

MDR1-defekten

Hur det hela började

av Marie Baaz

I början av åttiotalet lanserades ett nytt preparat, där det verksamma ämnet kallas för ivermektin. Detta är ett antiparasitiskt preparat med mycket brett spektrum. Bland annat var det ett enkelt sätt att behandla skabb; några injektioner och hunden blev frisk! Det visade sig dock att inte alla hundar tålde preparatet, och framför allt raser där collie var involverade. Fenomenet med collies som var överkänsliga för ivermektiner, beskrevs första gången 1983. En del, men inte alla, fick allvarliga biverkningar av preparatet. Dessa biverkningar kunde vara allt från ökad salivering, rörelsestörningar såsom t ex vinglighet, blindhet, koma, påverkan på andning och död. Under åttio- och nittiotalet gjordes många undersökningar för att försöka fastställa varför just dessa raser var drabbade, men det var inte förrän i början av 2000-talet som man kom lösningen på spåret. Det visade sig att de hundar som inte tål ivermektin har en mutation i sitt DNA, i den lokus som kallas för MDR1.

Celldelning

En diploid cell (dvs en cell som innehåller två kromosomuppsättningar, en från varje förälder) genomgår S-fas då DNA fördubblas. Därefter genomförs mitos, celldelningen. När celldelningen är klar har två dotter-celler bildats.

DNA – vilket är en förkortning av deoxyribonuclei acid – är det kemiska ämne som är bärare av den ärftliga informationen (kallat genom) i kroppens celler. DNA i en cell är fördelad mellan ett antal kromosomer, som i de flesta fall finns i två upplagor, där ett exemplar kommer från modern och den andra från fadern. Hunden har 78 kromosomer, som är arrangerade i 39 par. Det finns ett undantag, och det är könskromosomerna; X-kromosomen och Y-kromosomen. De är sinsemellan helt olika och ansvarar för de sexuella skillnader som finns mellan könen. De vanliga kromosomerna, de som inte är könskromosomer, kallas autosomer

DNA är alltså den genetiska kod som beskriver hur en organisms proteiner ska byggas, och byggstenarna är aminosyror. När kroppens celler delas överförs all information i DNA-molekylerna till nästa generation celler, genom att DNA först dubbleras (replikeras) och därefter delas cellen. Kopian hamnar i dottercellen vid celldelningen. I könscellerna sker replikationen av DNA lite annorlunda; varje könscell får ena delen av paret från varje kromosom, dvs hos hund då 39 kromosomer. Den 39:e kromosomen är den som bestämmer könet; x- eller y-kromosom. Valpen får 39 kromosomer från mor och 39 från far, totalt 78 kromosomer.

Tittar man lite mer ingående på kromosomerna delas de in i olika segment, och det är detta vi i dagligt tal kallar för gener. Det är dessa bitar som utgör arvsanlagen. Varje gen uttrycker ett särskilt kännetecken, t ex ögonfärg, pälsfärg eller pälsstruktur.

Ett lokus är benämningen på en bestämd plats, såsom en viss gens läge i en kromosom. Lokus är för det mesta väldefinierade för varje art. Ögonfärg, t ex, har samma lokus på det kromosompar som kodar för ögonfärg, vare sig kromosomen kom från mor eller far. Det förekommer dock att funktionella gener kan finnas på ett helt annat ställe på kromosomen, eller till och med i en annan kromosom. Generna är inte placerade i de olika kromosomerna

enligt något systematiskt mönster. I allmänhet saknar gener som ligger nära varandra samband med varandra, utan kan ingå i helt obesläktade processer i cellen.

Mutationer, är bestående och ärftliga förändringar i cellens genetiska material. Orsaken till mutationer kan vara flera. De flesta mutationer är negativa och ger ingen större effekt i fråga om överlevnad eller ger några andra framgångsfaktorer. Mycket få mutationer är direkt fördelaktiga för avkommorna. Det är bara då en mutation sker i de celler som ger upphov till nya individer, i könscellerna, som mutationen sprids till nästa generation. Det är också detta som är en förutsättning för utvecklingen av en art (evolutionen).

En av grundpelarna i evolutionen är det naturliga urvalet. Det går i korthet ut på, att individer med egenskaper som gör att de är bäst anpassade till den aktuella miljön oftare överlever, och därmed kan sprida sina gener till nästkommande generation. En annan viktigt del är att individer av en art inte är helt lika. De har olika arvsanlag som ger dem olika egenskaper. I den moderna husdjursaveln har det naturliga urvalet delvis satts ur spel, då det är människan som väljer vilka egenskaper hos djuren hon vill föra vidare till nästa generation. Genom att använda sig av linjeavel eller inavel för att snabbt definiera vissa egenskaper, ökar också risken att få defekta avkommor. Detta beror på att varje individ får ett anlag för varje given egenskap från vardera av sina föräldrar, och om båda föräldrarna bär på samma defekta anlag ökar risken att detta överförs till avkomman. Som tidigare redan konstaterats, är flertalet genetiska mutationer skadliga för individen.

Vad betyder MDR-1?

MDR står för multi-drug resistance och är en bit DNA som innehåller koden till ett stort membranbundet protein kallat P-glycoprotein.

