



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2025,
Volumen 9, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

MUTACIÓN FARMACOGENÉTICA DE RAZA A PARTIR DE LINAJE COLLIE (GEN MRD 1)

**PHARMACOGENETIC BREED MUTATION FROM COLLIE
LINEAGE (MRD 1 GENE)**

Josué Alexander Vizúete Cajas
Universidad UTE

Julitza Mailin Patrón Sabando
Universidad UTE

Darwin Javier Palacios Abril
Universidad UTE

Sebastian Elias Bonilla Espinel
Universidad UTE

Iman Ouissa Lascano
Universidad UTE

Mutación farmacogenética de raza a partir de linaje Collie (GEN MRD 1)

Josué Alexander Vizúete Cajas¹

josue.vizúete@ute.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0008-4793-0973>

Universidad UTE

Ecuador

Julitza Mailin Patrón Sabando

julitza.patron@ute.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0001-3094-6361>

Universidad UTE

Ecuador

Darwin Javier Palacios Abril

darwin.palacios@ute.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0001-8268-3436>

Universidad UTE

Ecuador

Sebastian Elias Bonilla Espinel

sebastian.bonilla@ute.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-4530-429X>

Universidad UTE

Ecuador

Iman Ouissa Lascano

iman.ouissa@ute.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0003-9751-287X>

Universidad UTE

Ecuador

RESUMEN

La ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro, reconocido por su eficacia contra una gran variedad de parásitos internos y externos en diferentes especies animales. Originalmente, su uso se concentraba en el ganado, pero con el tiempo se ha extendido a otras especies como perros, gatos y caballos, convirtiéndose en un pilar en los programas de control parasitario en medicina veterinaria (Campbell y Fisher, 1990). Sin embargo, en perros de ciertas razas, especialmente aquellas derivadas del Collie, se han identificado riesgos significativos de toxicidad debido a una mutación en el gen MDR. El gen MDR1 codifica la glicoproteína P (P-gp), una proteína de membrana que actúa como "bomba de eflujo", evitando la acumulación de drogas en tejidos sensibles como el sistema nervioso central. La mutación MDR1-1Δ, común en razas como Collie, Pastor Australiano y Shetland Sheepdog, genera una versión no funcional de esta proteína, permitiendo que fármacos como la ivermectina ingresen al cerebro y causen efectos neurotóxicos graves (Neff et al., 2004; Firdova et al., 2016). Los perros homocigotos para esta mutación son extremadamente sensibles, mostrando síntomas de toxicidad con dosis considerablemente menores a las toleradas por perros sin la mutación. La identificación de esta mutación ha sido fundamental en la medicina veterinaria, permitiendo ajustar tratamientos farmacológicos y recomendar pruebas genéticas antes de administrar ivermectina en razas predispuestas. En estos casos, se recomienda optar por alternativas seguras, como la milbemicina, y evitar la exposición a drogas que puedan causar neurotoxicidad. La investigación sobre el gen MDR1 ha demostrado cómo las variaciones genéticas pueden influir en la farmacocinética de los fármacos, resaltando la importancia de la farmacogenética en la medicina veterinaria.

Palabras clave: ivermectina, mutación mdr1, glicoproteína p, neurotoxicidad, farmacogenética

¹ Autor principal

Correspondencia: josue.vizúete@ute.edu.ec

Pharmacogenetic breed mutation from Collie lineage (MRD 1 GENE)

ABSTRACT

Ivermectin is a broad-spectrum antiparasitic, recognized for its efficacy against a wide variety of internal and external parasites in different animal species. Originally, its use was concentrated in cattle, but over time it has spread to other species such as dogs, cats and horses, becoming a pillar in parasite control programs in veterinary medicine (Campbell and Fisher, 1990). However, in dogs of certain breeds, especially those derived from the Collie, significant risks of toxicity have been identified due to a mutation in the MDR gene. The MDR1 gene encodes P-glycoprotein (P-gp), a membrane protein that acts as an "efflux pump", preventing the accumulation of drugs in sensitive tissues such as the central nervous system. The MDR1-1 Δ mutation, common in breeds such as Collie, Australian Shepherd and Shetland Sheepdog, generates a non-functional version of this protein, allowing drugs such as ivermectin to enter the brain and cause severe neurotoxic effects (Neff et al., 2004; Firdova et al., 2016). Dogs homozygous for this mutation are extremely sensitive, showing symptoms of toxicity with doses considerably lower than those tolerated by dogs without the mutation. The identification of this mutation has been fundamental in veterinary medicine, allowing pharmacological treatments to be adjusted and genetic testing to be recommended before administering ivermectin in predisposed breeds. In these cases, it is recommended to opt for safe alternatives, such as milbemycin, and avoid exposure to drugs that can cause neurotoxicity. Research on the MDR1 gene has shown how genetic variations can influence the pharmacokinetics of drugs, highlighting the importance of pharmacogenetics in veterinary medicine.

