ORIGINAL ARTICLE

The Role of MDR1 in Immune System and Neurodegenerative Disorders

Zohreh Khosravi Dehaghi[1],
Narges Aberuyi[1],
Marjan Abedi[1],
Soheila Rahgozar[2]

[1] MSc in Molecular Cell Biology, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
[2] 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 $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocytes. Compared with other leukocyte populations, MDR1 expression levels are the highest in NK cells. MDR1activity 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 MDR1in 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 MDR1expression.

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

J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(113): 12-26 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۱۳ خرداد سال ۱۳۹۳ (۲۶-۱۲)

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

زهره خسروی دهقی[۱]
نرگس آبروی[۱]
مرجان عابدی[۱]
سهیلا رهگذر[۲]

چکیده

سابقه و هدف: MDR1 امروزه به عنوان شناخته شده‌ترین 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 ۱۹۹۸تا ۲۰۱۴ منتشر شده می‌پردازد و در مواردی به تجاربی که گروه ما در دانشگاه اصفهان در خصوص این پروتئین به دست آورده اشاره می شود.

یافته‌ها: بیان پروتئین MDR1 در بلوغ سلول‌های دندریتیک و مهاجرت به گره‌های لنفاوی، و هم‌چنین در فرآیند فعال شدن لنفوسیت‌های T نوع $CD8^+$ و $CD4^+$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، درگیر در ایجاد سد خونی - مغزی، به منظور جلوگیری از ورود مولکول های 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.بی شک 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). ایزوفرم MDR3، با هیدرولیز ATP، موجب انتقال فسفولیپیدها می‌شود.

مولف مسئول: سهیلا رهگذر- اصفهان: خیابان هزار جریب-کد پستی: ۷۳۴۴۱-۸۱۷۴۶ E-mail: rahgozar@sci.ui.ac.ir

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

۲. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

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

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[1]) کشف شده است که عمده این SNP ها در مناطق اینترونی بوده و فقط میزان بسیار کمی در ناحیه کدکنندگی است و منجر به تغییر در اسیدآمینه می‌شود(۵). محصول این ژن، یک پروتئین ۱۷۰ کیلو دالتونی گذرنده از غشا می باشد(۶، ۷). MDR1 عضو اول از زیر خانواده B، از خانواده بزرگ ناقل های دارای جایگاه اتصال به آدنوزین تری فسفات (ABC[2]) است که ژن‌های این خانواده به میزان زیادی در میان گونه‌های یوکاریوتی از جمله انسان حفاظت شده هستند(۱۰-۸). این پروتئین در خلال مطالعه بر روی مقاومت به شیمی درمانی در سلول‌های سرطانی همستر کشف شد(۸). بیان بالای ایزوفروم MDR1، به دلیل خارج کردن ترکیبات سمی از سلول، با فنوتیپ مقاومت چند دارویی (MDR[3]) 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 می کند(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 شبکیه و سلول‌های ایمنی متنوعی بیان می‌شود که عبارتند از: مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک، کشنده‌های طبیعی (NK cell)، لنفوسیت‌های B و T ، بیان دارد(۳، ۷، ۱۳، ۱۷، ۲۲- ۱۹). این پروتئین در سلول‌های سیستم ایمنی موجب خروج ملکول‌های بسیار متنوعی شامل زنوبیوتیک‌ها، استروئیدها، پروستاگلاندین‌ها، فسفولیپیدها، لیپیدها و سیتوکین ها،از عرض غشا می شود(۱۶). به همین دلیل، حدس زده می شود 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 زنوبیوتیک های مادر و ۳- فرآیندهای سلولی مانند: التهاب، تمایز سلول‌های ایمنی، سمیت زدایی، ترشح هورمون‌ها، تکامل سلول های بنیادی و جابه جایی چربی‌ها. پیشنهاد شده است که MDR1 مانند یک فلیپازلیپیدی یک‌طرفه عمل کرده و فسفولیپیدها را از لایه داخلی غشا به لایه خارجی غشاء منتقل می کند واز این طریق در انتقال فسفولیپیدها و جابه جایی کلسترول نیز دارای نقش می باشد(۲۴). بیان بالای MDR1 در جمعیت‌های سلولی T، منجر به کاهش غلظت دارویی داخل سلول و در نتیجه مقاومت این سلول ها 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 سلول های مربوط به سیستم ایمنی از جمله سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T، سلول‌های B، سلول‌های کشنده طبیعی و نقش آن در اختلالات عصبی، تشریح می گردد.

