

**Prevalence of ABCB1/MDR1
gene mutation in certain
Hungarian canine
population**

O. Palócz^{1*}

K. Benedekné Major²

B. Csigó¹

Gy. Csikó¹

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék
H-1078 Budapest, István u. 2.

2. Kedvencek Állatklinika Kft.
H-2360 Gyál, Szent István u. 5.

*e-mail: palocz.orsolya@univet.hu

Az ABCB1/MDR1 génmutáció elterjedtsége bizonyos magyarországi kutyaállományokban

**Palócz Orsolya^{1*}, Benedekné Major Katalin², Csigó Brigitta¹,
Csikó György¹**

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők vizsgálatának célja az volt, hogy meghatározzák az ABCB1-gén rendellenességének magyarországi elterjedtségét bizonyos prediszponált kutya fajtákban, mint például a skótjuhász, a shetlandi juhász, az ausztrál juhász és a németjuhász. A 4 bázispárt érintő génmutáció nyomán nem képződik fehérje, aminek következtében számos, általában alkalmazott gyógyszer (például: ivermektin, loperamid, acepromazin) beadása idegrendszeri mérgezéshez vezet az érintett egyedekben. Ehhez nyolcvanhat egyedtől gyűjtöttek vérmintát, amelyekből genomi DNS-t izoláltak. Az ABCB1-mutációt módosított allél-specifikus PCR-módszerrel mutatták ki. A vizsgált egyedek közül négy homozigóta mutánsnak és öt heterozigótának bizonyult az ABCB1-allélra. A rendellenes allél skótjuhász, shetlandi juhász és ausztrál juhászkutyákban volt jelen. A vizsgált németjuhász és border collie kutyák egyike sem hordozta az ABCB1-mutációt.

SUMMARY

Background: P-glycoprotein is a multidrug resistance (MDR) transporter, a member of the ATP binding cassette (ABC) family and is highly expressed in capillary endothelial cells in the brain. Its physiological function is to protect the body from potentially toxic compounds. In certain dog breeds a 4-bp deletion mutation of P-glycoprotein encoding ABCB1 (MDR1) gene is frequently occurring. In result of the shift in the reading frame non-functional protein forms which leads to neurological toxicity in the affected individuals after exposure to commonly used pharmaceuticals, such as ivermectin, loperamide, cyclosporine, digoxin, acepromazine and butorphanol. The spread of mutation may constantly increase due to large scale inbreeding of purebred dogs.

Objectives: The aim of our study is to evaluate the prevalence of ABCB1 gene defect in Hungarian population of the relevant dog breeds, e.g. collie, Shetland sheepdog, Australian shepherd, border collie and German shepherd.

Materials and Methods: Blood samples were collected from eighty-six client-owned dogs; the owners gave signed, informed consent for study enrolment. Genomic DNA was purified via spin column based method from all samples. ABCB1 mutation was determined by modified allele specific detection method via real-time PCR analysis.

Results and Discussion: Four of the investigated individuals were homozygous, five of them were heterozygous for the mutant ABCB1 allele. The mutant allele was present in collie, Shetland sheepdog, Australian shepherd dogs and none of the investigated border collies and German shepherd dogs were carrying the ABCB1 mutation.

Our future plan is to involve other dog breeds to further screening. In possession of this information the veterinary drug therapy in affected dogs would be considerably risk-free. It is highly important to obtain this information regarding to different dog populations, because exclusion of the dogs carrying the nt230(del4) from breeding can significantly minimize the spread of ABCB1 gene deficiency.

