis in Siamese and Oriental cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 1997; 56:1-10.
- LOWRIE M, Penderis J, Eckersall PD, McLaughlin M, Mellor D, Anderson TJ. The role of acute phase proteins in diagnosis and management of steroid-responsive meningitis arteritis in dogs. *The Veterinary Journal*. 2009a; 182:125–130.
- LOWRIE M, Penderis J, McLaughlin M, Eckersall PD, Anderson TJ. Steroid responsive meningitis-arteritis: a prospective study of potential disease markers, prednisolone treatment, and long-term outcome in 20 dogs (2006– 2008). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2009b; 23:862–870.
- MACKIEWICZ A, Pawlowski T, Mackiewicz-Pawlowska A, Wiktorowicz K, Mackiewicz S. 1987. Microheterogeneity forms of α_1 -acid glycoprotein as indicators of rheumatoid arthritis activity. *Clin. Chim. Acta*, 163:185-190.

- MARTÍNEZ-SUBIELA S, García-Martínez J, Tvarijonaviciute A, Tecles F, Caldin M, Bernal L, Cerón J. Urinary C reactive protein levels in dogs with leishmaniasis at different stages of renal damage. *Research in Veterinary Science*. 2013; 95:924-929.
- MARTINEZ-SUBIELA S, Strauss-Ayali D, Cerón J, Baneth G. Acute phase protein response in experimental canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*. 2011; 180:197-202.
- MARTINEZ-SUBIELA S, Tecles F, Eckersall PD, Ceron JJ. Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Veterinary Record*. 2002; 150:241–244.
- MARTINEZ-SUBIELA S, Ginel PJ, Ceron, JJ. Effects of different glucocorticoid treatments on serum acute phase proteins in dogs. *Veterinary Record*. 2004; 154:814–817.
- MCGROTTY YL, Arteaga A, Knottenbelt CM, Ramsey IK, Eckersall PD. Haptoglobin concentrations in dogs undergoing trilostane treatment for hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinical Pathology*. 2005; 34:255–258.
- MERLO A, Rezende BCG, Franchini ML, Simoes DMN, Lucas SRR. Serum C-reactive protein concentrations in dogs with multicentric lymphoma undergoing chemotherapy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007; 230:522–526.
- MERLO A, Rezende BCG, Franchini ML, Monteiro PRG, Lucas SRR. Serum amyloid A is not a marker for relapse of multicentric lymphoma in dogs. *Veterinary Clinical Pathology*. 2008; 37:79–85.
- MIRANDA-RIBERA A, Lecchi C, Bronzo, V, Scaccabarozzi L, Sartorelli P, Franciosi F, Cecilian F. Down-regulatory effect of alpha 1-acid glycoprotein on bovine neutrophil degranulation. *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases*. 2010; 33:291–306.
- MISCHKE R, Waterston M, Eckersall PD. Changes in C-Reactive protein and haptoglobin in dogs with lymphatic neoplasia. *The Veterinary Journal*. 2007; 174:188–192.
- MITCHELL KD, Kruth SA, Wood RD, Jefferson B. Serum acute phase protein concentrations in dogs with autoimmune hemolytic anaemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2009; 23:585–591.
- MURATA H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*. 2004; 168:28–40.
- NIELSEN L, Toft N, Eckersall PD, Mellor DJ, Morris JS. Serum C-reactive protein concentration as an indicator of remission status in dogs with multicentric lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007; 21:1231–12
- GRUYS E. Familial amyloidosis in cats: Siamese and Abyssinian AA proteins differ in primary sequence and pattern of deposition. *Amyloid-Journal of Protein Folding Disorders*. 1999; 6:205–209.

