Abstract

Project Code: MRG MRG4780151

Project Title: Expression of P-glycoprotein and correlations with cytokines in cerebral malaria patienst

Investigator: Dr. Sudawadee Kongkhum, Medical Technology Department, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University, Rangsit campus

E-mail address: ss2sdwd @yahoo.com

Project Period: 4 years and 3 months

P-glycoprotein is an efflux protein, expressed on several cell types, including vascular endothelial cells at the blood-brain barrier (BBB). Function of P-gp at BBB is to prevent entry of potentially toxic molecules into brain parenchyma. Cerebral malaria is a complication in central-nervous system (CNS), found in patients with severe malaria. This is caused by infection of *Plasmodium falciparum*. In cerebral malaria (CM), several changes in CNS are developed, resulting in neurological symptoms, death and, possibly, neurological sequelae. In the present study, we assessed expression of P-gp at protein levels in postmortem brain samples. Five parts of brain, cerebellum, cerebral cortex, brain stem, hippocampus and striatum, were collected from seven subjects, which were divided into three groups; 1) CM (n=3), 2) encephalopathy with no infection of *P. falciparum* (n=1) and 3) other causes with no brain involvement (control, n=3). Brain-capillary endothelial cells were isolated and analyzed for P-gp expression by using SDS-PAGE and western blotting techniques. We observed that P-gp expression in brain-capillary endothelial cells decreased in striatum collected from all three CM subjects, compared to control samples. However, the expression in cerebellum was reduced in two of three CM subjects and only one CM subject showed the reduction in brain stem, hippocampus and cerebral cortex. In the encephalopathy subject, P-gp expression was reduced in cerebellum, cerebral cortex, brain stem and striatum, but not in hippocampus. These results demonstrated that expression of P-gp can be modulated in CM and encephalopathy, but the modulation is dissimilar in different parts of brain.

Keywords: cerebral malaria, P-glycoprotein, encephalopathy, brain capillary, endothelial cell

บทคัดย่อ

P-glycoprotein (P-gp) เป็นโปรตีนชนิด efflux protein ซึ่งพบอยู่บนเซลล์หลายชนิด รวมถึงเซลล์บุผนังหลอดเลือดที่ blood-brain barrier (BBB) หน้าที่ของ P-gp ที่ BBB ได้แก่การป้องกันไม่ให้โมเลกุลที่อาจทำให้เกิดพิษเข้าสู่เนื้อสมอง มาลาเรียขึ้นสมองเป็นภาวะแทรกซ้อนในสมองส่วนกลางที่พบในมาลาเรียขั้นรุนแรง ภาวะนี้เกิดจากการติดเชื้อมาลาเรียชนิด *Plasmodium falciparum* ในภาวะมาลาเรียขึ้นสมอง พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นหลายอย่างในสมองส่วนกลางทำให้เกิดอาการทางประสาท การเสียชีวิตและอาจรวมถึงผลกระทบต่อระบบประสาทที่อาจพบหลังจากการหายของโรค ในศึกษานี้ มีการประเมินการแสดงออกของ P-gp ระดับโปรตีนในตัวอย่างเนื้อเยื่อสมองที่เก็บหลังจากการเสียชีวิต โดยมีการเก็บสมองห้าส่วน (cerebellum, cerebral cortex, brain stem, hippocampus และ striatum) จากผู้เข้าร่วมการวิจัย จำนวน 7 ราย ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ 1) ผู้ที่เป็นมาลาเรียขึ้นสมอง (n=3), 2) ผู้ที่เป็น encephalopathy โดยไม่มีการติดเชื้อ *P. falciparum* (n=1) และ 3) ผู้ที่ไม่มีการแทรกซ้อนในสมอง (กลุ่มควบคุม, n=3) เซลล์บุผนังหลอดเลือดฝอยในสมองถูกแยกออกมาเพื่อการวิเคราะห์ระดับของการแสดงออกของ P-gp โดยใช้วิธี SDS-PAGE และเทคนิค western blotting เราพบว่าการแสดงออกของ P-gp expression ในเซลล์บุผนังหลอดเลือดฝอยในสมองลดลงในสมองส่วน striatum ที่แยกมาจากผู้ที่เป็นมาลาเรียขึ้นสมองทั้ง 3 ราย โดยเทียบกับกลุ่มควบคุม ในขณะที่เซลล์บุผนังหลอดเลือดฝอยในสมองมีการแสดงออกของ P-gp ลดลงใน cerebellum เพียง 2 รายจาก 3 ราย และใน brain stem hippocampus และ cerebral cortex พบการลดลงของ P-gp เพียง 1 ราย สำหรับกลุ่มที่เป็น encephalopathy โดยไม่มีการติดเชื้อ *P. falciparum* พบว่าการแสดงออกของ P-gp ลดลงในเซลล์บุผนังหลอดเลือดฝอยในสมองที่แยกจาก cerebellum, cerebral cortex, brain stem และ striatum แต่ไม่ลดลงใน hippocampus ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงการแสดงออกของ P-gp ที่เปลี่ยนไปในมาลาเรียขึ้นสมอง ซึ่งมีรูปแบบที่แตกต่างกันในแต่ละส่วนของสมอง