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

جدول شماره ۱: خلاصه ایی 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،2004(۲۵)	British Journal of Pharmacology	لنفوسیت های موشی	Real-time PCR ، Fluorochrome efflux assays	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	الیزا و استفاده از مهار کننده های MDR1	MDR1در انتقال سیتوکین هایی مانند IL-2, IL-4, IFN-γ در لنفوسیت های خون محیطی موثر می باشد.
Lee و همکاران، ۲۰۱۱ (۶)	International Immunopharmacology	سلول های دندریتیک مغز استخوان موش	فلوسیتومتری، Real Time PCR، وسترن بلات	کاهش MDR1 موجب مهار تمایز سلول های دندریتیک و ترشح سیتوکین هایی مانند IL-1,IL-2,IL-12 می شود.
Pendse و همکاران،۲۰۰۶ (۱۳)	American Journal of Transplantation	سلول های تک هسته ایی خون محیطی	ایمنوفلورسنت، فلوسیتومتری، تیمار دارویی و کشت سلولی	عملکرد MDR1 در مسیر تمایزی مونوسیت ها وابسته به IL_12 به سلول های دندریتیک در طی بلوغ سلول های ارائه کننده آنتی ژن
Randolphو همکاران،1998 (۲۷)	Proceedings of the National Academy of Sciences	Human split-thickness skin	Transendothelial Migration Assays, Immunostaining, فلوسیتومتری	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، 2003 (۲۸)	Brazilian journal of medical and clinical research	خون بندناف نوزاد	Rhodamine 123-efflux assay	بیشترین عملکرد MDR1 در سلول های T CD3+CD8+ 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	MDR1در غشای لومینال، آبلومینال (abluminal) ، آستروسیت و پری ست قرار دارد.
Kapoor وهمکاران،۲۰۱۳ (۳۰)	PloS one	سلول های اندوتلیال مغزی و موش نر	Calcein Accumulation Assay	داروی SSRI(selective serotonin reuptake inhibitors) می تواند فعالیت MDR1 را در سد خونی-مغزی و سد خونی- بیضه ای مهار و در نتیجه دارو وارد مغز شده وعمل کند.
Izawa و همکاران،2010 (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 معنا داری نداشت.
van Assema وهمکاران،۲۰۱۲ (۵)	EJNMMI research	بیماران آلزایمری و افراد سالم	PET	تنوع ژنتیکی MDR1 ممکن است در گسترش آمیلوئدβ در مغز مشارکت کند.
Kohenو همکاران،۲۰۱۱ (۳۳)	J Geriatr Psychiatry Neurol	DNAبیماران دارای بیماری آلزایمر و افراد سالم	TaqMan Real-time PCR	پلی مورفیسم های G2677T/A و C3435T ارتباط مشخصی با بیماری آلزایمر و سطح آمیلوئدβ ندارند.
Kuhnke و همکاران، ۲۰۰۷(۳۴)	International Society of Neuropathology	LLC cell line	ایمنوفلورسنت و ایمنوبلات	آمیلوئدβ 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 آمیلوئدβ بسیارکم است.
Brenn و همکاران،۲۰۱۱ (۳۶)	International Journal of Alzheimer's Disease	موشهای نر ۹۰ روزه	ایمنوهیستوشیمی وReal-Time	افزایشAβ1-42 منجر به کاهش بیان MDR1 می شود.
Hartz و همکاران،۲۰۱۰ (۳۷)	Molecular pharmacology	موش	وسترن بلات و Immunostaining	مهار کننده MDR1 ، سطح آمیلوئدβ 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	آمیلوئد β، کاهش بیان MDR1 را القا می کند.
Brennو همکاران،۲۰۱۴ (۳۹)	Brain Pathology	موش های نر	ایمنوهیستوشیمی و وسترن بلات	القای MDR1 ممکن است پاکسازی آمیلوئدβ از مغز راافزایش دهد
Qosa و همکاران،۲۰۱۴(۴۰)	Neuropharmacology	موش های نر	Brain efflux index (BEI) و وسترن بلات	مهار MDR1 بر روی تخریب و هضم آمیلوئدβ 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 پی-گلیکوپروتئین در عروق مغزی بیماران MS کاهش می یابد.
Cotte و همکاران،۲۰۰۹(۴۱)	Brain	بیماران MS و افراد سالم	فلوسیتومتری	پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن MDR1 ، ممکن است مارکرهای فارماکوژنتیکی مرتبط با پاسخ بالینی به درمان با میتوگزانترون 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 همکارانش، ۲۰۰۵ (۴۲)	Journal of neurochemistry	سلول های اندوتلیال مغز موش نر	ایمنوسیتوشیمی، ایمنوبلاتینگ و Real-time PCR	پروتئین HIV-Tatموجب افزایش بیان MDR1 در سطح mRNA و پروتئین می شود.
Johnstone و همکاران، ۱۹۹۹(۴۳)	Blood	CEM-CCRF cell line	ایمنوبلات، clonogenic assays, cytotoxic assay	مرگ سلولی وابسته به کاسپاز ها مهار گردید.

