

## پروتئین غشایی MDR1 و نقش آن در سیستم ایمنی و اختلالات عصبی

زهرا خسروی دهقی<sup>۱</sup>

نرگس آبروی<sup>۱</sup>

مرجان عابدی<sup>۱</sup>

سهیلا رهگذر<sup>۲</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** MDR1 امروزه به عنوان شناخته شده ترین ترانسپورتر دخیل در مقاومت دارویی در سرطان‌های مختلف مورد توجه قرار گرفته، اما اهمیت این پروتئین در سیستم‌های مختلف بدن و نقش عملکردی آن در سایر بیماری‌ها کم‌تر مورد بررسی واقع شده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی نقش MDR1 در سیستم ایمنی و نیز اختلالات عصبی، و امکان استفاده از این پروتئین در درمان بیماری‌های مرتبط می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** مقاله حاضر با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Google scholar، ScienceDirect و Elsevier به بررسی ۶۸ مقاله معتبر داخلی و خارجی که در بازه زمانی سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۴ منتشر شده می‌پردازد و در مواردی به تجاربی که گروه ما در دانشگاه اصفهان در خصوص این پروتئین به دست آورده اشاره می‌شود.

**یافته‌ها:** بیان پروتئین MDR1 در بلوغ سلول‌های دندریتیک و مهاجرت به گره‌های لنفاوی، و هم‌چنین در فرآیند فعال شدن لنفوسیت‌های T نوع CD8<sup>+</sup> و CD4<sup>+</sup> افزایش می‌یابد. در مقایسه با سایر جمعیت‌های لوکوسیتی، سلول‌های NK دارای بالاترین سطح بیان برای MDR1 می‌باشند. فعالیت این پروتئین در سلول‌های naive B گزارش شده هم‌چنین در سلول‌های اندوتلیال مویرگی مغز، در گیر در ایجاد سد خونی - مغزی، به منظور جلوگیری از ورود مولکول‌های کوچک دارویی و التهابی به داخل سیستم عصبی مرکزی، مشاهده می‌شود. این فعالیت در بیماری‌های گوناگون تخریب کننده سیستم ایمنی کاهش می‌یابد.

**استنتاج:** این مطالعه به شناسایی اهمیت و عملکرد بیان پروتئین MDR1 در سلول‌های سیستم ایمنی و اندوتلیال مویرگی مغز پرداخته است. نقش این پروتئین و عملکرد تغییر یافته آن در بیماری‌های گوناگون تخریب کننده سیستم ایمنی و عصبی، به تفصیل بیان شده است. بی‌شک شناخت جامع نقش چندجانبه پروتئین MDR1 در تلاش جهت درمان این اختلالات، راه‌گشا خواهد بود.

**واژه های کلیدی:** MDR1، سیستم ایمنی، سد خونی مغزی، آلزایمر، مالتیپل اسکلروزیس

### مقدمه

MDR1، P-gp/ABCB1 در انسان به وسیله دو ژن پیوسته MDR1 و MDR3 موجود بر روی کروموزوم ۷

در موقعیت 7q21.1 بیان می‌شود (۱، ۲). این ژنوم MDR3، با هیدرولیز ATP، موجب انتقال فسفولیپیدها می‌شود.

E-mail: rahgozar@sci.ui.ac.ir

**مؤلف مسئول:** سهیلا رهگذر - اصفهان: خیابان هزار جریب - کد پستی: ۷۳۴۴۱-۸۱۷۴۶

۱. کارشناس ارشد علوم سلولی مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۱/۲۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۲/۲۸

بیان دارد (۳، ۷، ۱۳، ۱۷، ۲۲-۱۹). این پروتئین در سلول‌های سیستم ایمنی موجب خروج ملکول‌های بسیار متنوعی شامل زنویوتیک‌ها، استروئیدها، پروستاگلان‌دین‌ها، فسفولیپیدها، لیپتیدها و سیتوکین‌ها، از عرض غشا می‌شود (۱۶). به همین دلیل، حدس زده می‌شود که MDR1 در تعدیل سیستم ایمنی نیز موثر باشد (۱، ۳، ۲۱-۱۹، ۲۳). علاوه بر این، MDR1 در مکانیسم‌های ایمنی زیر تعیین کننده می‌باشد: ۱- دفاع از مغز در مقابل ترکیبات نوروتوکسیک، ۲- محافظت از جنین در مقابل زنویوتیک‌های مادر و ۳- فرآیندهای سلولی مانند: التهاب، تمایز سلول‌های ایمنی، سمیت زدایی، ترشح هورمون‌ها، تکامل سلول‌های بنیادی و جابه‌جایی چربی‌ها. پیشنهاد شده است که MDR1 مانند یک فلیپازلیپیدی یک‌طرفه عمل کرده و فسفولیپیدها را از لایه داخلی غشا به لایه خارجی غشاء منتقل می‌کند و از این طریق در انتقال فسفولیپیدها و جابه‌جایی کلاسترول نیز دارای نقش می‌باشد (۲۴). بیان بالای MDR1 در جمعیت‌های سلولی T، منجر به کاهش غلظت دارویی داخل سلول و در نتیجه مقاومت این سلول‌ها به درمان سرکوب کننده ایمنی در پیوند مغز استخوان، می‌شود (۲۰). به علاوه شواهد حاکی از نقش این پمپ در تکوین و عملکرد سلول‌های T و دندریتیک است این پروتئین همچنین در فرایندهای متنوعی شامل بقا و تمایز سلول‌های T و مهاجرت سلول‌های دندریتیک نیز نقش دارد (۱۶، ۱۷، ۱۹). همان‌طور که اشاره شد، این پروتئین دارای عملکردهای متفاوت و متعددی در بافت‌های مختلف است. نتایج حاصل از برخی تحقیقات صورت گرفته در شناسایی و بررسی اهمیت و مکانیسم عمل این پروتئین در سیستم ایمنی و دستگاه عصبی به طور خلاصه در جدول شماره ۱ آورده شده است. در ادامه به تفصیل نقش و اهمیت MDR1 در سلول‌های مربوط به سیستم ایمنی از جمله سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T، سلول‌های B، سلول‌های کشته‌شده طبیعی و نقش آن در اختلالات عصبی، تشریح می‌گردد.

این ایزوفرم برای هپاتوسیت‌های طبیعی به منظور ترشح فسفاتیدیل کولین به صفرا، ضروری است. ایزوفرم MDR1، با هیدرولیز ATP، موجب انتقال داروهای هیدروفوب متنوعی از غشا سلول می‌شود (۳، ۴). ژن *mdr1* دارای یک منطقه پروموتوری مرکزی و ۲۸ اگزون با طول بین ۴۹ تا ۲۰۹ جفت باز می‌باشد، که یک mRNA به طول ۴/۵ کیلو بازی را کد می‌کند (۲). در این ژن پلی مورفیسم‌های زیادی (بیش از صد SNP) کشف شده است که عمده این SNP‌ها در مناطق اینترونی بوده و فقط میزان بسیار کمی در ناحیه کدکنندگی است و منجر به تغییر در اسید آمینه می‌شود (۵). محصول این ژن، یک پروتئین ۱۷۰ کیلو دالتونی گذرنده از غشا می‌باشد (۶، ۷). MDR1 عضو اول از زیر خانواده B، از خانواده بزرگ ناقل‌های دارای جایگاه اتصال به آدنوزین تری فسفات (ABC) است که ژن‌های این خانواده به میزان زیادی در میان گونه‌های یوکاریوتی از جمله انسان حفاظت شده هستند (۸-۱۰). این پروتئین در خلال مطالعه بر روی مقاومت به شیمی درمانی در سلول‌های سرطانی همستر کشف شد (۸). بیان بالای ایزوفرم MDR1، به دلیل خارج کردن ترکیبات سمی از سلول، با فنوتیپ مقاومت چند دارویی (MDR<sup>3</sup>) تومورهای جامد پستانداران و بدخیمی‌های خونی، مرتبط است (۷، ۱۵-۱۱). به علاوه این پروتئین در بافت‌های طبیعی انسانی نیز نقش پمپ سلولی را بازی می‌کند (۱۶، ۱۷). MDR1 در سلول‌های متنوعی مانند سلول‌های اپی تلیال کلیه، کبد و روده، سلول‌های اندوتلیال مویرگی سد خونی- مغزی و جفت جنین، بیضه‌ها (۵، ۱۸)، جمعیت‌های سلولی مغز استخوان و خون محیطی، غشاء سلول‌های بنیادی پرتوان، اپیتلیوم رنگدانه‌ای شبکه‌ی و سلول‌های ایمنی متنوعی بیان می‌شود که عبارتند از: مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک، کشته‌شده‌های طبیعی (NK cell)، لنفوسیت‌های B و T،

