

Defekt génu MDR1 (multidrug resistance gene)

Charakteristika: Ide o **dedičnú mutáciu** v géne MDR1 u psov (**dedičnosť autozomálne recesívna**), ktorá spôsobuje **citlivosť zvierat'a na určité látky** (často bežne používané vo veterinárnej medicíne). Tieto následne vedú (aj v nízkych terapeutických dávkach) vyvolať **až smrteľnú neurotoxickú reakciu**.

Zoznam predisponovaných plemien:

Kólia dlhosrstá (Collie rough),
Kólia krátkosrstá (Collie smooth),
Borderská kólia (Border Collie),
Šeltia (Shetland Sheepdog),
Austrálsky ovčiak (Australian Shepherd),
Wäller – kríženec Austrálsky ovčiak x Briard,
Dlhosrstý vipet (Silken Windsprite, Longhaired Whippet, Silken Windhound),
Biely švajčiarsky ovčiak (Berger Blanc Suisse),
Bobtail – Staroanglický ovčiarsky pes (Old English Sheepdog)

Význam vyšetrenia mutácie MDR1 génu pre chovateľov psov:

- **Zdravotný:** možnosť výskytu ťažkých neurotoxických reakcií pri riešení častých zdravotných problémov ako sú **svrab** a iné parazitózy, **kardiologické**, prípadne **onkologické** ochorenia
- **Chovateľský:** výber krycieho psa – snaha o elimináciu mutácie MDR1 z chovu (v západnej Európe dnes už bežná prax)

Epizootológia: Na Inštitúte pre farmakológiu a toxikológiu, Univerzity Justa Liebinga v Gießene, skupinou, pracujúcou na projekte “MDR1-defekt u kólií”, boli testované psy 30 rôznych plemien z 10 európskych krajín. Defekt v MDR1-géne bol nájdený u nasledujúcich plemien: kólia (dlhosrstá a krátkosrstá), šeltia, austrálsky ovčiak, wäller, bobtail a border kólia. Najväčší výskyt jedincov s genotypom MDR1-/- bol u kólií (33%), šeltií (5,7%), austrálskych ovčiakov (6,9%) a border kólií (0,3%).

Patogenéza: Produktom MDR1 génu je P-glykoproteín (P-gp). Je to membránový proteín, ktorý sa zúčastňuje **aktívneho transportu cudzorodých látok** z buniek (endotelu) do krvi. Tvorí tak dôležitú aktívnu súčasť hematoencefalickej bariéry. MDR1 transportérom je cudzorodá látka (napr. ivermectin) transportovaná cez bunkovú stenu naspäť do krvného obehu. Tým sa mozog chráni pred poškodením týmito látkami. Okrem toho má P-gp významnú úlohu aj v čreve, a pri vylučovaní liečiv pečeňou a obličkami. V prípade porušeného MDR1 génu (a teda narušenej produkcii P-gp) dochádza k zvýšeniu koncentrácie liečiva v tkanivách a k následnému preťaženiu organizmu.

Klinické príznaky: neurotoxická reakcia – nešpecifické, mierne až vážne neurologické príznaky (depresia, malátnosť, dyspnoe, zvracanie, zvýšená salivácia, mydriáza, ataxie, tremor až kŕče, kóma až smrť)

Genetika: Sekvenovaním bola zistená delécia 4 bázových párov v tomto géne. Tento defekt je označovaný na základe lokalizácie a typu mutácie ako nt230(del4) MDR1. Z dôvodu delécie 4 nukleotidov sa v sekvencii vytvorí stop kodón, čo vedie k zastaveniu syntézy proteínu. Výsledný proteín je tvorený len 10% sekvencie aminokyselín, zodpovedajúcich zdravej alele. Jedinec je postihnutý vtedy, ak takýto defekt zdedí ako z matkinej, tak z otcovej strany, je teda v homozygotnom stave. V prípade, že je heterozygot, teda ak aspoň od jedného rodiča zdedil nepoškodený gén (zdravú alelu, označovanú aj ako wild type), neprejaví sa sice precitlivosť, avšak tento jedinec môže poškodený gén preniesť na vlastné potomstvo.

Genotypy:

1) **MDR1 +/+ alebo N/N**

Jedinec má obidve alely zdravé. Tieto jedince disponujú neporušeným MDR1 transportným systémom. Pri podávaní liekov nie sú potrebné žiadne zvláštne opatrenia, nie sú však vylúčené neželané vedľajšie účinky spôsobené inými príčinami, napr. alergiou.

2) **MDR1 +/- alebo N/P**

Jedince, u ktorých bol dokázaný heterozygotný genotyp MDR1 +/- sú tzv. prenášači. Defektný gén môžu ďalej prenášať na svoje potomstvo. Neželané vedľajšie účinky sú nepravdepodobné, ale nie vylúčené.

3) **MDR1 -/- alebo P/P**

Obzvlášť veľmi opatrne je nutné postupovať v prípade, že jedinec má genotyp MDR1 -/-. V tomto prípade vo všetkých tkanivách chýba funkčný proteín P-gp, a teda funkčný MDR1 transportný systém. Liečba určitými liekmi môže spôsobiť značné problémy, v niektorých prípadoch môže mať až fatálne následky. Keď sa však o tomto genotype jedinca vie, pri liečbe sa dá vyvarovať použitiu určitých liekov, a psy môžu žiť normálny život bez obmedzení. Zvýšená náchylnosť týchto psov k vývinu chronických enteritíd, alebo k narušeniu uvoľňovania steroidných hormónov a ich distribúcie orgánom, nie je zatiaľ jednoznačne potvrdená.

Výberu liečiv psom s týmto genotypom je nevyhnutné venovať zvýšenú pozornosť. Výskum v tejto oblasti neustále pokračuje a zoznam rizikových látok sa rozširuje.

Rizikové sú hlavne niektoré:

- Antiparazitiká: **ivermectin** a jeho deriváty (napr. **doramectin**), **selamectin**, milbemycíny (skupina makrolidov, príbuzná avermektínom – napr. **milbemycin**, **moxidectin**)
- Cytostatiká: **doxorubicin**, **vinblastin**, **vincristin**
- Srdcové glykosidy: **digoxín**
- Sedatíva: **acepromazín**
- Opioidy: **butorfanol**, **loperamid** (napr. v antidiarhoiku Imodium) a ďalšie...

Potenciálne rizikové (podozrivé) sú tiež: **rifampicin**, **morfín**, antiarytmikum **chinidín**, antiemetikum **ondansetron** a cytostatiká **etoposid**, **mitoxantron**, **paclitaxel**...

Diagnostika: Genetický test spoľahlivo a rýchlo odhalí prípadný defekt v MDR1 géne. Na vyšetrenie je potrebná vzorka krvi odobratá do EDTA (0,2 ml – 1ml).