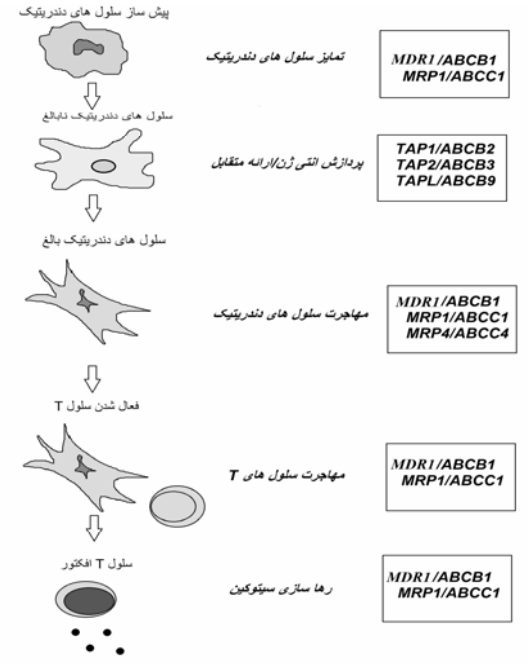
عملکرد MDR1 در سیستم ایمنی

MDR1 در سلول‌های T در عملکرد سلول‌های T$CD8^+$ کشنده) و مؤثر بوده و در مسیر وابسته به کاسپاز دارای نقش ضد آپوپتوزی است(۴۴). هم‌چنین در سلول‌های ارائه کننده آنتی ژن(APC) بر تمایز مونوسیت‌ها به سلول‌های دندریتیک مشتق شده از میلوئید(۶)، بر

توانایی APC برای القا تکثیر سلول T آلوژنیک و بر مهاجرت درون اندوتلیالی فاگوسیت‌های تک هسته‌ایی (۱۶) و در سلول‌های NK(کشنده طبیعی) بر لیز سلولی با واسطه‌ی سلول‌های NK تاثیرگذار می‌باشد(۱۶). در ذیل به نقش این پروتئین در سلول‌های مختلف سیستم ایمنی اعم از سلول‌های دندریتیک، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و لنفوسیت‌های B و T پرداخته شده است.

نقش MDR1 در سلول های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک جمعیت هتروژنی از سلول‌های تخصصی ارائه‌دهنده آنتی ژن می‌باشند که به دلیل توانایی منحصر به فرد برای تحریک سلول‌های naive T ، دارای نقش اساسی و مؤثری در آغاز و تنظیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی واکتسابی مرتبط می‌باشند(۴۷- ۴۵). این سلول‌ها به عنوان تنظیم کننده های تحمل خودی نیز عمل می‌کنند(۲۸، ۴۸). سلول‌های دندریتیک از سلول‌های پیش ساز مغز استخوان منشا می‌گیرند. سلول‌های دندریتیک نابالغ، دربافت های محیطی ساکن بوده و محیط اطرف خود را برای به دام انداختن و پردازش آنتی ژن ها جستجو می‌کنند. این سلول‌ها پس از بلعیدن آنتی ژن و پردازش، آن را متصل به مولکول‌های MHCI, II، بر سطح خود ارائه می‌دهند(۴۵، ۴۹). سلول‌های دندریتیک ها در حضور آنتی ژن‌های بیگانه و سیگنال های بافت آلوده شده، بالغ می‌شوند و بیان تقویت شده یک رسپتور سیتوکین خاص و مولکول‌های کمک تحریک‌کننده[1]، موجب تسهیل مهاجرت آن‌ها به مناطق استقرار سلول‌های T در بخش پاراکورتیکال غدد لنفاوی، می‌شود(۱۳، ۲۳، ۴۳). در انسان انتقال دهنده‌هایی مثل MRP1 ، MRP4 و MDR1، نقش کلیدی و مشخصی را در مهاجرت سلول‌های دندریتیک بازی می‌کنند(۵۰). در تصویر شماره ۱ بیان MDR1 در مراحل مختلف عملکرد سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت T نشان داده شده است.