- OHNO K, Yokoyama Y, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H. C-reactive protein concentration in canine idiopathic polyarthritis. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2006; 68:1275–1279.
- PALTRINIERI S. The feline acute phase reaction. *The Veterinary Journal*. 2008; 177:26–35.
- PALTRINIERI S, Giordano A, Tranquillo V, Guazzetti S. Critical assessment of the diagnostic value of feline a1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using likelihood ratios approach. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2007a; 19:266–272.
- PALTRINIERI S, Metzger C, Battilani M, Pocacqua V, Gelain ME, Giordano A. Serum a1-acid glycoprotein (AGP) concentration in non-symptomatic cats with feline coronavirus (FCoV) infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2007b; 9:271–277.
- PETERSEN HH, Nielsen JP, Heegaard PMH. Application of acute phase protein measurement in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research*. 2004; 35:163–187.
- PLANELLAS M, Bassols A, Siracusa C, Saco Y, Gimenez M, Pato R, Pastor J. Evaluation of serum haptoglobin and C-reactive protein in dogs with mammary tumors. *Veterinary Clinical Pathology*. 2009; 38:348–352.
- POCACQUA V, Provasi E, Paltrinieri S, Gelain E, Comunian C, Ceciliani F. Glycan moiety modifications of feline a1-acid glycoprotein in retrovirus (FIV, FeLV) affected cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2005; 107:17–26.
- ROSSI G, Capitani L, Ceciliani F, Restelli L, Paltrinieri S. Hyposialylated a1-acid glycoprotein inhibits phagocytosis of feline neutrophils. *Research in Veterinary Science*. 2013; 95:465–471.
- RUSH JE, Lee ND, Freeman LM, Brewer B. C-reactive protein concentration in dogs with chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006; 20:635–639.
- SAUNDERS AB, Smith BE, Fosgate GT, Suchodolski JS, Steiner JM. Cardiac troponin I and C-reactive protein concentrations in dogs with severe pulmonic stenosis before and after balloon valvuloplasty. *Journal of Veterinary Cardiology*. 2009; 11:9–16.
- SCHAER DJ, Roberti FS, Schoedon G, Schaffner A. Induction of the CD163-dependent haemoglobin uptake by macrophages as a novel anti-inflammatory action of glucocorticoids. *British Journal of Haematology*. 2002; 119:239–243.
- SELTING KA, Ogilvie GK, Lana SE, Fettman MJ, Mitchener KL, Hansen RA, Richardson KL, Walton JA, Scherk MA. Serum alpha 1-acid glycoprotein concentrations in healthy and tumor-bearing cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2000; 14:503–506.
- TAKASHI T, Koichi O, Yuko GH, Hajime T. Feline serum amyloid A protein as an endogenous Toll-like receptor 4 agonist. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2013; 155:190–196.

- TECLES F, Spiranelli E, Bonfanti U, Ceron JJ, Paltrinieri S. Preliminary studies of serum acute-phase protein concentrations in hematologic and neoplastic diseases of the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2005; 19:865–870.
- TILG H, Vannier E, Vachino G, Dinarello C, Mier JJW. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Experimental Medicine*. 1993; 178:1629–2636.
- TURNER GA. N-glycosylation of serum proteins in disease and its investigation using lectins. *Clin. Chim. Acta*. 1992; 208:149–171.
- VANNUCCHI CI, Mirandola RM, Oliveira CM. Acute-phase protein profile during gestation and diestrous: proposal for an early pregnancy test in bitches. *Animal Reproduction Science*. 2002; 74:87–99.
- VEIGA APM, Price CA, De-Oliveira ST, Dos-Santos AP, Campos R, Barbosa PR, Gonzalez FHD. Association of canine obesity with reduced serum levels of C-reactive protein. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2008; 20:224– 228.
- WAGENER FA, Eggert A, Boerman OC, Oyen WJ, Verhofstad A, Abraham NG, Adema G, Van-Kooyk Y, De-Witte T, Figdor CG. Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is counteracted by heme oxygenase. *Blood*. 2001; 98:1802–1811.
- YULE TD, Roth MB, Dreier K, Johnson AF, Palmer-Densmore M, Simmons K, Fanton R. Canine parvovirus vaccine elicits protection from the inflammatory and clinical consequences of the disease. *Vaccine*. 1997; 15:720–729.