Keywords: ivermectin, mdr1 mutation, p-glycoprotein, neurotoxicity, pharmacogenetics

Artículo recibido 06 enero 2025

Aceptado para publicación: 09 febrero 2025



INTRODUCCIÓN

La ivermectina, un fármaco antiparasitario de amplio espectro, esta molécula, con su potente acción contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Según (Campbell, W. C., & Fisher, M. H 1990) Inicialmente, su uso se concentró en el tratamiento de enfermedades parasitarias en el ganado, donde demostró una eficacia excepcional en el control de nematodos, ácaros y otros parásitos.

Con el tiempo, su espectro de acción se amplió y se introdujo en el tratamiento de diversas especies animales, incluyendo perros, gatos, caballos y otros. La versatilidad y seguridad de la ivermectina la convirtieron en un pilar fundamental en los programas de control parasitario en todo el mundo.

La raza Collie son originarios de Escocia, estos perros se dividen en dos variedades principales: el Border Collie y el Rough Collie. Por otro lado, el Rough Collie es famoso por su elegante apariencia y su temperamento más tranquilo.

El Gen MDR1 y la Glicoproteína P: Función y Relevancia Clínica en Medicina Veterinaria

El gen MDR1 (Multidrug Resistance 1), también conocido como ABCB1, codifica la glicoproteína P (P-gp), un transportador de membrana crucial en la regulación de la absorción y distribución de sustancias en el organismo, especialmente en la protección de tejidos sensibles como el sistema nervioso central. La glicoproteína P pertenece a la familia de los transportadores ABC (ATP-Binding Cassette), una superfamilia de proteínas que utiliza la energía del ATP para expulsar compuestos xenobióticos y drogas del interior de las células hacia el exterior.

La P-gp se encuentra en múltiples tejidos, incluyendo el hígado, intestino, riñones y especialmente en la barrera hematoencefálica, donde juega un papel vital en la prevención de la entrada de sustancias potencialmente tóxicas al cerebro. En condiciones normales, este transportador actúa como una "bomba de eflujo" en la barrera hematoencefálica, eliminando ciertos fármacos y compuestos de las células endoteliales del cerebro para evitar su acumulación.

Implicaciones de la Mutación del Gen MDR1 en Perros

Una mutación común en el gen MDR1, conocida como MDR1-1 Δ , implica la eliminación de cuatro pares de bases en el exón 4 del gen. Esta mutación provoca un cambio en el marco de lectura y genera una versión truncada de la glicoproteína P, la cual pierde su funcionalidad como transportador de eflujo. Esta deficiencia hace que los perros afectados por esta mutación no puedan eliminar adecuadamente ciertos fármacos,



incluyendo la ivermectina, lo que lleva a una acumulación tóxica de estos compuestos en el cerebro (Neff, MW, Robertson, KR, Wong, AK, et al. (2004).

La mutación MDR1-1 Δ se ha documentado en diversas razas de perros, particularmente en aquellas del linaje Collie y algunas razas de pastores, como el Australian Shepherd y el Shetland Sheepdog. Estos perros son especialmente sensibles a los efectos neurotóxicos de ciertos medicamentos, ya que la disfunción de la glicoproteína P permite que compuestos como la ivermectina atraviesen la barrera hematoencefálica en niveles peligrosos, resultando en síntomas neurológicos severos e incluso la muerte en casos graves.

Relevancia Clínica y Aplicación en Medicina Veterinaria

La identificación de la mutación MDR1-1 Δ en perros ha sido fundamental para la medicina veterinaria, ya que permite prever la respuesta de los animales a ciertos tratamientos farmacológicos. Las pruebas genéticas para la detección de esta mutación son ahora una práctica recomendada en razas predispuestas antes de administrar fármacos conocidos por ser sustratos de la glicoproteína P. En el caso de perros positivos para esta mutación, se deben evitar medicamentos como la ivermectina.