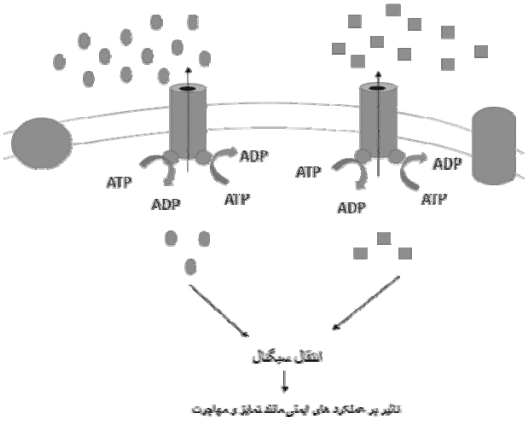


تصویر شماره ۱: بیان انتقال دهنده های دارویی در مراحل مختلف سلول های ایمنی دندریتیک و لنفوسیت های T.انتقال دهنده های ABC می توانند با انتقال واسطه های التهابی مختلف در ایمنی با واسطه سلولی موثر باشند.(بر گرفته از منبع (۱۹) با دخل و تصرف)

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

1- Co-stimulator molecules

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 سلول های دندریتیک به گره‌های لنفاوی به IL-1β و در موش علاوه بر آن به TNFα 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-1β و TNFα 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(۲۳،۱۹).



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

در خصوص نقش MDR1 در عملکرد سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی ژن، مشاهده شده است که این پروتئین به وسیله مونوسیت‌های دارای مارکر $CD14^+$ 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(۱۳،۱). سلول‌های لانگرهانس که زیرمجموعه‌ای از سلول‌های دندریتیک بوده و در پوست قرار دارند، بیان کننده 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 $CD14^+$ تحریک شده توسط لیپوپلی ساکارید، نیزدخالت دارد. سلول‌های دندریتیک، رسپتور اینترلوکین ۱۲ را بیان کرده و اینترلوکین ۱۲، موجب تحریک و فعال شدن فاکتور NF-κβ[1] (Nuclear Factor-κβ) در این سلول‌ها می‌شود. فعالیت NF-κβ، یک رویداد ضروری در آغاز بلوغ سلول‌های دندریتیک می باشد 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 ($CD11^+C$) 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

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(۱۶،۱). 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. سلول های خاطره ایی $CD4^+T$، 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 T خاطره‌ای، بیش‌تر است. به منظور قرارگیری سلول‌های T در گره‌های لنفاوی (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 لنفوسیت های 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(۵۳،۱۳). احتمالاً، اینترلوکین ۱۲، ازطریق القا بیان STAT4 و T-bet، موجب تحریک مراحل انتهایی تمایز سلول‌های T کمک‌کننده نوع 1 (Th1)، در هنگام آلودگی می‌شود(۵۳). STAT4 بر روی ژن IFNγ موثر است و عملکرد ژن IFNγ، در تکثیر سلول‌ها، دارای نقش مهمی می‌باشد(۵۴).

MDR1 در ترشح سیتوکین‌هایی مانند اینترلوکین ۲، اینترکولین ۴ و IFNγ 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 IFNγ و Th2 برای تولید IL-4، می شود(۱۷). MDR1 در بقا و تمایز سلول‌های T و عملکرد موثر سلول‌های T کشنده 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 منشا 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 وتمایز این سلول‌ها به سلول‌های B خاطره‌ای، فعالیت این پمپ پروتئینی کاهش یافته، یا از بین می‌رود(۵۲، ۵۵).

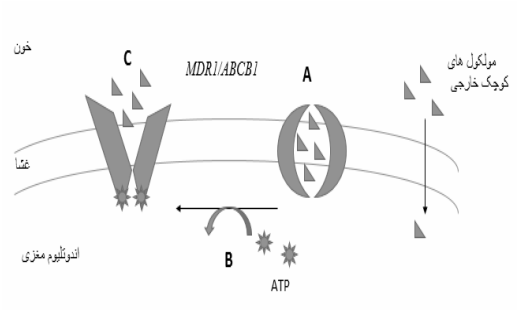
نقش MDR1 در سلول های NK

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

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+ بیا بالایی از این پروتئین را نشان داده‌اند. رابطه‌ای بین تمایز و بیان MDR1 در مراحل انتهایی تکوین سلول‌های NK مشاهده نشده است(۵۹،۶۰).SNP نوع C3435T همراه با کاهش بیان MDR1 در سلول‌های NK نوع $CD56^+$ گزارش شده است(۶۱). فعالیت MDR1 در سلول های 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[1]) 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 نوروتوکسیک 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 صورت فعالانه و با هیدرولیز ATP، منجر به عرضه مواد غذایی لازم وضروری به مغز می‌شود. این موضوع بر عملکرد بهینه این پروتئین در حفظ هموستازی مغز، تاکید می‌کند وبه همین دلیل MDR1 را دروازه‌بان و نگهبان مغز می‌نامند(۲۲،۲،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 گسترده ایی از مولکول های کوچکی که از خون به اندوتلیوم مغز وارد می شوند، متصل می شود-B- اتصال پمپ MDR1 (P-gp) به C-ATP- باتغییر کنفورماسیون پمپ، سوبستراها به خارج سلول منتقل می شوند(برگرفته از منابع (۶۶،۶۵).