A „multidrog rezisztencia” (multidrug resistance) fehérjék az ABC-transzporterek (ATP-binding cassette transporter) családjába tartozó, membránhoz kötött fehérjék, amelyek a prokariótáktól az emlősökig valamennyi fajban jelen vannak. Az ABC-szállítófehérjék jellemzően transzmembrán doménből és a citoplazmába nyúló ATP-kötő doménből épülnek fel (18). Minden működő ABC-transzporter két transzmembrán doménből és két ABC-egységből áll. Amennyiben ezt a négy elemet egy polipeptidlánc tartalmazza, úgy „teljes szállítóról” (ABCB1/P-glikoprotein/MDR1 fehérjék), amennyiben a transzportfehérje csak egy ABC-részből és egy transzmembrán régióból áll (ABCG-család tagjai), „fél szállítóról” beszélünk. Az ABC-szállítófehérjecsalád elsőként felfedezett tagja a P-glikoprotein (11), amely nagy jelentőséggel bír a daganatok gyógyszer-rezisztenciájának kialakulásában, ezért napjainkban is a legjobban kutatott transzportermolekula (10).

A P-glikoprotein egy efflux-fehérje, amely valamennyi élettani határon megtalálható

A P-glikoprotein egy efflux-fehérje, amely főként a szervezet hámsejtjeinek apikális membránjában helyezkedik el, szubsztrátjait a sejtek citoplazmájából az apikális membránon keresztül a sejtközötti térbe pumpálja. Valamennyi élettani határon megtalálhatóak, úgymint a májsejtek kanalikuláris (apikális), a vékony- és vastagbélhám apikális, a vese proximális tubulusainak lumenális (apikális) membránjában, valamint a vér-agy és a vér-here gát kapillárisendothel-sejtjeinek membránjában, ill. a placenta syncytiotrophoblast-sejtjeinek apikális membránjában (19).

A fehérje hiánya számos gyógyszer iránt fokozza az érzékenységet, mérgezéseket okozva

A P-glikoproteinek szubsztrátjainak meghatározásához számos *in vitro* és *in vivo* kísérleti modellt alakítottak ki. SCHINKEL és mtsai 1994-ben inzerációs mutációval létrehoztak egy genetikailag módosított MDR1a (-/-) „knockout” egereket, amely külseje, halálozási aránya, továbbá élettani, anatómiai és szövettani tulajdonságai alapján nem különböztek a vad típusú MDR1a (+/+) egyedektől. Egy szerencsés véletlennek köszönhetően derült ki, hogy az MDR1a (-/-) egyedek rendkívül érzékenyek az ivermektinre. Atkafertőzés miatt az egereket hígított ivermektin-oldattal permetezték le, amelynek következtében az MDR1a (-/-) egyedek egy része petyhüdt bénulásos tünetet mutatva elpusztult. Az ivermektin koncentrációja az agyszövetben 87-szerese volt az MDR1-knockout egerekben a vad típusú egyedekhez képest (20). Korábban is ismert volt az ivermektin-túlérzékenység skótzuhász kutyában, amely során a gyógyszer felhalmozódik az agyszövetben, és már a normál egyedekre ártalmatlan 0,4 mg/ttkg adagban is elhullást okoz. Párhuzamot vonva MDR1a (-/-) genotípusú egerekben megfigyelt ivermektin-toxicitással, a skótzuhász kutyában is hasonló MDR1-típusú P-glikoproteinhiányt feltételeztek. A genetikai hibát kutyában először 2001-ben MEALEY és mtsai írták le. Kiderült, hogy az MDR1/ABCB1 génben egy négy bázispár hosszú deléció (nt230(del4)) okozza a P-glikoprotein hiányát. Az olvasási keret eltolódása következtében a 91-es helyen aminosav helyett egy korai stopkodon olvasódik le, így egy jelentősen rövidebb, működésképtelen fehérje képződik (14).

Számos kutyafajta esetében az MDR-1-gén örökletes rendellenessége a populáció nagy részét érintheti