1. Single Nucleotide Polymorphism
2. ATP binding cassette transporter
3. Multi Drug Resistance

جدول شماره ۱: خلاصه ای از نتایج تحقیقات صورت گرفته بر روی بررسی MDR1 در سیستم ایمنی و دستگاه عصبی

نام نویسنده (تاریخ چاپ مقاله)	نام مجله	نمونه های مورد بررسی	تکنیک ها و روش های ارزیابی	نتیجه
Elliott و همکاران، ۲۰۰۴/۲۵	British Journal of Pharmacology	لنفوسیت های موشی	Real-time PCR	MDR1 در لنفوسیت های B و T بیان می شوند.
Drach و همکاران، ۱۹۹۶ (۲۶)	Blood	لنفوسیت های خون محیطی و cell line HCT-8	Fluorochrome efflux assays	MDR1 در انتقال سیتوکین هایی مانند IFN- $\gamma$ ، IL-4، IL-2 در لنفوسیت های خون محیطی موثر می باشد.
Lee و همکاران، ۲۰۱۱ (۶)	International Immunopharmacology	سلول های دندریتیک مغز استخوان موش	Real-time PCR	کاهش MDR1 موجب مهار تمایز سلول های دندریتیک و ترشح سیتوکین هایی مانند IL-2، IL-1، IL-12 می شود.
Pendse و همکاران، ۲۰۰۶ (۱۳)	American Journal of Transplantation	سلول های تک هسته ایی خون محیطی	فلوروسنت، فلوریمتری، تیمار دارویی و کشت سلولی	عملکرد MDR1 در مسیر تمایز مونوسیت ها وابسته به IL-12 به نقش MDR1 در حرکت سلول های دندریتیک و حرکت سلول های ارائه کننده آنتی ژن از پیرامون به گره های لنفاوی به منظور شروع ایمنی وابسته به سلول های T
Machado و همکاران، ۲۰۰۳ (۲۸)	Brazilian journal of medical and clinical research	خون بندناف نوزاد	Rhodamine 123-efflux assay	بیشترین عملکرد MDR1 در سلول های CD8+CD3 T مشاهده و کاهش آن با افزایش سن مشاهده می شود.
Bendayan و همکاران، ۲۰۰۶ (۲۹)	J HistochemCytochem	بافت مغز انسان و رت	ایمنوهیستوشیمی با ذرات طلا	MDR1 در غشای لومینال، آبلومینال (abluminal)، آستروسیت و پری ست قرار دارد.
Kapoor و همکاران، ۲۰۱۳ (۳۰)	PloS one	سلول های اندوتلیال مغزی و موش نر	Calcein Accumulation Assay	داروی (selective serotonin reuptake inhibitors)SSRI می تواند فعالیت MDR1 را در سد خونی-مغزی و سد خونی-بیهضه ای مهار و در نتیجه دارو وارد مغز شده و عمل کند.
Izawa و همکاران، ۲۰۱۰ (۱۷)	Biochemical and Biophysical Research Communications	موش	Real-time PCR, Mixed lymphocyte reaction, Quantification of cell death	نتایج نشان دهنده نقش تنظیمی MDR1 در alloimmunity هستند.
van Assema و همکاران، ۲۰۱۲ (۳۱)	Brain	بیماران آلزایمری و افراد سالم	Positron emission tomography	عملکرد کاهش یافته MDR1 ممکن است در بیماریزایی آلزایمر نقش داشته باشد.
Frankfort و همکارانش، ۲۰۰۶ (۳۲)	Molecular Neurodegeneration	بیماران آلزایمری و افراد سالم	تعیین توالی DNA و Real-time PCR	ژنوتیپ و هاپلوتیپ MDR1 در بین بیماران مبتلا به دمانس و کنترل، تفاوت معناداری نداشت.
van Assema و همکاران، ۲۰۱۲ (۵)	EJNMMI research	بیماران آلزایمری و افراد سالم	PET	تنوع ژنتیکی MDR1 ممکن است در گسترش آمیلوئید $\beta$ در مغز مشارکت کند.
Kohen و همکاران، ۲۰۱۱ (۳۳)	J Geriatr Psychiatry Neurol	DNA بیماران دارای بیماری آلزایمر و افراد سالم	TaqMan Real-time PCR	پلی مورفیسم های G2677T/A و C3435T ارتباط مشخصی با بیماری آلزایمر و سطح آمیلوئید $\beta$ ندارند.
Kuhnke و همکاران، ۲۰۰۷ (۳۴)	International Society of Neuropathology	LLC cell line	ایمنوفلورسنت و ایمنوبلات	آمیلوئید $\beta$ می تواند به صورت وابسته به ATP، توسط MDR1 منتقل شود.
Provias و همکاران، ۲۰۱۳ (۳۵)	Journal of Neurodegenerative Diseases	بیماران دارای بیماری آلزایمر و افراد سالم	ایمنوهیستوشیمی	MDR1 به میزان زیادی در ساقه مغز وجود دارد و در این قسمت میزان پلاک های آمیلوئید $\beta$ بسیار کم است.
Brenn و همکاران، ۲۰۱۱ (۳۶)	International Journal of Alzheimer's Disease	موشهای ۹۰ روزه	ایمنوهیستوشیمی و Real-time	افزایش A $\beta$ 1-42 منجر به کاهش بیان MDR1 می شود.
Hartz و همکاران، ۲۰۱۰ (۳۷)	Molecular pharmacology	موش	واسترن بلات و Immunostaining	مهار کننده MDR1، سطح آمیلوئید $\beta$ مغز را افزایش می دهد.
Carrano و همکاران، ۲۰۱۴ (۳۸)	Neurobiology of Aging	بیماران دارای بیماری آلزایمر و افراد سالم	ایمنوهیستوشیمی، ایمنوفلورسنت و Real-time PCR	آمیلوئید $\beta$ ، کاهش بیان MDR1 را القا می کند.
Brenn و همکاران، ۲۰۱۴ (۳۹)	Brain Pathology	موش های نر	ایمنوهیستوشیمی و وسترن بلات	القای MDR1 ممکن است با کسازای آمیلوئید $\beta$ از مغز را افزایش دهد.
Qosa و همکاران، ۲۰۱۴ (۴۰)	Neuropharmacology	موش های نر	Brain efflux index (BEI) و وسترن بلات	مهار MDR1 بر روی تخریب و هضم آمیلوئید $\beta$ موثر نمی باشد.
Kooij و همکاران، ۲۰۱۱ (۲۲)	Brain	بیماران دارای بیماری MS	ایمنوهیستوشیمی، Real-time PCR و Enzyme-linked immunosorbent assay	در مراحل مختلف بیماری MS، بیان MDR1 متفاوت است و بیان بی-گلیکوپروتئین در عروق مغزی بیماران MS کاهش می یابد.
Cotte و همکاران، ۲۰۰۹ (۴۱)	Brain	بیماران MS و افراد سالم	فلوریمتری	پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن MDR1، ممکن است مارکرهای فارماکوکینتیکی مرتبط با پاسخ بالینی به درمان با متوترگاترون در بیماران MS باشد.
de Klerk و همکاران، ۲۰۱۰ (۹)	Neuroimaging	بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و افراد سالم	رادیوشیمی و تکنیک PET	در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که دارو دریافت کرده اند، افزایش موضعی در فعالیت MDR1 ایجاد می شود.
Hayashi و همکاران، ۲۰۰۵ (۴۲)	Journal of neurochemistry	سلول های اندوتلیال مغز موش نر	ایمنوسیتوشیمی، ایمنوبلاتینگ و Real-time PCR	پروتئین HIV-Tat موجب افزایش بیان MDR1 در سطح mRNA و پروتئین می شود.
Johnstone و همکاران، ۱۹۹۹ (۳۳)	Blood	CEM-CCRf cell line	ایمنوبلات، cytotoxic و clonogenic assays	مرگ سلولی وابسته به کاسپاز ها مهار گردید.

