

Mutazione del gene MDR1 (Multi-Drug Resistance Gene) e tossicità da farmaci: quando andrebbe fatto il test genetico?

Di Luigi Venco, Med. Vet. Dipl EVPC, consulente del Laboratorio LaVallonea

L'attività di molti farmaci dipende dalla loro capacità di attraversare le barriere per raggiungere il loro bersaglio. Alcuni farmaci sono in grado di farlo mediante diffusione passiva attraverso le membrane plasmatiche, altri necessitano invece di meccanismi di trasporto specifici. Una volta all'interno del tessuto e delle cellule bersaglio, il farmaco viene poi eliminato attraverso meccanismi di efflusso attivi. La proteina MDR1, nota anche come glicoproteina P1 è una proteina di membrana che funziona da pompa di efflusso ed è responsabile dell'escrezione biliare e renale di molte sostanze tossiche e farmaci di uso comune anche in medicina veterinaria (per es. antibiotici, chemioterapici, ecc.). Questa glicoproteina funziona come pompa unidirezionale muovendo i composti da eliminare dal citoplasma allo spazio extracellulare o in un compartimento intracellulare specifico (es. reticolo endoplasmatico, mitocondri e perossisomi).

In cani di razza collie (pastori scozzesi) è stata identificata una mutazione consistente in una delezione di 4 paia di basi a carico del gene MDR1, ed è stata associata ad un fenotipo sensibile all'ivermectina. Nei cani con genotipo omozigote per la mutazione MDR1 la funzionalità della glicoproteina è alterata; ciò comporta un incremento della sensibilità di questi soggetti a farmaci quali ivermectina, doramectina, moxidectina, milbemicina ossima, vincristina, digossina e loperamide. Esistono anche farmaci sospettati di provocare tossicità legata all'alterazione genetica MDR1: ciclosporina, acepromazina e butorfanolo. Per alcuni di questi farmaci, nei cani con la mutazione per il gene MDR1 la penetrazione a livello encefalico è aumentata, e gli animali possono andare incontro a neurotossicosi anche quando i medicinali siano somministrati ai normali dosaggi terapeutici.

La mutazione del gene MDR1 è particolarmente frequente nei collie e negli Australian Sheperd dog (cane da pastore australiano), ma è stata segnalata in numerose altre razze. Trattandosi di un carattere autosomico recessivo, si manifesta nei cani omozigoti. Il test per tale mutazione, eseguibile su un normale campione di sangue intero, è pertanto consigliabile ogni qual volta si debba somministrare una terapia a base di lattoni macrociclici (es. Ivermectina e simili), butorfanolo, chemioterapici, ecc al fine di evitare possibili effetti tossici.

Come detto, a parte i pastori scozzesi, anche altre razze sono coinvolte frequentemente da questa mutazione, tra cui ad esempio: Australian Shepherd Mini, Shetland Sheepdog, English Shepherd, Pastore Tedesco, Bob Tail.

Farmaci che possono con certezza creare problemi in cani con mutazione MDR1

Lattoni macrociclici (Ivermectina, Selamectina, Moxidectina, Milbemicina). Tutti questi farmaci possono essere tossici nei cani con mutazione MDR1. Sono tutti utilizzati in varie formulazioni per la prevenzione della filariosi cardiopolmonare. Nelle formulazioni in vendita per il cane il dosaggio utilizzato deve essere per legge almeno 12 volte inferiore a quello potenzialmente tossico nei cani con mutazione MDR1. Quindi **tutti** i farmaci in commercio per la prevenzione della Filariosi cardiopolmonare possono essere utilizzati ai dosaggi consigliati con tranquillità e sicurezza.

Questa famiglia di farmaci è utilizzata in formulazione destinate ad altre specie come bovini e suini (IVOMEK, CYDECTIN) che ne contengono elevate concentrazioni. L'uso di queste formulazioni oltre che estremamente pericoloso nei cani MDR1 è illegale e come tale dovrebbe essere denunciato

L'uso di ivermectina per la profilassi della filariosi cardiopolmonare al dosaggio di 6 microgrammi/Kg è assolutamente sicuro. Dosaggi molto più alti (usati per la terapia della Demodicosi: 300-600 microgrammi/Kg) sono tossici nei cani omozigoti MDR1 (MDR1 mutante/mutante) e possono esserlo negli eterozigoti (MDR1 mutante/normale).

Selamectina, Milbemicina, Moxidectina. Appartengono alla stessa famiglia di farmaci dell'ivermectina (Lattoni macrociclici). Valgono le **STESSE** considerazioni. **Ai dosaggi consigliati nei prodotti in commercio per il cane (non per altre specie) sono TUTTI assolutamente sicuri.**

Loperamide - Tossico a dosaggi terapeutici. Da evitare nei cani con mutazione MDR1

Acepromazina- E' necessario utilizzare dosaggi ridotti o evitare il suo uso nei cani omozigoti MDR1 (mutante/mutante) ed eterozigoti MDR1 (mutante/normale).

Butorfanolo - E' necessario utilizzare dosaggi ridotti o evitare il suo uso nei cani omozigoti MDR1 (mutante/mutante) ad eterozigoti MDR1 (mutante/normale) con 25 % di riduzione negli eterozigoti, 50% negli omozigoti).

Agenti chemioterapici (Vincristina, Vinblastina, Doxorubicina, Paclitaxel)- E' necessario utilizzare dosaggi ridotti nei cani omozigoti MDR1 (mutante/mutante: riduzione almeno del 50%) ed eterozigoti MDR1 (mutante/normale: riduzione 25%) per evitare **TOSSICITA' SEVERA**. Da somministrare in ogni caso, anche a dosi ridotte, **sotto stretto monitoraggio**

Emodepside -Antiparassitario (parassiti intestinali). Ci sono segnalazioni di tossicità neurologica nei soggetti con mutazione MDR1. **Utilizzare altri farmaci.**

Eritromicina-Può causare neurotossicità **reversibile** con sospensione del trattamento nei cani con mutazione MDR1

Farmaci il cui metabolismo coinvolge sicuramente il gene MDR1 e la glicoproteina P-450 e che teoricamente potrebbero essere tossici ma di cui non ci sono segnalazioni di effetti tossici

Ciclosporina

Digossina

Doxiciclina

Non si consiglia di evitare, questi farmaci, se necessari, né di ridurre il dosaggio, ma di somministrarli sotto accurato monitoraggio

Farmaci il cui metabolismo coinvolge PROBABILMENTE il gene MDR1 e la glicoproteina P-450 e che teoricamente potrebbero essere tossici ma di cui non ci sono ad oggi segnalazioni di effetti tossici

Morfina, Buprenorfina, Fentanyl

Domperidone

Etoposide

Mitoxantrone

Ondansetron

Paclitaxel

Rifampicina

Non si consiglia di evitare, se necessari, questi farmaci né di ridurre il dosaggio, ma di somministrarli sotto accurato monitoraggio

In conclusione si consiglia di effettuare il test genetico nelle razze predisposte:

- a titolo precauzionale (nel caso si renda necessaria la somministrazione urgente di principi attivi rischiosi o potenzialmente rischiosi)
- Prima di procedure anestetiche o di controllo del dolore (alcuni farmaci oppiacei, sedativi o preanestitici sono potenzialmente rischiosi)

- Prima di somministrare Lattoni macrociclici a dosaggi extralabel (Terapia Demodicosi)

Dr Luigi Venco
Specialista in Clinica dei Piccoli Animali
EVPC Diplomate