Az örökletes ABCB1- vagy MDR-1-gén rendellenességét számos állatfajban és az emberekben is kimutatták, azonban egyes kutyafajták esetében nagyon gyakran fordul elő. Ilyen fajták a collie (skótzuhász) mellett a border collie, szakállas collie, keleti agár, hosszúszőrű whippet, óngol pásztorkutya, McNab, valamint az angol, shetlandi, svájci fehér, német és ausztrál juhászkutya, továbbá ezek keverékei. Irodalmi adatok alapján egyes populációk érintettsége akár az 55–60%-ot is elérheti (8). Az említett érzékeny fajták egyedei továbbá azok keverékei is az állatgyógyászatban egyébként biztonságosan alkalmazott gyógyszerek beadását követően gyorsan kialakuló, súlyos mérgezési tüneteket mutatnak (ataxia, bágyadtság, idegrendszeri görcsök). Az érintett egyedek a tüneti kezelés ellenére is gyakran elpusztulnak. Ilyen, az állatorvoslásban viszonylag széles körben használt gyógyszerek pl. az ivermektin, a loperamid, a doxorubicin,

A „multidrog rezisztencia” fehérjék prokariótáktól az emlősökig valamennyi fajban jelen vannak

Közülük elsőként a P-glikoproteint azonosították

A P-glikoprotein hiánya miatt bizonyos gyógyszerek toxikus mennyiségben felhalmozódnak az agyvelő szövetében

A szerzők a mutáció elterjedtségét vizsgálták collie, shetlandi juhász, border collie, ausztrál juhász, németjuhász kutyák hazai állományában

PCR-vizsgálattal keresték az ABCB1-gén deléciós mutációját kutyák vérmintáiban

a ciklosporin, a digoxin, az acepromazin és a butorphanol. De hasonló módon mérgezővé válhatnak további szerek is, mint pl. az eritromicin, dexametazon, aldosteron, abamektin, ondansetron, a domperidon, a paclitaxel, a rifampicin és a morphin terápiában szokásos adagjai is.

A felsorolt gyógyszerek és számos egyéb, a vér-agy gáton átjutó toxikus anyag a P-glikoprotein segítségével ki tud választódni, így nem halmozódik föl az agyszövetben. Azonban, az ABCB1-gén mutációja esetén a P-glikoprotein nem képes termelődni, amelynek következtében a toxikus szerek az agyszövetben felhalmozódva mérgezést idéznek elő.

Az ABCB1-rendellenesség feltételezett öröklődésmenete autoszomális recesszív (6), azonban néhány forrás leírja, hogy a heterozigóta egyedek is fokozott érzékenységet mutathatnak bizonyos P-glikoprotein szubsztátókkal szemben (3), ebben az esetben intermedier (inkomplett domináns) öröklődésről beszélünk. Továbbá, az ABCB1-mutáció elterjedtsége bizonyos kutyafajták állományában olyan mértékű, hogy azt az autoszomális recesszív öröklésment nem képes megmagyarázni, azonban az öröklődés menetére irányuló kutatások eddig nem jelentek meg a szakirodalomban.

Jelen kutatás célja, hogy felmérjük az ABCB1-mutáció elterjedtségét az érintett kutyafajták: collie, shetlandi juhász, border collie, ausztrál juhász, németjuhász kutyák hazai állományában, valamint, hogy elérhetővé tegyük ennek a rendellenességnek a szűrését Magyarországon belül.