عملکرد MDR1 در سیستم ایمنی

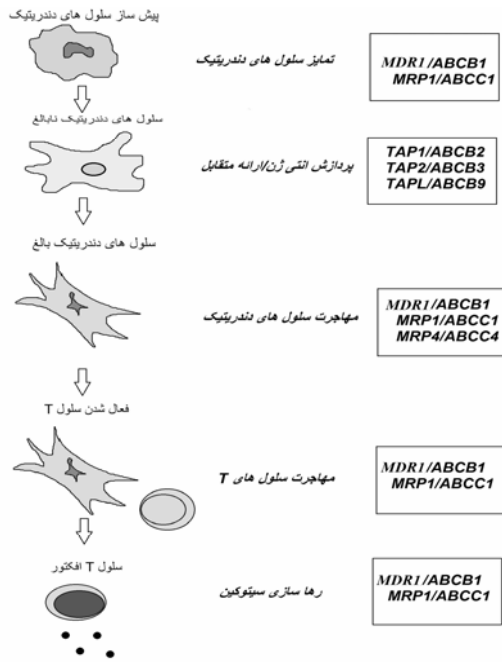
MDR1 در سلول های T در عملکرد سلول های

CD8<sup>+</sup> T (کشنده) و مؤثر بوده و در مسیر وابسته به

کاسپاز دارای نقش ضد آپوپتوزی است (۴۴). هم چنین در

سلول های ارائه کننده آنتی ژن (APC) بر تمایز مونوسیت ها

به سلول های دندریتیک مشتق شده از میلوئید (۶)، بر



تصویر شماره ۱: بیان انتقال دهنده های دارویی در مراحل مختلف سلول های ایمنی دندریتیک و لنفوسیت های T. انتقال دهنده های ABC می توانند با انتقال واسطه های انتهایی مختلف در ایمنی با واسطه سلولی موثر باشند. (بر گرفته از منبع (۱۹) با دخل و تصرف)

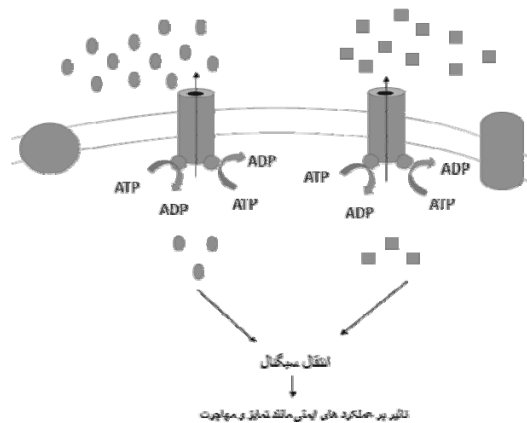
در طی مهاجرت سلول های دندریتیک به سمت گره های لنفاوی، افزایش بیان مولکول های درگیر در ارائه آنتی ژن مانند: MHCII (B7-1)، CD80 و CD86 (B7-2)، افزایش می یابد. برای مثال هنگام ورود آنتی ژن به پوست، سلول های دندریتیک اپی درم به محل قرار گرفتن سلول موقعیت اپی تلیال مهاجرت می کنند و با به دام انداختن آنتی ژن، آن را به سمت گره های لنفاوی می برند. مشخص شده است که مهار MDR1 موجب تداخل مستقیم با آزاد سازی سلول های دندریتیک از اپی تلیال می شود. به همین دلیل، احتمالاً MDR1 در انتقال سوبستراهایی که برای این مهاجرت لازم هستند، موثر است. برخی از سوبستراهای طبیعی انتقال دهنده های ABC، همانند پروستاگلاندین E2 (PGE2)، لوکوترین B4 (LTB4) و LTC4، (تصویر شماره ۲)، دارای اثر مثبتی بر روی کموتاکسی و مهاجرت سلول های دندریتیک به گره های لنفاوی،

توانایی APC برای القا تکثیر سلول T آلوژنیک و بر مهاجرت درون اندوتلیالی فاگوسیت های تک هسته ایی (۱۶) و در سلول های NK (کشنده طبیعی) بر لیز سلولی با واسطه سلول های NK تاثیر گذار می باشد (۱۶). در ذیل به نقش این پروتئین در سلول های مختلف سیستم ایمنی اعم از سلول های دندریتیک، سلول های کشنده طبیعی (NK) و لنفوسیت های B و T پرداخته شده است.

### نقش MDR1 در سلول های دندریتیک

سلول های دندریتیک جمعیت هتروژنی از سلول های تخصصی ارائه دهنده آنتی ژن می باشند که به دلیل توانایی منحصر به فرد برای تحریک سلول های naive T، دارای نقش اساسی و مؤثری در آغاز و تنظیم پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی مرتبط می باشند (۴۷-۴۵). این سلول ها به عنوان تنظیم کننده های تحمل خودی نیز عمل می کنند (۲۸، ۴۸). سلول های دندریتیک از سلول های پیش ساز مغز استخوان منشأ می گیرند. سلول های دندریتیک نابالغ، در بافت های محیطی ساکن بوده و محیط اطرف خود را برای به دام انداختن و پردازش آنتی ژن ها جستجو می کنند. این سلول ها پس از بلعیدن آنتی ژن و پردازش، آن را متصل به مولکول های MHC I, II، بر سطح خود ارائه می دهند (۴۵). سلول های دندریتیک ها در حضور آنتی ژن های بیگانه و سیگنال های بافت آلوده شده، بالغ می شوند و بیان تقویت شده یک رسپتور سیتوکین خاص و مولکول های کمک تحریک کننده، موجب تسهیل مهاجرت آن ها به مناطق استقرار سلول های T در بخش پاراکورتیکال غدد لنفاوی، می شود (۱۳، ۲۳، ۴۳). در انسان انتقال دهنده هایی مثل MRP1، MRP4 و MDR1، نقش کلیدی و مشخصی را در مهاجرت سلول های دندریتیک بازی می کنند (۵۰). در تصویر شماره ۱ بیان MDR1 در مراحل مختلف عملکرد سلول های دندریتیک و لنفوسیت T نشان داده شده است.

می‌باشند (۱۹). پروستاگلاندین E2 و سرآمید، در بلوغ و فعال سازی سلول‌های دندریتیک نقش دارند (۱). به علاوه، لوکوترین B4 موجب فراخواندن سلول‌های T و پاسخ ایمنی نیز می‌گردد (۱۹). در ادامه با بررسی بر روی سلول‌های دندریتیک انسان و موش، مشاهده شده که در انسان نیز برای مهاجرت سلول‌های دندریتیک به گره‌های لنفاوی به IL-1 $\beta$  و در موش علاوه بر آن به TNF $\alpha$  نیاز می‌باشد. در حیوانات بلوکه کردن MDR1 به کمک آنتی‌بادی، موجب توقف این حرکت و باقی ماندن سلول‌های دندریتیک در مجاورت کراتینوسیت‌ها می‌شود. در این بررسی احتمالاً، فعالیت MDR1 برای ترشح IL-1 $\beta$  و TNF $\alpha$  ضروری می‌باشد (۲۷). برخی از سوبستراهای MDR1 شامل: فاکتور فعال‌کننده پلاکت (PAF) و اسفنگوزین ۱- فسفات (S1P)، برای مهاجرت سلول‌های دندریتیک پوست در طول رگ‌های لنفاوی آوران، الزامی هستند. مطالعات نشان داده است که، آنتاگونیست‌های MDR1 مانند: وراپامیل، موجب توقف این مهاجرت می‌شوند (۱۹، ۲۳).



تصویر شماره ۲: عملکرد انتقال دهنده های ABC در سلول‌های دندریتیک. در این شکل نحوه عملکرد انتقال دهنده های ABC در تکامل سلول‌های دندریتیک و عملکرد آن‌ها، از طریق انتقال واسطه‌های التهابی نشان داده شده است. (بر گرفته از منبع (۱۹) با دخل و تصرف) ناقل‌های با جایگاه اتصال به ATP، رسپتور پروستاگلاندین، رسپتور لوکوترین، PGE2، LTC4/LTB4