Hur fungerar P-glycoproteinet?

P-glycoprotein, eller P-gp, tillhör en familj av transportproteiner som kallas ATP-bindande cassette transportörer. Det är ett energiberöende membranbundet protein (dvs det finns i cellens vägg) som bland annat finns i celler i tarmen, levern, njuren och i de små blodkärlen, kapillärerna, i hjärnan. Dess funktion är att transportera ut en mängd olika typer av substanser (t ex läkemedel), som trängts in i cellen och tillbaka till cellens utsida. I hjärnan finns en särskild barriär, kallad blod-hjärn-barriären. Detta är egentligen ingen enskild struktur eller ett särskilt membran, utan beror på hur de små blodkärlen, kapillärerna, är organiserade i hjärnan. Blod-hjärn-barriären agerar som ett naturligt försvarssystem i hjärnan och centrala nervsystemet, och skyddar dessa från giftiga ämnen i blodet samtidigt som nödvändiga näringsämnen kan passera. Om blod-hjärn-barriären är defekt, som den blir om t ex inte P-glycoprotein fungerar, kan ämnen som ivermektin inte pumpas ut. De kan istället fortsätta passagen in till centrala nervsystemet och ger då upphov till olika tillstånd, som t ex kramper, koma eller rent av död.

Hur vet jag om min hund bär på MDR-1 defekten?

Arvsgång för MDR-1

Två fria föräldrar nedärver inte defekten:

Mor - Far	N (+)	N (+)
N (+)	NN (++)	NN (++)
N (+)	NN (++)	NN (++)

Om båda föräldrarna är anlagsbärare, blir avkommorna till 25 % genetiskt fria från mutationen, 50 % blir anlagsbärare och 25 % blir homozygot för mutationen:

Mor - Far	N (+)	M (-)
N (+)	NN (++)	NM (+-)
M (-)	NM (+-)	MM (--)

En fri förälder och en homozygot för mutationen ger endast anlagsbärare:

Mor - Far	M (-)	M (-)
N (+)	NM (+-)	NM (+-)
N (+)	NM (+-)	NM (+-)

Arvsgången för MDR-1 är autosomt recessivt. Autosomer, det är alla de gener som inte är könsbestämmande (vilka är X- eller Y-kromosomerna). Att något är recessivt innebär att anlaget är vikande, det underordnar sig, och krävs i dubbel upplaga för att kunna uttryckas. Hunden måste följaktligen få anlaget från vardera förälder för att kunna få egenskapen.

Man kan inte se på hunden om den har defekten. Det måste i så fall till ett särskilt test, ett genetiskt test. Man behöver genetiskt material från hunden, och det är i allmänhet ett blodprov eller ett svabbprov från munslemhinnan. Därefter utförs analysen, och man får resultat om hunden inte har anlaget (++; N/N), om hunden är anlagsbärare, dvs är heterozygot för anlaget (+/-; N/M), eller om hunden bara har, dvs är homozygot för, anlaget (-/-; M/M). N betyder här normal och M mutant. Vad innebär då detta?

Vad får MDR-1 mutationen för effekt?

Det är många olika läkemedel eller substanser som har rapporterats orsaka bekymmer hos collies eller de andra raser som har MDR-1 mutationen. Nedan följer en förteckning över dessa substanser med korta förklaringar. En del av dessa verksamma substanser finns registrerade som veterinärmedicinska läkemedel. Om så är fallet, är olika exempel angivna.

Läkemedel med dokumenterade biverkningar hos hundar med MDR-1 mutationen

Veterinärmedicinskt		
Verksam substans	läkemedel registrerat i Sverige	
<i>Ivermektin</i>	IVOMEC [®]	ivermektin kan användas för att förebygga infektion av hjärtmask, och tolereras då även av hundar med MDR-1 mutationen eftersom dosen är mycket låg. När det gäller högre doser, vilket blir aktuellt vid behandling av t ex skabb, får hundar som är homozygota för mutationen allvarliga biverkningar, och hundar som är heterozegota för mutationen kan få biverkningar.
<i>Selamektin</i> <i>Milbemycin</i> <i>Moxidektin</i>	STRONGHOLD INTERCEPTOR VET ADVOCATE [®]	Detta är antiparasitära läkemedel som är släktingar till ivermektin. De är dock säkra att använda till hundar homozygota för mutationen, om man håller sig till rekommenderad dos. Högre doser, och då menas som regel 10-20 gånger rekommenderad dos, har gett biverkningar hos hundar med mutationen.
<i>Loperamid</i>	Saknas	Loperamid används för att behandla diarré hos människa. Det ger neurologiska biverkningar hos hundar med mutationen, och ska därför undvikas
<i>Acepromazin</i>	PLEGICIL [®] VET	Acepromazin används som sedativa (dvs lugnande) eller som inledande medicinering vid sövning av djur. Hundar som har mutationen, tenderar att få djupare och längre sedering vid användning av acepromazin. Man bör minska dosen om man känner till att hunden bär på den muterade genen.
<i>Butorphanol</i>	TORBUGESIC [®] (i Sverige på licens)	Butorphanol är en opioid, smärtlindrande preparat som ofta används som inledande medicinering vid sövning eller

		smärtsamma ingrepp. Det kan också användas i kombination med andra sedativa för att potentiära dessa. Hundar som har mutationen, tenderar att bli djupare och förlängd sedering vid behandling. Man bör därmed minska dosen om man känner till att hunden bär på den muterade genen.
<i>Vincristin, vinblastin och doxorubicin</i>	Finns ej	Detta är cellgifter, alltså läkemedel som används vid cancerterapi. Det verkar som om hundar med mutationen är känsligare mot dessa läkemedel, så till vida att de lättare får de biverkningar läkemedlen normalt ger. Detta kan undvikas genom att ge lägre dos.