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

1. Central Nerve System

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[1] در این بیماری مورد قبول قرار گرفته است و سطح بالایی 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 β 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 سلول های 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 سلول های اندوتلیال رگی وجود 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 β از مغز دارای نقش می‌باشد(۳۷،۳۴،۵). برای اولین بار Lam و همکارانش پیشنهاد کردند که MDR1 قادر به انتقال آمیلوئید β است(۷۰). آمیلوئید β_{40} و آمیلوئید β_{42} از سوبستراهای این پروتئین می‌باشند(۶۹،۳۲) و از آن‌جایی که یکی از مشخصه‌های پاتولوژیکی عمده و مهم در بیماری آلزایمر، تجمع آمیلوئید β 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 β 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 β به صورت پپتید بوده و نمی‌تواند به طور مستقل از عرض غشاء پلاسمایی عبور کند. در اولین مرحله، آمیلوئید β بایستی از پارانشیم مغز از غشاء پلاسمایی غیر لومنی اندوتلیوم مویرگی، وارد سلول های اندوتلیال مویرگی شود. مطالعات نشان می‌دهد که این مرحله توسط LRP1[2] تسهیل می‌شود. در دومین مرحله، آمیلوئید β 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 β ایفا کرده، مستقیما آمیلوئید β را از مغز به

1. platelet-activating factor

2. low-density lipoprotein receptor related protein1

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

MDR1 در سد خونی- مغزی مانع ورود زنوبیوتیک‌های متعددی مانند مهارکننده‌های پروتئاز HIV-1، به داخل مغز می‌شود. اخیرا 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-κβ در سلول‌های اندوتلیال و آستروسیت‌ها می‌شود. NF-κβ به توالی اتصالی 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 سلول های بنیادی پرتوان 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 درفرایندهای سلولی طبیعی بدن و مقاومت چند دارویی از طریق انتقال سوبستراهای متنوع انجام می‌پذیرد. از نقش‌های این پروتئین درسلول‌های T می‌توان به نقش ضد آپوپتوزی آن در مسیر وابسته به کاسپاز، عملکرد این پروتئین در سلول های $CD8^+T$ کشنده و انتقال سیتوکین‌هایی مانند: IFNγ ، 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 سلول های NK، دارای بالاترین سطح بیان در بین سلول های ایمنی است و احتمالا در فرایندهای ایمنی لیز سلولی با واسطه این سلول‌ها دخیل می‌باشد. MDR1 درسد خونی- مغزی با ممانعت از ورود ترکیبات متابولیت‌های تولید شده توسط بدن، داروها، ترکیبات نوروتوکسیک وعوامل التهابی به مغز موجب حفاظت از دستگاه عصبی مرکزی از آسیب می‌شود. بیان این پروتئین در

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 β در مغز مرتبط بوده و القای بیان این پمپ پروتئینی موجب افزایش پاکسازی آمیلوئید β از مغز می‌گردد. به همین دلیل، به تازگی کاهش آمیلوئید β توسط این پمپ پروتئینی به عنوان یک رویکرد درمانی برای بیماری آلزایمر توصیه می‌شود.

References

1. 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.
2. 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.
3. Eisenbraun MD, Miller RA. mdr١a-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.
4. 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.
5. 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.
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.
7. Chaia X, Liub Q, Shaob W, Zhangb F, Wangb X, Wangb H. Bromocriptine enhances the uptake of 99mTc-MIBI in patients with hepatocellular carcinoma. Journal of Biomedical Research. 2012; 26(3): 165-169.
8. 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.
9. 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 [11C] verapamil as a probe for P-glycoprotein function. Psychiatry Research: Neuroimaging. 2010; 183(2): 151-156.
10. 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, Esmaeli 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, Esmaeili 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 β-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. Mcoprotein (ABCB1) Mediates Transport of Alzheimer's Amyloidβ Peptides—Implications for the Mechanisms of Aβ 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-β 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-β 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 Pglycoprotein in previously untreated extranodal NK/Tcell 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 aAutoimmunity 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- glycoprotien's role in drug resistance in epilepsy and it's 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 neuro-inflammation: 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.