در خصوص نقش MDR1 در عملکرد سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی ژن، مشاهده شده است که این پروتئین به وسیله مونوسیت‌های دارای مارکر CD14<sup>+</sup> بیان می‌شود. سلول‌های دندریتیک مشتق شده از مونوسیت انسان، MDR1 را در تمام مراحل بلوغ بیان کرده و ژن مربوطه، در خلال بلوغ، دارای افزایش بیان می‌باشد (۱، ۱۳). سلول‌های لانگرهانس که زیرمجموعه‌ای از سلول‌های دندریتیک بوده و در پوست قرار دارند، بیان‌کننده MDR1 می‌باشند. با مهار MDR1 در مدل آزمایشگاهی، از مهاجرت سلول‌های لانگرهانس جلوگیری شده است. همچنین در این بررسی نشان داده شده است که این پروتئین در سلول‌های ذکر شده، دارای عملکرد می‌باشد (۲۱). MDR1 در ترشح اینترلوکین ۱۲ (IL-12) توسط، مونوسیت‌های دارای مارکر CD14<sup>+</sup> تحریک شده توسط لیوپلی ساکارید، نیز دخالت دارد. سلول‌های دندریتیک، رسپتور اینترلوکین ۱۲ را بیان کرده و اینترلوکین ۱۲، موجب تحریک و فعال شدن فاکتور NF- $\kappa$ B<sup>1</sup> (Nuclear Factor- $\kappa$ B) در این سلول‌ها می‌شود. فعالیت NF- $\kappa$ B، یک رویداد ضروری در آغاز بلوغ سلول‌های دندریتیک می‌باشد و از آنجا که MDR1 در ترشح این اینترلوکین دخالت دارد، گفته می‌شود که MDR1 در تمایز و بلوغ سلول‌های ارائه دهنده آنتی ژن مشتق شده از مونوسیت، دارای نقش عملکردی است (۱۶). بیان ژن MDR1 در جریان تکوین سلول‌های دندریتیک سالم، افزایش بیان می‌یابد. با بررسی مارکر سلول‌های دندریتیک (CD11<sup>c</sup>) مشاهده شده است که مهار MDR1 در خلال تکوین این سلول‌ها، موجب کاهش مارکرهای این سلول‌ها می‌شود. نقش MDR1 در تمایز و تکوین سلول‌های دندریتیک مشتق شده از مغز استخوان موش نیز، بررسی شده است (۶). کاهش بیان این پروتئین در تمایز سلول‌های دندریتیک، موجب تغییر در مورفولوژی و فنوتیپ این سلول‌ها می‌شود (۱۹، ۲۳).

1. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

## نقش MDR1 در سلول های T

اینترکولین ۴ و  $IFN\gamma$  توسط لنفوسیت‌ها، موثر می‌باشد (۴۳). اینترلوکین ۴ با استفاده از STAT6، موجب تکوین سلول‌های لنفوسیت T کمک‌کننده نوع ۲ ( $Th2$ ) می‌شود. به همین دلیل، ترشح اینترکولین ۴ برای مقابله با عفونت‌های انگلی، دارای اهمیت است (۵۴). مهار MDR1، موجب مهار  $Th1$  برای تولید  $IFN\gamma$  و  $Th2$  برای تولید IL-4، می‌شود (۱۷). MDR1 در بقا و تمایز سلول‌های T و عملکرد موثر سلول‌های T کشته‌شده نیز، موثر بوده در فعال شدن سلول‌های T در مقابل عوامل بیگانه، دارای اهمیت ویژه است. MDR1 دارای یک نقش ضد آپوپتوزی می‌باشد. به طوری که مهار آن در سلول‌های T تحریک شده توسط CD3، موجب القای آپوپتوز می‌شود. این نقش ضد آپوپتوزی یک عملکرد جدیدی را برای MDR1، در تنظیم بقای سلول T، از طریق انتخاب یک مجموعه لنفوسیتی مناسب پیشنهاد می‌کند (۱۶).

## نقش MDR1 در سلول های B

سلول‌های B، از مغز استخوان منشأ گرفته و به دو گروه پلاسما سل‌ها و سلول‌های خاطره تبدیل می‌شوند. این سلول‌ها دارای نقش مهمی در ایمنی هومورال می‌باشند. در رابطه با نقش انتقال دهنده‌های ABC بر روی سلول‌های B، اطلاعات محدود بوده و فعالیت MDR1 محدود به سلول‌های naive B گزارش شده است. از این خصوصیت می‌توان جهت تشخیص سلول‌های بالغ naive و سلول‌های خاطره‌ای، استفاده کرد. مشخص شده است که در طی بلوغ سلول‌های B، تقسیم و تمایز این سلول‌ها به سلول‌های B خاطره‌ای، فعالیت این پمپ پروتئینی کاهش یافته، یا از بین می‌رود (۵۲، ۵۵).

## نقش MDR1 در سلول های NK

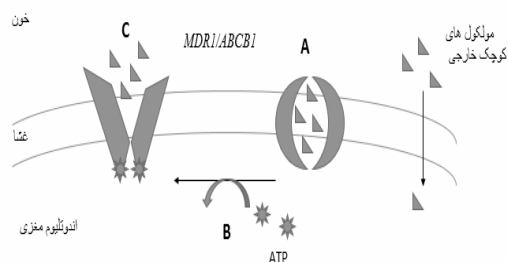
نقش سلول‌های کشته‌شده طبیعی (NK) در سیستم ایمنی ترشح سیتوکین‌ها، ایجاد سمیت سلولی وابسته به تماس به سلول‌های هدف و نقش کمک‌کننده تحریک‌کنندگی

علی‌رغم مطالعات انجام شده بر روی سلول‌های T به منظور بررسی تاثیرات MDR1 بر روی این سلول‌ها، گزارشات متفاوت و در برخی موارد متضاد، عنوان شده است. MDR1 در فرآیند فعال شدن لنفوسیت‌های T نوع  $CD8^+$  و  $CD4^+$ ، بیان می‌شود (۱، ۱۶). در بین زیرمجموعه‌های مختلف سلول‌های T و مراحل متفاوت فعالیت آن‌ها، الگوی بیانی MDR1، متفاوت است که این موضوع، بیانگر نقش این پروتئین‌ها در سلول‌های T می‌باشد. سلول‌های خاطره‌ای  $CD4^+T$ ، میزان بیشتری از MDR1 را نسبت به انواع غیر خاطره‌ای بیان می‌کنند. این پمپ پروتئینی موجب کاهش حرکت یون‌های کلسیم در این سلول‌ها ( $CD44^{high}$ ) می‌شود. بیان و فعالیت این پمپ، در طی افزایش سن  $CD4^+T$  نیز، مشاهده شده است (۵۱). MDR1 در لنفوسیت‌های  $CD8^+T$  نیز دارای بیان می‌باشد که این میزان در مقایسه با سلول‌های  $CD4^+T$ ، بالاتر است (۵۲). بیان این پروتئین در سلول‌های naive  $CD8^+T$  نسبت به سلول‌های خاطره‌ای، بیش‌تر است. به منظور قرارگیری سلول‌های T در گره‌های لنفوای (T-cell homing)، انتقال اسفنگوزین ۱- فسفات (S1p) توسط MDR1 و انتقال LTC4 توسط پروتئین ناقل MRP1 از اهمیت زیادی برخوردار است (۵۲).

MDR1 با انتقال اینترلوکین ۱۲، در فعالیت لنفوسیت‌های T، دخالت دارد. اینترلوکین ۱۲، علاوه بر اینکه فاکتور رشد سلول‌های T است، موجب پیشبرد تکامل سلول‌های  $CD8^+T$  در مراحل انتهایی تمایز آن‌ها نیز، می‌شود (۱۳، ۵۳). احتمالاً، اینترلوکین ۱۲، از طریق القا بیان STAT4 و T-bet، موجب تحریک مراحل انتهایی تمایز سلول‌های T کمک‌کننده نوع ۱ ( $Th1$ )، در هنگام آلودگی می‌شود (۵۳). STAT4 بر روی ژن  $IFN\gamma$  موثر است و عملکرد ژن  $IFN\gamma$ ، در تکثیر سلول‌ها، دارای نقش مهمی می‌باشد (۵۴).

MDR1 در ترشح سیتوکین‌هایی مانند اینترلوکین ۲،

صورت فعالانه و با هیدرولیز ATP، منجر به عرضه مواد غذایی لازم و ضروری به مغز می‌شود. این موضوع بر عملکرد بهینه این پروتئین در حفظ هموستازی مغز، تاکید می‌کند و به همین دلیل MDR1 را دروازه بان و نگهبان مغز می‌نامند (۲۲، ۲۳، ۳۷، ۶۴-۶۲). نقش و عملکرد پروتئین MDR1 در سلول‌های طبیعی سیستم عصبی و همچنین در هنگام بروز اختلالات بالینی به اختصار در جدول شماره ۲ آورده شده است.



تصویر شماره ۳: در این شکل نقش MDR1 در سد خونی-مغزی نشان داده شده است. A-MDR1 (P-gp) پروتئین گذرنده از غشا، که به طیف گسترده‌ای از مولکول‌های کوچکی که از خون به اندوتلیوم مغز وارد می‌شوند، متصل می‌شود-B-اتصال پمپ MDR1 (P-gp) به ATP-C-با تغییر کنفورماسیون پمپ، سوبستراها به خارج سلول منتقل می‌شوند (برگرفته از منابع (۶۵، ۶۶).