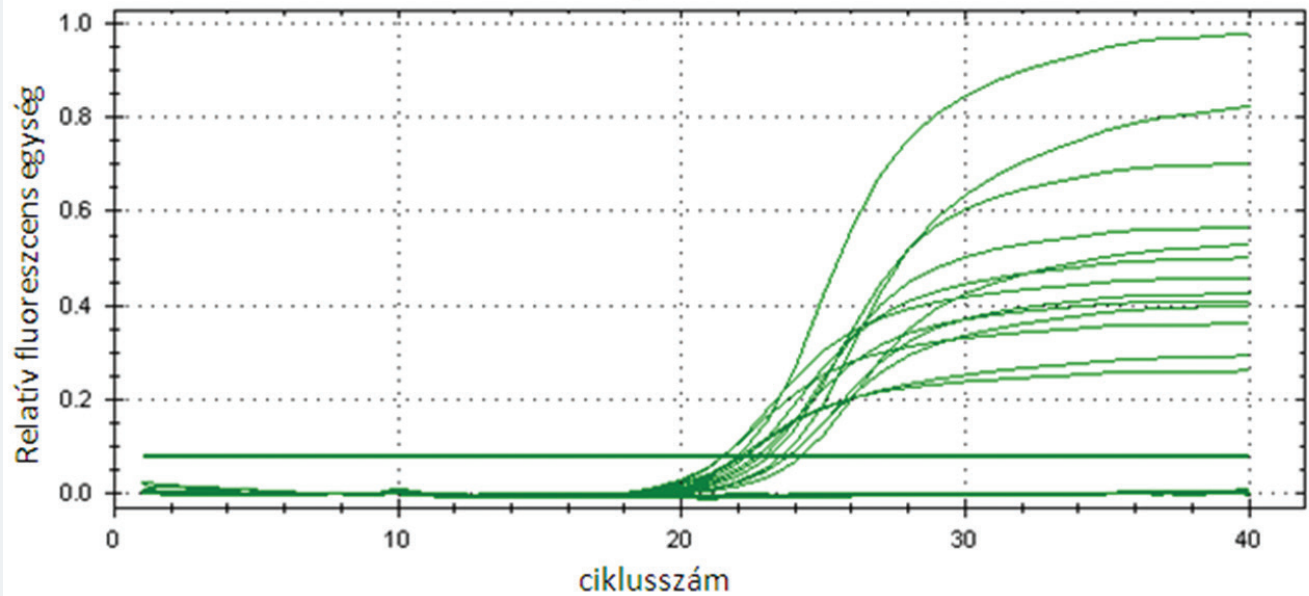
ANYAG ÉS MÓDSZER

MINTAGYŰJTÉS

A mintagyűjtéshez különböző kutyatenyésző, ill. egyéb kutyás szövetségekkel, kutyaképző központokkal valamint állatorvosi rendelőkkel vettük fel a kapcsolatot. Az ország számos tájáról gyűjtöttünk mintákat, hogy a vizsgálatunk megfelelően reprezentálja a rendellenesség magyarországi elterjedését. A véradás önkéntes alapon történt, miután tájékoztattuk a tulajdonosokat a vizsgálatunk céljáról. Valamennyi vizsgálatba vont egyed tulajdonosa beleegyező nyilatkozat aláírásával engedélyezte, hogy kutyájának mintáját kutatási céllal felhasználjuk. Az állatok adatait felvettük, és mintájukat egyedi azonosítóval láttuk el. A DNS-izoláláshoz egyedenként 0,5 ml vérmintát vettünk K-EDTA vérvételi csőbe. A mintákat további felhasználásig $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk.

ALLÉLSPECIFIKUS POLIMERÁZ LÁNCREAKCIÓ

A vérmintákból történő DNS-izolálást a Quick-DNA™ DNS izoláló kit (Zymo Research Corporation, Irvine, USA) segítségével végeztük a gyártó utasításainak megfelelően. Minden egyes minta esetén 200 μl vérből indultunk ki. A kinyert DNS koncentrációját a NanoDrop ND-1000 Spektrofotométerrel (Thermo Scientific, Wilmington, USA) határoztuk meg. A minták átlagos DNS-hozama $103 \pm 23\text{ ng}/\mu\text{l}$ volt. Valamennyi DNS-mintát DNS-elúciós pufferben (Zymo Research Corporation, Irvine, USA) 2 $\text{ng}/\mu\text{l}$ koncentrációra hígítottunk. Az ABCB1-rendellenesség vizsgálatát BAARS és mtsainak diagnosztikai módszere alapján módosítottuk (2). A PCR-vizsgálatot MiniOpticon készüléken (Bio-Rad, Hercules, USA), Firepol qPCR supermixszel (Solis Biodyne, Tartu, Észtország), az alábbi primerek felhasználásával végeztük: forward vad típusú (Wt): 5'-TTGGAAACATGACAGATAGC-3', forward deléciós mutáns (Del): 5'-CGTTTTTGGAAACATGACAGC-3' és reverz 5'-AACTTCCTGGGATCTTTCTG-3'. Minden minta esetén két qPCR-reakciót futtattunk külön a vad típusú és külön a deléciós mutáns allélra specifikus primerpárokkal. A reakció hőprofilja a következő volt: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 12 perc inkubációt követően 30 ciklus: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 s, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 s, $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 40 s.