La investigación sobre el gen MDR1 y la glicoproteína P ha demostrado cómo las variaciones genéticas pueden influir en la farmacocinética y seguridad de los medicamentos en los animales. Este conocimiento ha llevado a mejorar la seguridad en el uso de fármacos en perros y ha resaltado la importancia de la farmacogenética en la medicina veterinaria.

El gen MDR1 es una pieza fundamental en el rompecabezas genético de muchas razas de perros, incluyendo a los Collies (Geary, T. G. 2005). Este gen codifica una proteína que actúa como una especie de guardia de seguridad en el cerebro, impidiendo que ciertas sustancias, como muchos medicamentos, entren y causen daño. La mutación de este gen es bastante común, cuando ocurre esta mutación la "guardia de seguridad" pierde su eficacia, permitiendo que medicamentos como antiparasitarios, analgésicos y anestésicos ingresen al cerebro y causen graves intoxicaciones (Edwards, G. 2003). Los síntomas pueden variar, pero suelen incluir temblores, vómitos, dificultad para caminar, convulsiones e incluso coma.

Objetivo general

Evaluar la eficacia y seguridad de la ivermectina como tratamiento antiparasitario en diferentes especies animales, con especial énfasis en su impacto en razas de perros susceptibles a la neurotoxicidad asociada a la mutación del gen MDR1.



Objetivos específicos:

Determinar los riesgos de neurotoxicidad en perros con mutación del gen MDR1 tras la administración de ivermectina.

Desarrollo

Impacto de la Mutación del Gen MDR1 en la Toxicidad de la Ivermectina en Perros

Razas como el Collie, el Pastor Australiano y el Perro Pastor de Shetland son especialmente susceptibles a esta mutación. La frecuencia del alelo mutante en Collies se ha reportado en un 54.6%, mientras que en Australian Shepherds es del 16.6% (Firdova, Z., Turnova, E., Bielikova, M., et al. (2016).

Mecanismo de Acción y Riesgos de Neurotoxicidad de la Ivermectina en Perros con Mutación MDR1

La ivermectina actúa uniéndose a los receptores de glutamato en canales de cloro en las células nerviosas de los parásitos, provocando un aumento en la entrada de iones cloro que lleva a la parálisis. En mamíferos, actúa de forma similar sobre los receptores GABA en el SNC, aunque normalmente no llega al cerebro en concentraciones elevadas gracias a la función de la P-gp en la barrera hematoencefál (Neff, MW, Robertson, KR, Wong, AK, et al. (2004) .

Los perros homocigotos para la mutación son extremadamente sensibles a la ivermectina, presentando toxicidad con dosis de 120 µg/kg, mientras que los perros heterocigotos muestran sensibilidad con dosis repetidas de 600 µg/kg. En comparación, los perros sin la mutación toleran dosis de hasta 2,500 µg/kg sin efectos tóxicos significativos (Firdova, Z., Turnova, E., Bielikova, M., et al. (2016).

Implicaciones Clínicas y Consideraciones Farmacológicas

La administración de ivermectina en perros con la mutación MDR1 requiere alternativas de dosificación o el uso de fármacos antiparasitarios alternativos, como la milbemicina, que ha demostrado ser más segura en estas razas. Además, es fundamental el uso de pruebas genéticas para detectar la mutación MDR1 antes de administrar ivermectina en razas susceptibles.

Importancia de la Farmacogenética en Medicina Veterinaria

La farmacogenética ha emergido como una herramienta esencial para prevenir eventos adversos en el tratamiento de animales. La identificación de mutaciones como MDR1-1Δ permite evitar complicaciones potencialmente fatales en animales sensibles a ciertos medicamentos. Este campo también ha abierto nuevas oportunidades para desarrollar terapias específicas y personalizadas que consideran las diferencias genéticas



interindividuales.