عملکرد سد خونی-مغزی از موانع مهم در درمان بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی مانند بیماری صرع، قلمداد می‌شود، زیرا مانعی برای تحویل دارو محسوب می‌گردد. MDR1 در این بیماری افزایش بیان پیدا می‌کند و منجر به کاهش تحویل داروهای ضد صرع می‌شود که این امر حملات بعدی صرع را در پی خواهد داشت (۶۷).

بیان و عملکرد MDR1 عروقی در التهابات عصبی، به شدت کاهش می‌یابد (۲۲، ۶۲). کاهش عملکرد این پروتئین در سد خونی-مغزی، در پیشروی بیماری‌های تخریب کننده سیستم عصبی، مشاهده شده است (۹، ۶۲). کاهش بیان، عدم عملکرد و یا عملکرد غیر عادی

برای سایر سلول‌های ایمنی، می‌باشند (۵۶). این سلول‌ها دارای نقش اساسی در دفاع میزبان علیه عفونت‌های ویروسی می‌باشند. در مقایسه با سایر جمعیت‌های لوکوسیتی بالاترین سطح بیان MDR1 در سلول‌های NK مشاهده شده است. بررسی‌ها بیان بالای MDR1 را در سلول‌های کشنده طبیعی و غیرطبیعی نشان داده است (۵۷، ۵۸) و سلول‌های نوع CD56+ یا بالای از این پروتئین را نشان داده‌اند. رابطه‌ای بین تمایز و بیان MDR1 در مراحل انتهایی تکوین سلول‌های NK مشاهده نشده است (۶۰، ۵۹). SNP نوع C3435T همراه با کاهش بیان MDR1 در سلول‌های NK نوع CD56+ گزارش شده است (۶۱). فعالیت MDR1 در سلول‌های NK موجب کاهش ترشح ترکیبات سیتوتوکسیک شده، این پروتئین در تنظیم pH لیزوزوم‌های سلولی‌ها، نقش دارد (۵۲). سلول‌های دندریتیک، نقش مهمی را در پاسخ‌های ایمنی مضر مانند بیماری‌های خود ایمنی، بازی می‌کنند (۱۳). این سلول‌ها در جلوگیری از آسیب پاسخ‌های ایمنی ضد دستگاه عصبی مرکزی (CNS)<sup>۱</sup> دارای نقش کلیدی می‌باشند. نقص در تکامل این سلول‌ها، منجر به نقص در تولرانس سلول‌های خودی و در نتیجه فعال شدن پاسخ‌های ایمنی بر علیه سلول‌های خودی و بروز بیماری‌های خود ایمنی می‌شوند (۴۵).

#### نقش MDR1 در اختلالات عصبی

انتقال دهنده‌های ABC، از جمله MDR1، در شرایط طبیعی، به میزان زیادی در سلول‌های اندوتلیال پوشاننده لومن مویرگ‌های مغزی، که سد خونی-مغزی را ایجاد می‌کنند، بیان می‌شوند. این پروتئین با انتقال فعال متابولیت‌های تولید شده توسط بدن، داروها، ترکیبات نورو توکسیک و عوامل التهابی مانند: استروئیدها، پروستاگلاندین‌ها، لوکوترین‌ها، سیستم عصبی مرکزی را دور از دسترس این ترکیبات ناخواسته نگه می‌دارد (تصویر شماره ۳). علاوه بر این MDR1 به

1. Central Nerve System

دارد (۲۹). بیان MDR1 در پارانشیم مغز، سلول‌های گلیال و نورون، هنوز بحث بر انگیز بوده و همانگونه که در برخی مقالات بیان MDR1 در این بافت‌ها گزارش شده است، برخی مقالات دیگر بیان آن در سلول‌های گلیال و نورونی را مشاهده نکرده و پیشنهاد کرده‌اند که بیان MDR1 در این سلول‌ها ممکن است با پاتوفیزیولوژی دستگاه عصبی مرکزی مرتبط باشد (۶۹).

MDR1 در پاک‌سازی آمیلوئید  $\beta$  از مغز دارای نقش می‌باشد (۳۴، ۳۷، ۵). برای اولین بار Lam و همکارانش پیشنهاد کردند که MDR1 قادر به انتقال آمیلوئید  $\beta$  است (۷۰). آمیلوئید  $\beta_4$  و آمیلوئید  $\beta_{25}$  از سوبستراهای این پروتئین می‌باشند (۶۹، ۳۲) و از آنجایی که یکی از مشخصه‌های پاتولوژیکی عمده و مهم در بیماری آلزایمر، تجمع آمیلوئید  $\beta$  در پلاک‌های مربوط به پیری ایجاد شده در مغز این بیماران می‌باشد (۳۷)، به عنوان یک فرضیه پیشنهاد شده است که MDR1 در بیماری‌زایی بیماری آلزایمر درگیر می‌باشد (۳۳). به علاوه، عملکرد غیر طبیعی این پمپ در سد خونی - مغزی نشان داده شده است (۳۱). پاکسازی آمیلوئید  $\beta$  از مغز به داخل خون در دو مرحله صورت می‌گیرد که هر دو مرحله به وسیله یک رسپتور یا ناقل تسهیل می‌شود (۳۶). این زمانی است که، آمیلوئید  $\beta$  به صورت پپتید بوده و نمی‌تواند به طور مستقل از عرض غشاء پلاسمایی عبور کند. در اولین مرحله، آمیلوئید  $\beta$  بایستی از پارانشیم مغز از غشاء پلاسمایی غیر لومنی اندوتلیوم مویرگی، وارد سلول‌های اندوتلیال مویرگی شود. مطالعات نشان می‌دهد که این مرحله توسط  $LRP1^2$  تسهیل می‌شود. در دومین مرحله، آمیلوئید  $\beta$  بایستی از سلول‌های اندوتلیال مویرگی مغز از عرض غشاء پلاسمایی لومنی به داخل جریان خون مویرگ عصبی برود. MDR1 انتقال در این مرحله را میانجگری می‌کند (۷۰). این پروتئین نقش مهمی را در پردازش آمیلوئید  $\beta$  ایفا کرده، مستقیماً آمیلوئید  $\beta$  را از مغز به

MDR1، در اختلالات عصبی مانند آلزایمر، آنسفالیتیس HIV (۶۲) و مالتیپل اسکلروزیس (۲۲) گزارش شده است. مالتیپل اسکلروزیس یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی است که در آن سلول‌های T اختصاصی، به میلین سلول‌های خودی واکنش داده و سبب آسیب بافتی گسترده و شدید می‌شوند، در نتیجه منجر به آسیب‌های عصبی می‌گردند. در طی فرآیند این بیماری، سلول‌های T موجود در محیط پیرامون، به وسیله سلول‌های دندریتیک ارائه‌دهنده آنتی ژن، تحریک می‌شوند (۲۱). نقش سیستم ایمنی و عوامل التهابی مانند PAF<sup>1</sup> در این بیماری مورد قبول قرار گرفته است و سطح بالای از PAF در مایعات مغزی نخاعی بیماران مالتیپل اسکلروزیس شناسایی شده است. PAF از آستروسیت‌های فعال شده توسط MDR1 آزاد می‌شود (۶۸). از سوی دیگر MDR1 در انتقال متوگزانترون که در درمان بیماری مالتیپل اسکلروزیس استفاده می‌شود درگیر می‌باشد. به نظر می‌رسد که تغییرات ژنتیکی در MDR1 انتقال داروها را در درمان بیماری مالتیپل اسکلروزیس تحت تاثیر قرار می‌دهد (۴۱).