ÁBRA. A vad típusú és a mutáns ABCB1-allél amplifikációs görbéi, 40 ciklust követően (CFX manager™ szoftver)
A fluoreszcens jel a mutáns, ill. a vad típusú allél jelenlétekor a megfelelő primer alkalmazásával adódott. Amennyiben a mintában nem volt jelen az adott primerrel egyező DNS szakasz, úgy termék és ezáltal fluoreszcens jel sem képződött

FIGURE. Amplification curve of wild type and mutant ABCB1 allele, following 40 cycles (CFX manager™ software)
Fluorescent signal formed with the corresponding primer in the presence of either the mutant or the wild type allele. PCR product and fluorescent signal were not generated if the corresponding DNA fragment was not present in the sample

TÁBLÁZAT. Az ABCB1 gén mutációjának eloszlása a vizsgált 86 egyed esetében

TABLE. Distribution of ABCB1 gene mutation in the 86 investigated individuals

Fajta (Breed)	ABCB1 (Wt/Wt)	ABCB1 (Wt/Del)	ABCB1 (Del/Del)	n
skótjuhász (collie)	2	0	1	3
shetlandi juhász (Shetland shepherd)	0	2	1	3
ausztrál juhász (Australian shepherd)	1	3	2	6
németjuhász (German shepherd)	54	0	0	54
németjuhász keverék (German shepherd mix)	2	0	0	2
border collie	16	0	0	16
hosszúszőrű whippet (longhaired whippet)	1	0	0	1
drótszőrű foxterrier (wire fox terrier)	1	0	0	1

ABCB1 – ATP-kötő transzporter B1 típus, Wt – vad típus, Del – deléciós mutáns

ABCB1 – ATP-binding cassette transporter B1 type, Wt – wild type, Del – deletion mutant

EREDMÉNYEK

A vizsgálatba vont németjuhász és border collie fajtájú egyedek egyike sem hordozta a mutációt

A genetikai tesztet real-time PCR-módszerrel végeztük el, így az expressziós görbék megjelenéséből látható, hogy a vizsgált minta a normál, a deléciós mutáns, vagy mindkét allélt tartalmazza-e. Az *ábrán* az ABCB1 vad típusú (Wt) és a mutáns allélok (Del) amplifikációs görbéje látható, a fluoreszcens jel kizárólag az egyező DNS-szakasz jelenlétekor jelenik meg. Amennyiben a gén homozigóta vad típusú, úgy csak a vad típusú primer jelenlétében kapunk fluoreszcens jelet, amennyiben a vizsgált gén homozigóta mutáns, a deléciós mutáns primer jelenlétében kapunk fluoreszcens jelet, amennyiben heterozigóta az ABCB1-gén, akkor mindkét primer esetében megjelenik a fluoreszcens jel.

A genetikai vizsgálat eredményeit a *táblázat* mutatja be. A vizsgálatba vont németjuhász és border collie fajtájú egyedek egyike sem hordozta az ABCB1-gén deléciós mutációját.