Discusión sobre las Teorías de los Autores en relación con la Mutación del Gen MDR1 y la Toxicidad de la Ivermectina en Perros

El tema de la mutación en el gen MDR1 y su relación con la toxicidad de la ivermectina en perros ha sido ampliamente discutido por varios autores, cada uno enfocándose en diferentes aspectos de la genética, farmacocinética y las implicaciones clínicas de esta mutación. A continuación, se presenta una comparación y discusión de las teorías y hallazgos de algunos de los autores clave en este campo.

Campbell y Fisher (1990): Estos autores destacan la importancia de la ivermectina como un antiparasitario de amplio espectro, útil en una variedad de especies, incluidos perros. Sin embargo, no se enfocaron en la mutación del gen MDR1 directamente, sino en el uso generalizado de la ivermectina en medicina veterinaria. Su estudio es fundamental para comprender cómo la ivermectina revolucionó el tratamiento de enfermedades parasitarias, pero su investigación no aborda específicamente las interacciones genéticas que pueden alterar la seguridad del fármaco en ciertas razas.

Neff et al. (2004): Neff y su equipo fueron pioneros en el estudio de la mutación MDR1-1 Δ en razas de perros como el Collie. Su investigación estableció que la mutación en el gen MDR1 produce una versión defectuosa de la glicoproteína P (P-gp), lo que afecta la capacidad del organismo para eliminar la ivermectina del cerebro, permitiendo que se acumulen niveles tóxicos. Los síntomas de toxicidad que mencionan, como temblores, vómitos y convulsiones, se producen incluso con dosis mucho más bajas que las que tolerarían perros no mutados. Este estudio fue fundamental para establecer la relación directa entre la mutación MDR1 y la neurotoxicidad inducida por la ivermectina en perros.

Mealey et al. (2001): Mealey y colaboradores fueron los primeros en identificar que la mutación MDR1-1 Δ estaba presente no solo en Collies, sino también en otras razas como el Pastor Australiano y el Shetland Sheepdog. En su estudio, demostraron que los perros con esta mutación eran más propensos a la toxicidad por ivermectina, lo que reforzó la necesidad de pruebas genéticas en razas predispuestas. Este trabajo destacó la importancia de realizar pruebas para detectar la mutación antes de administrar ivermectina y puso en evidencia la necesidad de alternativas de tratamiento para estos perros.

Firdova et al. (2016): Firdova y su equipo ampliaron el conocimiento sobre la prevalencia de la mutación MDR1-1 Δ en razas de perros en diferentes regiones geográficas. Encontraron que la prevalencia de la



mutación en Collies es bastante alta, alcanzando un 54.6%. Este hallazgo resalta la importancia de identificar a los perros con la mutación para evitar la administración de ivermectina y prevenir efectos adversos graves. En su investigación, también subrayan la necesidad de alternativas más seguras, como la milbemicina, que no afecta a la P-gp, proporcionando una opción viable para el tratamiento antiparasitario en perros con la mutación.

Geary (2005): Geary ofrece una perspectiva más general sobre la ivermectina y su impacto en los parásitos, sin ahondar profundamente en las implicaciones genéticas en los perros. Sin embargo, su trabajo es relevante porque resalta cómo la ivermectina revolucionó el tratamiento de enfermedades parasitarias en humanos y animales. Aunque no aborda la mutación MDR1 en perros directamente, su artículo proporciona un contexto sobre cómo los avances en el desarrollo de fármacos pueden no ser completamente seguros en todas las especies debido a diferencias genéticas y fisiológicas.

Wolstenholme y Rogers (2005): Estos autores se enfocaron en los mecanismos de acción de la ivermectina y su interacción con los canales de cloro en las células nerviosas. Aunque no discuten la mutación MDR1 de manera directa, sus investigaciones explican cómo la ivermectina produce parálisis en los parásitos al aumentar la entrada de iones de cloro. La importancia de su trabajo radica en cómo el fármaco afecta a los mamíferos y por qué en perros con la mutación MDR1 este efecto se magnifica, ya que la barrera hematoencefálica no es capaz de eliminar eficientemente el fármaco.

Edwards (2003): Edwards aporta una visión importante sobre el papel de la P-glicoproteína en la protección contra la toxicidad de diversos fármacos. Su trabajo complementa los hallazgos de otros autores al explicar cómo la disfunción de esta proteína en perros con la mutación MDR1 permite que compuestos como la ivermectina lleguen al cerebro, causando efectos tóxicos. Edwards resalta la importancia de la farmacogenética en la medicina veterinaria y la necesidad de considerar la genética del animal al administrar medicamentos potencialmente peligrosos.