بیماری آلزایمر، یک اختلال عصبی پیش رونده و رایج‌ترین شکل زوال عقل مرتبط با سن است که با از دست دادن حافظه شروع و تا اختلال شناختی شدید، پیش می‌رود. یکی از مشخصه‌های پاتولوژیکی عمده و مهم در این بیماری، تجمع آمیلوئید  $\beta$  در پلاک‌های مربوط به پیری ایجاد شده در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر است. مکانیسم دقیقی که به وسیله آن، بیماری آلزایمر اتفاق می‌افتد تاکنون ناشناخته باقی مانده است ولی مطالعات نشان می‌دهد که ناقل‌های ABC شامل: MDR1، ABCG2، ABCC1، ABCA1 و ABCA2 موجود بر روی سطح سلول‌های اندوتلیال مغز در سد خونی - مغزی و پارانشیم مغز، ممکن است در ایجاد این بیماری شرکت داشته باشند (۶۹). MDR1 در هر دو غشاء لومنی و غیر لومنی سلول‌های اندوتلیال رگی وجود

2. low-density lipoprotein receptor related protein 1

1. platelet-activating factor



داخل جریان گردش خون انتقال می‌دهد و تجمع آمیلوئید  $\beta$  را خنثی می‌کند (۷۱). بنابراین، LRP و MDR1 در خروج آمیلوئید  $\beta$  از مغز دارای نقش می‌باشند (۷۲). در بیماری آلزایمر، SNP های C1236T، C3435T و G2677T/A، با تغییرات در عملکرد MDR1 در سد خونی-مغزی مرتبط می‌باشند. تغییرات ژنتیکی در MDR1، در گسترش رسوب آمیلوئید  $\beta$  در مغز دخیل می‌باشد. بلوکه کردن عملکرد MDR1، موجب کاهش انتقال آمیلوئید  $\beta$  می‌شود. بنابراین، رسوب‌های آمیلوئید  $\beta$  با بیان این پمپ پروتئینی در مغز انسان‌های مسن، دارای رابطه معکوس می‌باشد (۳۲، ۵). در ۳۰ درصد از بیماران دارای آلزایمر، بیان MDR1 مقایسه با افراد سالم کاهش یافته است (۷۳).

MDR1 در سد خونی-مغزی مانع ورود زنبیوتیک‌های متعددی مانند مهارکننده‌های پروتئاز HIV-1، به داخل مغز می‌شود. اخیراً نشان داده شده است که، این پمپ پروتئینی علاوه بر بخش لومنی سلول‌های اندوتلیال مویرگی مغز (۴۲)، در سلول‌های پارانشیمی مغز مانند: ماکروفاژهای مستقر در مغز و میکروگلیا نیز بیان می‌شود. بنابراین، غشاهای سلولی ماکروفاژهای مغزی، ممکن است به عنوان یک سد اضافی برای نفوذپذیری دارویی عمل کنند. از آنجایی که ماکروفاژها و میکروگلیا، مخزن اصلی ویروس HIV-1 هستند، این امر در درمان آلودگی دستگاه عصبی مرکزی به این ویروس مهم است. افزایش بیان این پروتئین در ماکروفاژهای مغزی و ماکروفاژهای آلوده شده به این ویروس در آزمایشگاه، نشان داده شده است. مهار MDR1، کارایی داروهای ضد HIV را افزایش می‌دهد (۷۴). عملکرد غیر معمولی دستگاه عصبی مرکزی، ناهنجاری‌های عروقی و سمیت عصبی در ضمن آلودگی با HIV-1، تا حدودی به پروتئین HIV-Tat مرتبط است. این پروتئین برای پیشبرد تغییرات بیماری عصبی مرتبط با آلودگی HIV، مسیر اکسیداتیو را القا می‌کند. این مسیر موجب فعال شدن NF- $\kappa$ B در سلول‌های اندوتلیال و

آستروسیت‌ها می‌شود. NF- $\kappa$ B به توالی اتصال خود در ناحیه پروموتوری ژن MDR1 متصل می‌شود. بنابراین، پروتئین Tat بر روی بیان MDR1 در سلول‌های اندوتلیال مغز موثر است و این افزایش بیان، مقاومت دارویی در طول درمان HIV را تسهیل می‌کند (۴۲).

## بحث

یکی از اعضای خانواده انتقال دهنده‌های ABC، MDR1 است. این پروتئین ۱۷۰ کیلو دالتونی ضمن هیدرولیز ATP موجب انتقال سوبستراهای مختلفی از عرض غشا می‌شود. MDR1 در سلول‌های متنوعی از جمله سلول‌های اندوتلیال مویرگی سد خونی-مغزی و جفت جنین، جمعیت‌های سلولی مغز استخوان و خون محیطی، غشاء سلول‌های بنیادی پر توان و سلول‌های ایمنی متنوعی شامل: مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های طبیعی‌کشنده (NK cells)، لنفوسیت‌های B و T، بیان می‌گردد. این پروتئین در بلوغ و تمایز سلول‌های دندریتیک دارای نقش می‌باشد. عملکرد این پروتئین در فرایندهای سلولی طبیعی بدن و مقاومت چند دارویی از طریق انتقال سوبستراهای متنوع انجام می‌پذیرد. از نقش‌های این پروتئین در سلول‌های T می‌توان به نقش ضد آپوپتوزی آن در مسیر وابسته به کاسپاز، عملکرد این پروتئین در سلول‌های CD8<sup>+</sup>T کشته و انتقال سیتوکین‌هایی مانند: IFN $\gamma$ ، IL-4 و IL-2 از سلول، اشاره کرد. MDR1 در سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن، موجب تسهیل مهاجرت این سلول‌ها به غدد لنفاوی و ترشح سیتوکین از آنها می‌شود. این پروتئین در سلول‌های NK، دارای بالاترین سطح بیان در بین سلول‌های ایمنی است و احتمالاً در فرایندهای ایمنی لیز سلولی با واسطه این سلول‌ها دخیل می‌باشد. MDR1 در سد خونی-مغزی با ممانعت از ورود ترکیبات متابولیت‌های تولید شده توسط بدن، داروها، ترکیبات نوروتوکسیک و عوامل التهابی به مغز موجب حفاظت از دستگاه عصبی مرکزی از آسیب می‌شود. بیان این پروتئین در

افزایش پاکسازی آمیلوئید  $\beta$  از مغز می‌گردد. به همین دلیل، به تازگی کاهش آمیلوئید  $\beta$  توسط این پمپ پروتئینی به عنوان یک رویکرد درمانی برای بیماری آلزایمر توصیه می‌شود.

بیماری‌های گوناگون تخریب کننده سیستم ایمنی مانند آلزایمر و مالتیپل اسکلروزیس، کاهش یافته و در بیماری‌زایی آن‌ها درگیر می‌باشد. نشان داده شده است که کاهش MDR1 با افزایش سطح آمیلوئید  $\beta$  در مغز مرتبط بوده و القای بیان این پمپ پروتئینی موجب

## References

- Bektaş-Kayhan K, Küçükhüseyin Ö, Karagöz G, Ünür M, Öztürk O, Ünüvar A, et al. Is the MDR1 C3435T Polymorphism Responsible for Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2012; 13(10): 5251-5215.
- Bazrafshani MR, Poulton KV, Mahmoodi M. A linkage and association analysis study in the multidrug resistance gene 1 (mdr1) in renal patients. *International journal of molecular epidemiology and genetics*. 2012; 3(4): 314.
- Eisenbraun MD, Miller RA. mdr<sup>1</sup>a-encoded P-glycoprotein is not required for peripheral T cell proliferation, cytokine release, or cytotoxic effector function in mice. *The Journal of Immunology*. 1999;163(5):2621-7.
- Langford D, Grigorian A, Hurford R, Adame A, Ellis RJ, Hansen L, et al. Altered P-glycoprotein expression in AIDS patients with HIV encephalitis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2004; 63(10): 1038-1047.
- van Assema DM, Lubberink M, Rizzu P, van Swieten JC, Schuit RC, Eriksson J, et al. Blood-brain barrier P-glycoprotein function in healthy subjects and Alzheimer's disease patients: effect of polymorphisms in the ABCB1 gene. *EJNMMI research*. 2012; 2(1): 1-6.
- Lee JS, Jung ID, Lee C-M, Noh KT, Park JW, Son KH, et al. Venlafaxine inhibits the development and differentiation of dendritic cells through the regulation of p-glycoprotein. *International immunopharmacology* 2011; 11(9): 1348-1357.
- Chaia X, Liub Q, Shaob W, Zhangb F, Wangb X, Wangb H. Bromocriptine enhances the uptake of <sup>99m</sup>Tc-MIBI in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Biomedical Research*. 2012; 26(3): 165-169.
- Singh A, Bousman C, Ng C, Byron K, Berk M. ABCB1 polymorphism predicts escitalopram dose needed for remission in major depression. *Translational psychiatry*. 2012; 2(11): e198.
- de Klerk OL, Willemsen A, Bosker FJ, Bartels AL, Hendrikse NH, den Boer JA, et al. Regional increase in P-glycoprotein function in the blood-brain barrier of patients with chronic schizophrenia:: A PET study with [<sup>11</sup>C] verapamil as a probe for P-glycoprotein function. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2010; 183(2): 151-156.
- Entezar-e-Ghaem M, Rahgozar S, Moafi A, Moshtaghian J, Esmaeli A, Abedi M, et al. Evaluation of mRNA Expression Profile of ABCG2/BCRP in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *JSSU* 2013; 21(5): 575-586.