Läkemedel som man vet elimineras från hjärnan med hjälp av P-glukoprotein, men som ändå verkar vara väl tolererat av hundar med MDR-1 mutationen		
Veterinärmedicinskt		
Verksam substans	läkemedel registrerat i Sverige	
<i>Ciklosporin</i>	Finns ej	Ciklosporin är ett immunosuppressivum, dvs det används då man av någon anledning vill trycka ner immunförsvaret. Detta ämne pumpas aktivt ut av p-gp, men trots det finns det ingen dokumenterad ökad känslighet för läkemedlet hos hundar med mutationen jämfört med "normala" hundar.
<i>Digoxin</i>	Finns ej	Digoxin ökar hjärtats kontraktionskraft. Det transporteras av P-gp, men det finns ingen dokumenterad ökad känslighet för ämnet hos hundar som har mutationen jämfört med "normala" hundar

<i>Doxycyklin</i>	RONAXAN VET	Doxycyklin är ett tetracyklinderivat, ett antibiotika som bland annat används vid behandling av erlichios. Det transporteras av P-gp, men det finns ingen dokumenterad ökad känslighet för ämnet hos hundar som har mutationen jämfört med "normala" hundar
-------------------	-------------	---

Läkemedel som kanske elimineras från hjärnan med hjälp av P-glukoprotein, och verkar vara väl tolererat av hundar med MDR-1 mutationen		
Verksam substans	Veterinärmedicinskt läkemedel <i>finns inte</i> registrerat i Sverige	
<i>Morfin, buprenorfin, fentanyl</i>	Detta är opoider, kraftfullt smärtlindrande läkemedel. Man tror att P-gp transporterar dessa ämnen även hos hundar då så är fallet hos människor. Det finns dock ingen dokumentation eller några rapporter om ökad giftighet hos hundar med mutationen.	

Läkemedel som transporteras med hjälp av P-glukoprotein hos människor, men där man inte vet om så även är fallet hos hundar.		
Verksam substans	Veterinärmedicinskt läkemedel <i>finns inte</i> registrerat i Sverige	
<i>Etoposid, Mitoxantron, Paklitaxel</i>	Cellgifter	
<i>Ondansetron</i>	Medel för behandling av illamående och kräkningar utlösta av cellgiftsbehandling, strålbehandling eller i samband med operation.	
<i>Rifampicin</i>	Antibiotika mot turberkulos	

Bör jag testa min hund?

Det finns inget laboratorium i Sverige som utför denna analys. I Tyskland har det blivit ganska vanligt att testa sina collies. Genom att göra det, har man konstaterat att mutationen är relativt utbredd. Har det då någon praktisk betydelse att jag vet om min hund bär på mutationen?

Enligt redovisningen ovan finns det egentligen bara två preparat som man definitivt ska undvika om hunden bär på mutationen, och det är ivermektin och loperamid. Det har varit allmänt känt bland veterinärer under många år, att man inte ska använda ivermektinpreparat till collies. Det finns idag andra läkemedel, som är säkra även för hundar som är homozygota för mutationen, mot de åkommor man förr använde ivermektiner. Loperamid används inte alls eller mycket lite inom veterinärmedicinen. Därtill finns det en del preparat man ska använda med viss försiktighet, om hunden bär på mutationen. Ingen av dessa preparat ger som regel biverkningar med allvarliga eller dödlig utgång, och en del har dessutom antidot. Det finns således egentligen ingen anledning till att testa din hund.

Vågar jag köpa en valp från otestade föräldrar? Ja!

Uppfödaren jag planerar att köpa valp ifrån har inte testat avelsdjuren – är han/hon verkligen en seriös och ansvarstagande uppfödare då? Det finns bra mycket annat en uppfödare måste ta hänsyn till, och huruvida avelshundarna är testade för MDR-1 defekten eller ej har i dagsläget inte någon betydelse för avelsurvalet. Det finns andra faktorer som är viktigare att ta hänsyn till.

Det finns inget som hindrar att du genomför ett test avseende MDR-1 på din hund. Svenska colliklubben rekommenderar inte, eller har som krav, att avelsdjuren ska testas för att avgöra om de har mutationen i MDR-1.

*Enligt uppdrag,
Marie Baaz,
SCK:s Avels- och uppfödarkommitté*

Information till denna artikel är sammanställningar och översättningar av information från olika tyska och engelska sidor i ämnet på Internet, samt Wikipedia.