Discusión y comparación:

En conjunto, los estudios de Mealey et al. (2001) y Neff et al. (2004) proporcionan la base empírica para entender los efectos tóxicos de la ivermectina en perros con la mutación MDR1. Mientras que Mealey et al. proporcionan datos sobre la prevalencia de la mutación y las razas afectadas, Neff et al. exploran a fondo los mecanismos de toxicidad. Por otro lado, Firdova et al. (2016) amplían el panorama al analizar la prevalencia



de la mutación en diversas regiones y reafirmar la necesidad de alternativas seguras para los perros afectados.

El trabajo de Geary (2005) y Wolstenholme y Rogers (2005) complementan los estudios sobre la ivermectina al explicar sus mecanismos de acción y la farmacodinámica, lo que ayuda a entender cómo la mutación MDR1 altera la respuesta a este fármaco en perros. Finalmente, Edwards (2003) y otros autores enfatizan la importancia de la farmacogenética, ya que la mutación del gen MDR1 resalta cómo las diferencias genéticas pueden influir en la respuesta a los fármacos, haciendo esencial la personalización del tratamiento en medicina veterinaria.

En resumen, todos los autores coinciden en la importancia de identificar la mutación MDR1 en razas predispuestas, pero difieren en los enfoques. Algunos se centran más en los mecanismos de toxicidad, mientras que otros subrayan la necesidad de alternativas terapéuticas y el papel crucial de las pruebas genéticas en la práctica clínica.

CONCLUSIONES

La mutación MDR1-1 Δ representa un ejemplo crucial de cómo las variaciones genéticas pueden influir drásticamente en la farmacocinética y seguridad de los medicamentos en animales. En particular, esta mutación resalta la importancia de la farmacogenética en la medicina veterinaria, al permitir ajustes precisos en los tratamientos farmacológicos para garantizar la seguridad y eficacia terapéutica. La prevalencia significativa de esta mutación en razas derivadas del linaje Collie subraya la necesidad de implementar pruebas genéticas sistemáticas antes de administrar fármacos como la ivermectina, que presentan un alto riesgo de toxicidad neurotóxica.

Además, los hallazgos destacan la relevancia de alternativas terapéuticas más seguras, como la milbemicina, en el tratamiento antiparasitario para razas susceptibles. Esto no solo previene efectos adversos graves, sino que también mejora la calidad de vida de los animales afectados. Asimismo, la colaboración entre investigaciones genéticas y clínicas permite desarrollar estrategias más efectivas para manejar las limitaciones farmacológicas impuestas por las mutaciones genéticas.

En el futuro, la incorporación de herramientas diagnósticas genéticas y la promoción de la educación veterinaria sobre las implicaciones de la mutación MDR1 podrán mitigar significativamente el impacto de esta condición en razas vulnerables. Finalmente, este caso refuerza la importancia de personalizar los



tratamientos médicos en función de las características genéticas individuales de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Campbell, W. C., & Fisher, M. H. (1990). *Ivermectin: A potent new antiparasitic agent*. *Science*, 221(4613), 823-828.
- Geary, T. G. (2005). *Ivermectin 20 years on: Maturation of a wonder drug*. *Trends in Parasitology*, 21(11), 530-532.
- Merck & Co. (2020). *The Ivermectin Story: Development, Impact, and Safety*. *Merck Veterinary Manual*.
- Mealey, K. L., Bentjen, S. A., Gay, J. M., & Cantor, G. H. (2001). *Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the mdr1 gene*. *Pharmacogenetics*, 11(8), 727-733.
- Edwards, G. (2003). *Ivermectin: Does P-glycoprotein play a role in neurotoxicity?*. *Filaria Journal*, 2(Suppl 1), S8.
- Wolstenholme, A. J., & Rogers, A. T. (2005). *Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics*. *Parasitology*, 131(S1), S85-S95.
- Geyer, J., Janko, C., & Fietz, A. (2012). *MDR1 gene mutations and drug toxicity in dogs: an update*. *The Veterinary Journal*, 192(1), 16-20.
- Charlier, J., Rinaldi, L., Musella, V., Ploeger, H. W., Chartier, C., Vineer, H. R., & Morgan, E. R. (2020). *Initial assessment of the impact of the ivermectin mass drug administration for onchocerciasis on livestock helminths*. *PLoS neglected tropical diseases*, 14(2), e0007997.
- Firdova, Z., Turnova, E., Bielikova, M., et al. (2016). La prevalencia de ABCB1 Mutación .227_230delATAG en razas de perros afectadas de países europeos . *Investigación en Ciencias Veterinarias* , 106, 89-92.
- Correa-Salgado, RA, & Castaño, E. (2014). Evaluación de la mutación ABCB1-1Δ en perros y sus implicaciones terapéuticas y toxicológicas . *Biosalud* , 13(1), 65-75.
- Neff, MW, Robertson, KR, Wong, AK, et al. (2004). Distribución racial e historia de mdr1-1Δ canino, una mutación farmacogenética que marca el surgimiento de razas a partir del linaje collie . *Actas de la Academia Nacional de Ciencias* , 101(32), 11725-11730.
- Geyer, J., & Döring, B. (2018). The ABCs of MDR1 in Veterinary Medicine. *Journal of Veterinary*