MEGVITATÁS

Az ABCB1-gén mutációjának meghatározására számos módszert írtak már le. Ezek közül a legtöbb módszer a PCR-reakciót követően gélelektroforézis-vizsgálatot igényel (1, 2), mint például az amplifikált fragmentumhossz polimorfizmus (AFLP) (7, 12, 17). Az egyetlen szakirodalomban elérhető módszer, amely nem követel idő- és munkaigényes PCR utáni feldolgozást, a KLINTZSCH és mtsai által kidolgozott TaqMan 5'-nukleáz próba alapú allél-elkülönítés, amelyhez több fluorofór egyidejű kimutatására alkalmas készülékre, ill. fluoreszcensen jelölt TaqMan-próbákra van szükség (13). Tanulmányunk megkezdése előtt egyszerű, a lehetőségek szerint gyorsan, pontosan és költséghatékonyan kivitelezhető módszert kerestünk. A felállított kritériumok alapján az elérhető módszerek közül BAARS és mtsainak allélspecifikus PCR-módszerét választottuk, amelyet azonban számos ponton módosítottunk (2). Az eredeti módszerben alkalmazott PCR hőprofilja rendkívül hosszú primertapadási és lánchosszabbítási időt tartalmazott, amelyeket egynegyedére, ill. közel felére csökkentettünk, a végső lánchosszabbítás lépését pedig elhagytuk. A reakció során „hot start” DNS-polimerázt alkalmaztunk a nem-specifikus melléktermékek képződésének elkerülésére. Minden minta esetén két reakciót futtattunk, a két különböző allélnak megfelelő primerpárral, valós idejű PCR-készülékkel, így a reakció végén közvetlenül megkaptuk a leolvasott fluoreszcens jelből az egyes minták eredményét.

A rendellenes ABCB1-allélt skótjuhász, shetlandi juhász és ausztrál juhászkutyákban mutatták ki

Vizsgálataink során a rendellenes ABCB1-allélt skótjuhász, shetlandi juhász és ausztrál juhászkutyákban mutattuk ki. A skótjuhász napjainkban nem tartozik a népszerű kutyafajták közé, jelenleg Magyarországon kevesen tartják kedvenként, emiatt a mintagyűjtés során csak ritkán találoztunk ezzel a fajtával. Mivel a fajta gyógyszerérzékenysége köztudott a kutyatenyésztéssel, kutyakiállítással foglalkozó szakemberek számára, így a skótjuhász egyedeket automatikusan szűrik az ABCB1-rendellenességre. Ugyanez igaz ez a shetlandi juhászkutya fajtára is. A Slovgen s.r.o diagnosztikai laboratórium adatbázisa alapján közzétett magyarországi állományok – skótjuhász (98 egyed) és shetlandi juhász (36 egyed) – ABCB1-szűrővizsgálatának eredményét (5) kiegészítve az általunk kapott eredményekkel azt mondhatjuk, hogy Magyarországon a skótjuhásokban az ABCB1-mutáns allél 61%-os allélgyakorisággal, míg a shetlandi juhásokban 36%-os allélgyakorisággal fordul elő. Ez az arány összhangban áll más európai országokban tapasztalt előfordulási gyakoriságokkal (4, 6). Az Egyesült Államokban a collie fajtában hasonló az arány, míg a sheltie kutyák közül negyed annyi egyedben van jelen az ABCB1-deléciós allél (16).

A border collie fajtájú egyedekben rendkívül kis (1%) allélgyakorisággal mutatták ki az ABCB1-gén rendellenességet nagyszámú egyed genotípusának meghatározásakor (9), az általunk vizsgált border collie fajtájú egyedekben nem volt jelen az ABCB1-mutáció.

Nagyon fontos az érintett kutyafajták tenyésztésbe vétele előtti genetikai szűrése

Vizsgálatainkat a németjuhász fajtába tartozó egyedekre összpontosítottuk, mivel Magyarországon igen népszerű kutyafajta, mind kedvencállatként, mind munkakutyaként való tartása elterjedt. A szakirodalomban a predisponált kutyafajták között említik, mivel egy az Egyesült Államokban készült tanulmány szerint a németjuhász fajtában 7%-os allélgyakorisággal van jelen az ABCB1-mutáció (15). Az általunk vizsgált 54 németjuhász fajtájú, ill. két németjuhász keverék egyed egyike sem hordozta az ABCB1-deléció allélit. Mivel a mintákat az ország számos különböző tájáról gyűjtöttük, elmondható, hogy a Magyarországra hozott németjuhász-vérvonalak vizsgált állományai mentesek lehetnek ettől a mutációtól, így a hazai eredetű németjuhász kutyák elővizsgálata nem feltétlenül szükséges. Azonban a külföldről, különösen a tengerentúlról behozott egyedeket érdemes előszűrni az ABCB1-rendellenességre, főként, ha az állatokat tenyésztésbe szeretnék vonni.