11. Abedi M, Rahgozar S, Moafi AR, Moshtaghian J, Ghaedi K, Esmaili A, et al. MDR1 gene expression in acute lymphoblastic leukemia; Implications in pharmacokinetics and relapse. The 13th Iranian Pharmaceutical Sciences Congress; September 3-6, 2012 Isfahan-Iran Research in Pharmaceutical Sciences. 2012: S690
12. Abedi M., Rahgozar S., Moafi A.R., Ghaedi K., J. MS, EeGM, et al. Evaluation of the expression profile of MDR1 gene and assessment of its prognostic value in childhood ALL. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2014; 4: 326-334.
13. Pendse S, Behjati S, Schatton T, Izawa A, Sayegh M, Frank M. PGlycoprotein Functions as a Differentiation Switch in Antigen Presenting Cell Maturation. *American Journal of Transplantation* 2006; 6(12): 2884-2893.
14. Entezar-e-Ghaem M, Rahgozar S, A.R M. The methods to overcome ATP-binding cassette transporters-mediated multidrug resistance. *Journal of Isfahan Medical School* 2013; 30(213): 1919-1934.
15. Rahgozar S, Moafi A, Abedi M, Moshtaghian J, Ghaedi K, Esmaili A, et al. mRNA expression profile of multidrug-resistant genes in acute lymphoblastic leukemia of children, a prognostic value for ABCA3 and ABCA2. *Cancer Biology & Therapy* 2013; 15(1): 35-41.
16. Pendse S, Sayegh H, Frank H. P-glycoprotein-A Novel Therapeutic Target for Immunomodulation in Clinical Transplantation and Autoimmunity? *Current Drug Targets* 2003; 4(6): 469-476.
17. Izawa A, Schatton T, Frank NY, Ueno T, Yamaura K, et al. A novel in vivo regulatory role of P-glycoprotein in alloimmunity. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;394(3):646-52
18. Suttana W, Mankhetkorn S, Poompimon W, Palagani A, Zhokhov S, Gerlo S, et al. Differential chemosensitization of P-glycoprotein overexpressing K562/Adr cells by withaferin A and Siamois polyphenols. *Molecular cancer*. 2010;9(1):99.
19. van de Ven R, Scheffer GL, Scheper RJ, de Gruijl TD. The ABC of dendritic cell development and function. *Trends in Immunology* 2009; 30(9): 421-429.
20. Llaudó I, Cassis L, Torras J, Bestard O, Franquesa M, Cruzado JM, et al. Impact of Small Molecules Immunosuppressants on P-Glycoprotein Activity and T-cell Function. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 2012; 15(3): 407-419.
21. Kooij G, Backer R, Koning JJ, Reijerkerk A, van Horssen J, van der Pol SM, et al. P-glycoprotein acts as an immunomodulator during neuroinflammation. *PLoS One* 2009; 4(12): e8212.
22. Kooij G, Mizee MR, van Horssen J, Reijerkerk A, Witte ME, Drexhage JA, et al. Adenosine triphosphate-binding cassette transporters mediate chemokine (CC motif) ligand 2 secretion from reactive astrocytes: relevance to multiple sclerosis pathogenesis. *Brain* 2011; 134(2): 555-570.
23. van de Ven R, de Jong MC, Reurs AW, Schoonderwoerd AJ, Jansen G, Hooijberg JH, et al. Dendritic cells require multidrug resistance protein 1 (ABCC1) transporter activity for differentiation. *The Journal of Immunology* 2006; 176(9): 5191-5198.
24. Abedi M, Rahgozar S. P-glycoprotein 170; Its clinical importance and pathophysiological role in cancer. *Journal of*

- Isfahan Medical School 2013; 31(228): 274-293.
25. Elliott JI, Raguz S, Higgins CF. Multidrug transporter activity in lymphocytes. *British Journal of Pharmacology* 2004; 143(7): 899-907.
  26. Drach J, Gsur A, Hamilton G, Zhao S, Angerler J, Fiegl M, et al. Involvement of P-glycoprotein in the transmembrane transport of interleukin-2 (IL-2), IL-4, and interferon-gamma in normal human T lymphocytes. *Blood* 1996; 88(5): 1747-1754.
  27. Randolph GJ, Beaulieu S, Pope M, Sugawara I, Hoffman L, Steinman RM, et al. A physiologic function for p-glycoprotein (MDR-1) during the migration of dendritic cells from skin via afferent lymphatic vessels. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1998; 95(12): 6924-6929.
  28. Machado C, Calado R, Garcia A, Falcão R. Age-related changes of the multidrug resistance P-glycoprotein function in normal human peripheral blood T lymphocytes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2003; 36(12): 1653-1657.
  29. Bendayan R, Ronaldson PT, Gingras D, Bendayan M. In situ localization of P-glycoprotein (ABCB1) in human and rat brain. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2006; 54(10): 1159-1167.
  30. Kapoor A, Iqbal M, Petropoulos S, Ho HL, Gibb W, Matthews SG. Effects of Sertraline and Fluoxetine on P-Glycoprotein at Barrier Sites: In Vivo and In Vitro Approaches. *PLoS one* 2013; 8(2): e56525
  31. van Assema DM, Lubberink M, Bauer M, van der Flier WM, Schuit RC, Windhorst AD, et al. Blood-brain barrier P-glycoprotein function in Alzheimer's disease. *Brain* 2012; 135(1): 181-189.
  32. Frankfort SV, Doodeman VD, Bakker R, Tulner LR, Van Campen JP, Smits PH, et al. ABCB1 genotypes and haplotypes in patients with dementia and age-matched non-demented control patients. *Molecular neurodegeneration*. 2006; 1(1): 13.
  33. Kohen R, Shofer J, Korvatska O, Petrie E, Wang L, Schellenberg G, et al. ABCB1 Genotype and CSF  $\beta$ -Amyloid in Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2011; 24(2): 63-66.
  34. Kuhnke D, Jedlitschky G, Grube M, Krohn M, Jucker M, Mosyagin I, et al. MDR1 (ABCB1) Mediates Transport of Alzheimer's Amyloid  $\beta$  Peptides—Implications for the Mechanisms of A $\beta$  Clearance at the Blood-Brain Barrier. *Brain Pathology* 2007; 17(4): 347-353.
  35. Provias J. P-Glycoprotein Altered Expression in Alzheimer's Disease: Regional Anatomic Variability. *Journal of Neurodegenerative Diseases* 2013; 2013.
  36. Brenn A, Grube M, Peters M, Fischer A, Jedlitschky G, Kroemer HK, et al. Beta-amyloid downregulates MDR1-P-glycoprotein (Abcb1) expression at the blood-brain barrier in mice. *International journal of Alzheimer's Disease* 2011; 2011.
  37. Hartz AM, Miller DS, Bauer B. Restoring blood-brain barrier P-glycoprotein reduces brain amyloid- $\beta$  in a mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular pharmacology* 2010; 77(5): 715-723.
  38. Carrano A, Snkhchyan H, Kooij G, van der Pol S, van Horssen J, Veerhuis R, et al. ATP-binding cassette transporters P-glycoprotein and breast cancer related protein are reduced in capillary cerebral amyloid angiopathy.