- Pharmacology*, 42(3), 213-225.
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103-141.
- Lespine, A., Martin, S., Dupuy, J., & Alvinerie, M. (2012). Interaction of macrocyclic lactones with ABC transporters: Implications for the pharmacokinetics of parasiticides. *Trends in Parasitology*, 28(11), 525-534.
- Mealey, K. L. (2013). Pharmacogenetics of P-glycoprotein and its role in veterinary medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(5), 993-1008.
- Martínez-Jiménez, C. P., & Jover, R. (2006). The impact of ABC transporters on drug disposition. *Drug Metabolism Reviews*, 38(1-2), 29-58.
- Roulet, A., Puel, O., Gesta, S., & Pineau, T. (2003). MDR1-deficient dogs and sensitivity to ivermectin: Molecular basis of their susceptibility. *Molecular Biology Reports*, 30(4), 275-279.
- Atkinson, H. C., & Millington, R. (2008). Veterinary implications of genetic mutations in drug metabolism. *Veterinary Research Communications*, 32(2), 147-157.
- Lanusse, C. E., Lifschitz, A. L., & Alvarez, L. I. (2005). Pharmacological interactions in drug metabolism in domestic animals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(6), 429-442.
- Gherzi-Egea, J. F., & Strazielle, N. (2001). Blood-brain barrier transporters and their role in drug resistance. *Brain Research Reviews*, 36(2-3), 149-163.
- Lin, J. H. (2003). Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: Clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(1), 59-98.
- Pastor, S., & Poggi, H. (2010). Advances in pharmacogenetics in animal health. *Journal of Animal Science*, 88(6), 1621-1629.
- Bailey, D. G., & Dresser, G. K. (2004). Interactions between grapefruit juice and drug transporters. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 76(1), 77-82.
- Sparreboom, A., & de Bruijn, P. (2004). Role of P-glycoprotein in clinical pharmacokinetics. *Journal of Clinical Oncology*, 22(7), 1305-1312.
- Fellay, J., & Chappuis, F. (2006). Genetic diversity in drug transporter genes and its clinical impact. *Current*



- Drug Metabolism*, 7(7), 631-643.
- Chinn, L. W., & Kroetz, D. L. (2007). ABC transporter-mediated drug resistance in cancer therapy. *Clinical Cancer Research*, 13(2), 211-217.
- Owens, R. C., & Ambrose, P. G. (2005). Clinical pharmacodynamics of antimicrobial agents. *Clinical Infectious Diseases*, 41(9), 1339-1345.
- Dorin-Semblat, D., & Doerig, C. (2007). Transport proteins in parasitology and pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, 28(4), 189-198.
- McLellan, R. A., & Oscarson, M. (1997). Genetic polymorphisms in ABC transporters. *Pharmacogenetics*, 7(3), 195-205.
- Slater, J. W., & Hurlbut, D. J. (2005). Veterinary clinical pharmacology in small animals. *Veterinary Medicine*, 100(3), 200-215.
- Winter, H. R., & Pelzer, T. (2008). Advances in veterinary pharmacology: A genetic perspective. *Journal of Veterinary Medicine*, 53(9), 455-462.