A továbbiakban egyéb kutyafajtákat szeretnénk bevonni a szűrővizsgálatba. Ennek az információnak a birtokában, az érintett kutyák állatorvosi gyógyszeres kezelésének kockázata kisebb lenne. Rendkívül fontosnak tartjuk, hogy minél több kutya esetében rendelkezünk ezzel az információval, mivel ezen egyedek kizárása a tenyésztésből jelentősen csökkentheti az ABCB1-rendellenesség terjedését.

IRODALOM

- ASAWAKARN, S. – RUANGCHAIPRAKARN, V. et al.: Determination of Multidrug Resistance (MDR1) Gene and Its Mutations in Dogs by Using Polymerase Chain Reaction. *Thai. J. Vet. Med.*, 2012. 42. 37–42.
- BAARS, C. – LEEB, T. et al.: Allele-specific polymerase chain reaction diagnostic test for the functional MDR1 polymorphism in dogs. *Vet. J.*, 2008. 177. 394–397.
- DOWLING, P.: Pharmacogenetics: It's not just about ivermectin in collies. *The Can. Vet. J.*, 2006. 47. 1165–1168.
- ERKENS, T. – DAMINET, S. et al.: Presence of the ABCB1 (MDR1) deletion mutation causing ivermectin hypersensitivity in certain dog breeds in Belgium. *Vlaams Diergen. Tijds.*, 2009. 78. 256–260.
- FIRDOVA, Z. – TURNOVA, E. et al.: The prevalence of ABCB1:c.227_230delATAG mutation in affected dog breeds from European countries. *Res. Vet. Sci.*, 2016. 106. 89–92.
- GEYER, J. – DORING, B. et al.: Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2005. 28. 545–551.
- GEYER, J. – DORING, B. et al.: Development of a PCR-based diagnostic test detecting a nt230(del4) MDR1 mutation in dogs: verification in a moxidectin-sensitive Australian Shepherd. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2005. 28. 95–99.
- GEYER, J. – JANKO, C.: Treatment of MDR1 mutant dogs with macrocyclic lactones. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2012. 13. 969–986.
- GRAMER, I. – LEIDOLF, R., et al.: Breed distribution of the nt230(del4) MDR1 mutation in dogs. *Vet. J.*, 2011. 189. 67–71.
- JONES, P. M. – GEORGE, A. M.: The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2004. 61. 682–699.
- JULIANO, R. L. – LING, V.: A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembrane.*, 1976. 455. 152–162.
- KAWABATA, A. – MOMOI, Y. et al.: Canine mdr1 gene mutation in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 2005. 67. 1103–1107.
- KLINTZSCH, S. – MEERKAMP, K. et al.: Detection of the nt230[del4] MDR1 mutation in dogs by a fluorogenic 5' nuclease TaqMan allelic discrimination method. *Vet. J.*, 2010. 185. 272–277.
- MEALEY, K. L. – BENTJEN, S. A. et al.: Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the mdr1 gene. *Pharmacogenetics*, 2001. 11. 727–733.
- MEALEY, K. L. – MEURS, K. M.: Breed distribution of the ABCB1-1Delta (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2008. 233. 921–924.
- NEFF, M. W. – ROBERTSON, K. R. et al.: Breed distribution and history of canine mdr1-1 Delta, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004. 101. 11725–11730.
- ROULET, A. – PUEL, O. et al.: MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur. J. Pharmacol.*, 2003. 460. 85–91.
- SARKADI, B. – HOMOLYA, L. et al.: Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: Participation in a chemoimmunity defense system. *Physiol. Rev.*, 2006. 86. 1179–1236.
- SCHINKEL, A. H. – JONKER, J. W.: Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2003. 55. 3–29.
- SCHINKEL, A. H. – SMIT, J. J. et al.: Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*, 1994. 77. 491–502.

Közlésre érke.: 2017. okt. 4.