

MDR1 defekt

Srpen 19, 2019 Genetika, Neurologie, Pes

Jedná se o **genetické** onemocnění s mutací genu MDR1. Postižení jedinci jsou **více citliví k negativním účinkům některých léků**, což se projevuje nejčastěji **neurologickými příznaky**. Dříve bylo toto onemocnění označováno jako nesnášenlivost ivermektinu u kólií, později byly pozorovány případy i u jiných plemen a po podání i jiných léků. Projevům lze předcházet pokud danému psovi nebude podána pro něj nebezpečná látka.

Příčina

MDR1 (multi-drug resistance transporter) gen nebo také **ABCB1** gen kóduje **p-glykoprotein**, bílkovinu, která slouží jako transportér některých léků. Původně byl objeven v nádorových buňkách, kdy některé byly odolné vůči chemoterapii. Zjistilo se, že tyto buněčné linie obsahují právě p-glykoprotein, který pumpuje léky ven a ty přežívají. Až později se zjistilo, že je to důležitá součást hematoencefalické bariéry (bariéra krev-mozek), kde brání vniku potenciálně toxických látek do centrální nervové soustavy. Také zprostředkovává vylučování léků do moči a žluče. Mutace genu MDR1 sníží nebo zastaví tvorbu p-glykoproteinu, která vede k závažným potencionálně fatálním vedlejším účinkům některých léků. Nedostatek funkčního p-glykoproteinu v hematoencefalické bariéře nechrání mozkovou tkáň a dochází tak ke zvýšené expozici centrální nervové soustavy léky. Zvýšená systemická expozice léky je způsobena defektem v žlučovém a močovém vylučování léků. U psů se dvěma alelami (homozygotů) se netvoří žádný p-glykoprotein, u psů s jednou alelou (heterozygotů) se částečně tvoří. Stejný projev jako mutace může vzniknout interakcí několika léků. Některé běžně používané léky mohou potlačovat funkci p-glykoproteinu i s normální strukturou genu MDR1.

Plemena

Nejvíce postižené plemeno touto mutací je **kólie**, kde se udává až **75% výskyt** u čistokrevných kólií. U dlouhosrstých vipetů 65%, u australských honáckých psů je výskyt 50%, u šeltií zhruba 10%. Další plemena, u kterých byla zaznamenána mutace jsou border kolie, německý ovčák, bílý švýcarský ovčák, Elo, silken windhound, McNab nebo bobtail. Tato nemoc se nevyhýbá ani křížencům, nejčastěji výše vyjmenovaných plemen.

Léky a projevy

Léky přenášené p-glykoproteinem jsou některá **antiparazitika, antibiotika, chemoterapeutika, anestetika, antidiarika a antiemetika**.

Antiparazitika:

ivermektin, milbemycin, moxidectin, selamectin, doramectin, eprinomectin – při nízké dávce používané na prevenci srdeční červivosti je bezpečný i u homozygotů, při vyšších dávkách nebo častější aplikaci mohou být neurologické projevy, u heterozygotů nemusí být

emodepsid v kombinaci s praziquantelem – neurologické projevy u koček a homozygotních psů

abamectin – je pesticid pro vnitřní i vnější použití ze stejné skupiny jako ivermektin, byly pozorovány neurologické projevy u psů s mutací

Antibiotika:

doxycyklin, erythromycin – byly pozorovány neurologické příznaky u kólií, po vysazení antibiotik ustoupily

Anestetika:

acepromazin, butorfanol – u postižených jedinců běžné dávky způsobily delší a hlubší sedaci, je třeba snížit dávku o 30-50% u homozygotů, u heterozygotů postačí o 25%

Antiemetika:

ondansetron – způsobuje depresi CNS

Antidiaroeika:

loperamid – také deprese CNS, účinek se dá zrušit opioidními antagonisty (naloxon)

Chemoterapeutika:

doxorubicin, aktinomycin D, vinblastin, vinkristin, vinorelbin, paclitaxel, docetaxel – u psů s mutací se zvyšují negativní účinky léků, mohou ustoupit po snížení dávky o 25-50%

Léky, které sami o sobě inhibují funkci p-glykoproteinu:

ketokonazol a spinosad v kombinaci s ivermektinem, *vinblastin* v kombinaci s ketokonazolem

Prevence

Příznaky souvisí s mírou postižení (homozygot vs. heterozygot) a s podanou látkou. Často dochází k zvracení, třesu, křečím a poruchám vědomí. Byly zaznamenány i smrtelné případy. Řešením je **genetické vyšetření** u jedinců s podezřením na tuto mutaci nebo abnormální reakcí na některý z léků. Veterinární lékař pak může lék buď zcela vynechat nebo zredukovat dávku, aby nedošlo k nežádoucím účinkům. Dále je pak vhodné testovat chovné páry. Mutace má charakter autosomálně recesivní. U homozygotních jedinců se projeví přecitlivělost na léky, u heterozygotů se může také projevit, obě skupiny každopádně přenáší gen na další potomstvo.

Reference:

K. Mealey How should I treat dogs and cats with MDR1 mutation?
https://vcpl.vetmed.wsu.edu/docs/librariesprovider17/default-document-library/p-s_how-should-i-treat-dogs-cats-with-mdr1-mutation-may-2016.pdf?sfvrsn=4a75cb38_0

I. Gramer, R. Leidolf, B. Doring, S. Klintzsch, E.M. Kramer, E. Yalcin, E. Petzinger, J. Geyer. Breed distribution of the nt230(del4) MDR1 mutation in dogs. *Vet J.* 2011 Jul;189(1):67-71. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.06.012. Epub 2010 Jul 23.

Autor: MVDr. Andrea Mertová

Zdroj: www.veterinariportal.cz