- Neurobiology of Aging 2014; 35(3): 565-575.
39. Brenn A, Grube M, Jedlitschky G, Fischer A, Strohmeier B, Eiden M, et al. St. John's Wort Reduces BetaAmyloid Accumulation in a Double Transgenic Alzheimer's Disease Mouse Model—Role of P Glycoprotein. *Brain Pathology* 2014; 24(1): 18-24.
40. Qosa H, Abuasal BS, Romero IA, Weksler B, Couraud P-O, Keller JN, et al. Differences in amyloid- $\beta$  clearance across mouse and human blood-brain barrier models: Kinetic analysis and mechanistic modeling. *Neuropharmacology* 2014; 79: 668-678.
41. Cotte S, Von Ahsen N, Kruse N, Huber B, Winkelmann A, Zettl UK, et al. ABC-transporter gene-polymorphisms are potential pharmacogenetic markers for mitoxantrone response in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132(9): 2517-2530.
42. ayashi K, Pu H, Tian J, Andras IE, Lee YW, Hennig B, et al. HIVTat protein induces Pglycoprotein expression in brain microvascular endothelial cells. *Journal of Neurochemistry* 2005; 93(5): 1231-1241.
43. Johnstone RW, Cretney E, Smyth MJ. P-glycoprotein protects leukemia cells against caspase-dependent, but not caspase-independent, cell death. *Blood* 1999; 93(3): 1075-1085.
44. Ruefli AA, Bernhard D, Tainton KM, Kofler R, Smyth MJ, Johnstone RW. Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) overcomes multidrug resistance and induces cell death in Pglycoprotein expressing cells. *International Journal of Cancer* 2002; 99(2): 292-8.
45. Mohammad MG, Hassanpour M, Tsai VW, Li H, Ruitenberg MJ, Booth DR, et al. Dendritic Cells and Multiple Sclerosis: Disease, Tolerance and Therapy. *International journal of molecular sciences*. 2012; 14(1): 547-62
46. Tan JK, O'Neill HC. Concise review: dendritic cell development in the context of the spleen microenvironment. *Stem Cells* 2007; 25(9): 2139-2145.
47. Jin P, Han TH, Ren J, Saunders S, Wang E, Marincola FM, et al. Molecular signatures of maturing dendritic cells: implications for testing the quality of dendritic cell therapies. *Journal of Translational Medicine* 2010; 8(1): 4.
48. Pereira MI, Paiva A. Dendritic cells in cord blood transplantation: a review. *Stem Cells International*. 2011; 2011.
49. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, Usui Y, Iwakura Y, Isoda K, et al. Mature dendritic cell suppression by IL-1 receptor antagonist on retinal pigment epithelium cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013; 54(5): 3240-3249.
50. van de Ven R, Scheffer GL, Reurs AW, Lindenberg JJ, Oerlemans R, Jansen G, et al. A role for multidrug resistance protein 4 (MRP4; ABCC4) in human dendritic cell migration. *Blood* 2008; 112(6): 2353-2359.
51. Lefebvre JS, Haynes L. Aging of the CD4 T Cell Compartment. *Open Longevity Science* 2012; 6: 83-91.
52. van de Ven R, Oerlemans R, van der Heijden JW, Scheffer GL, de Gruijl TD, Jansen G, et al. ABC drug transporters and immunity: novel therapeutic targets in autoimmunity and cancer. *Journal of Leukocyte Biology* 2009; 86(5): 1075-1087.
53. Villegas-Mendez A, de Souza JB, Lavelle S-W, Findlay EG, Shaw TN, van Rooijen N, et al. IL-27 receptor signalling restricts the formation of pathogenic, terminally

- differentiated Th1 cells during malaria infection by repressing IL-12 dependent signals. *PLoS Pathogens* 2013; 9(4): e1003293.
54. Kallal LE, Biron CA. Changing partners at the dance: Variations in STAT concentrations for shaping cytokine function and immune responses to viral infections. *Landes Bioscience* 2013; 2(1): 27-36.
  55. Wirths S, Lanzavecchia A. ABCB1 transporter discriminates human resting naive B cells from cycling transitional and memory B cells. *European Journal of Immunology* 2005; 35(12): 3433-3441.
  56. Orange JS. Unraveling human natural killer cell deficiency. *The Journal of Clinical Investigation* 2012; 122(3): 798-801.
  57. Wang B, Li XQ, Ma X, et al. Immunohistochemical expression and clinical significance of P-glycoprotein in previously untreated extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *American Journal of Hematology* 2008; 83(10): 795-799.
  58. Bansal T, Jaggi M, Khar R, et al. Emerging significance of flavonoids as P-glycoprotein inhibitors in cancer chemotherapy. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 2009; 12(1): 46-78.
  59. Egashira M, Kawamata N, Sugimoto K, et al. P-glycoprotein expression on normal and abnormally expanded natural killer cells and inhibition of P-glycoprotein function by cyclosporin A and its analogue, PSC833. *Blood* 1999; 93(2): 599-606.
  60. Drain S, Catherwood MA, Alexander HD. Multidrug resistance in the chronic lymphoproliferative disorders. *Leukemia & lymphoma* 2010; 51(10): 1793-1804.
  61. Jafar T, Prasad N, Agarwal V, Mahdi A, Gupta A, Sharma RK, et al. MDR-1 gene polymorphisms in steroid-responsive versus steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011; 26(12): 3968-3974.
  62. Kooij G, van Horssen J, de Lange E, Reijerkerk A, van der Pol S, van Het Hof B, et al. T lymphocytes impair P-glycoprotein function during neuroinflammation. *Journal of Autoimmunity* 2010; 34(4): 416-425.
  63. Cannon RE, Peart JC, Hawkins BT, Campos CR, Miller DS. Targeting blood-brain barrier sphingolipid signaling reduces basal P-glycoprotein activity and improves drug delivery to the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012; 109(39): 5930-5951.
  64. Abedi M, Rahgozar S. Importance of P-glycoprotein in neuroinflammation. The 1st International and 5th Annual Congress of Iranian Neurogenetic Society. 2011: p. 64.
  65. Durmus S, Xu N, Sparidans R, Wagenaar E, Beijnen J, Schinkel A. P-glycoprotein (MDR1/ABCB1) and breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) restrict brain accumulation of the JAK1/2 inhibitor, CYT387. *Pharmacological Research* 2013; 76: 9-16.
  66. Osherovich L. Beating the brain's bouncer. *SciBX: Science-Business eXchange*. 2009; 2(19).
  67. Abedi M, Rahgozar S. P-glycoprotein's role in drug resistance in epilepsy and its regulatory mechanisms. The 1st International and 5th Annual Congress of Iranian Neurogenetic Society. 2011: P. 88
  68. Kooij G, van Horssen J, Bandaru VVR, Haughey NJ, De Vries HE. The role of ATP-binding cassette transporters in neuroinflammation: relevance for bioactive lipids. *Front Pharmacol* 2012; 3.

- 
69. Abuznait AH, Kaddoumi A. Role of ABC Transporters in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. ACS chemical neuroscience 2012; 3(11): 820-831.
70. Wolf A, Bauer B, Hartz AM. ABC transporters and the Alzheimer's disease enigma. Frontiers in Psychiatry. 2012; 3.
71. ElAli A, Rivest S. The role of ABCB1 and ABCA1 in beta-amyloid clearance at the neurovascular unit in Alzheimer's disease. Frontiers in physiology. 2013; 4.
72. Marques F, Sousa JC, Sousa N, Palha JA. Blood-brain-barriers in aging and in Alzheimer's disease. Mol Neurodegener 2013; 8(1): 1-9.
73. Piehler AP, Özcürümez M, Kaminski WE. A-subclass ATP-binding cassette proteins in brain lipid homeostasis and neurodegeneration. Frontiers in Psychiatry. 2012; 3.
74. Spitzenberger TJ, Heilman D, Diekmann C, Batrakova EV, Kabanov AV, Gendelman HE, et al. Novel delivery system enhances efficacy of antiretroviral therapy in animal model for HIV-1 encephalitis. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2006; 27(5): 1033-1042.

Archive of SID

## *The Role of MDR1 in Immune System and Neurodegenerative Disorders*

Zohreh Khosravi Dehaghi<sup>1</sup>,  
Narges Aberuyi<sup>1</sup>,  
Marjan Abedi<sup>1</sup>,  
Soheila Rahgozar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MSc in Molecular Cell Biology, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran  
<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

(Received January, 5 2014 ; Accepted May 18, 2014)

### **Abstract**

**Background and purpose:** MDR1 is nowadays considered as a known transporter involved in drug resistance of different cancers. However, the importance of this protein in different systems of the body and its functional role in other diseases is less studied. This article aimed at investigating the role of MDR1 in the immune system and neurological disorders, and also exploring the possible therapeutic use of this protein.

**Material and Methods:** In this review we studied 68 reputable articles published between 1998 and 2014 (both in Persian and English). The search engines included PubMed, Google Scholar, Science Direct and Elsevier databases.

**Results:** The expression of MDR1 increases during the maturation of dendritic cells and their migration to lymph nodes to activate T lymphocytes. The function of this protein has been reported in naive B cells and it is expressed during the activation of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes. Compared with other leukocyte populations, MDR1 expression levels are the highest in NK cells. MDR1 activity in brain capillary endothelial cells, involved in blood-brain barrier, prevents the entry of small drugs and inflammatory molecules into the CNS. The protein expression is reduced in a variety of immune destructive diseases.

**Conclusion:** This article identifies the importance and function of MDR1 in brain capillary endothelial cells and those involved in the immune system. Considering the confirmed role of MDR1 in immunological and degenerative disorders, this article may help in resolving the disorders caused by the lack of MDR1 expression.

**Keywords:** MDR1, immune system, blood - brain barrier, alzheimer's disease, multiple sclerosis