

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Especialização em Farmacologia

Dimitri Bassalo de Assis

**A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA CANINA: mecanismos de proteção
cerebral na saúde e na doença**

Belo Horizonte

2024

Dimitri Bassalo de Assis

**A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA CANINA: mecanismos de proteção
cerebral na saúde e na doença**

Monografia de especialização apresentada
ao Instituto de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Minas Gerais,
como requisito parcial à obtenção do título
de Especialista em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Enrrico Bloise

Belo Horizonte

2024

043

Assis, Dimitri Bassalo de.

A barreira hematoencefálica canina: mecanismos de proteção cerebral na saúde e na doença [manuscrito] / Dimitri Bassalo de Assis. – 2024.
51 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Enrrico Bloise.

Monografia de especialização apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

1. Farmacologia. 2. Barreira Hematoencefálica. 3. Membro 1 da Subfamília B de Cassetes de Ligação de ATP. 4. Genes MDR. 5. Cães. I. Bloise, Enrrico. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 615



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ATA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA Nº 51 DE DIMITRI BASSALO DE ASSIS

Às 14h do dia 15 do mês de julho de 2024, na forma videoconferência, realizou-se a sessão pública para a defesa da Monografia de **Dimitri Bassalo de Assis**. A presidência da sessão coube ao **Prof. Dr. Enrrico Bloise**. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Prof.^a Dr.^a Marinete Pinheiro Carreira**, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, **Dr. Pedro Carvalho Cassino**, Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo e **Prof. Dr. Enrrico Bloise**, orientador, Universidade Federal de Minas Gerais. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Monografia de Especialização**, intitulada: "**A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA CANINA: MECANISMOS DE PROTEÇÃO CEREBRAL NA SAÚDE E NA DOENÇA**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público, e decidiu considerar **APROVADA** a Monografia de Especialização. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 15 de julho de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Enrrico Bloise, Professor do Magistério Superior**, em 15/07/2024, às 17:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marinete Pinheiro Carrera, Usuário Externo**, em 18/07/2024, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Pedro Carvalho Cassino, Usuário Externo**, em 13/08/2024, às 13:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3332995** e o código CRC **BFD29FF9**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**"A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA CANINA: MECANISMOS DE PROTEÇÃO
CEREBRAL NA SAÚDE E NA DOENÇA"**

Dimitri Bassalo de Assis

Monografia de Especialização defendida e aprovada no dia **15 de julho de 2024**, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof.^a Dr.^a Marinete Pinheiro Carreira

Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro

Dr. Pedro Carvalho Cassino

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Enrrico Bloise

Universidade Federal de Minas Gerais

Orientador

Belo Horizonte, 15 de julho de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Enrrico Bloise, Professor do Magistério Superior**, em 15/07/2024, às 17:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marinete Pinheiro Carrera, Usuário Externo**, em 18/07/2024, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Pedro Carvalho Cassino, Usuário Externo**, em 13/08/2024, às 13:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3332999** e o código CRC **8E1270A4**.

AGRADECIMENTOS

À Deus, sempre presente, que me concedeu forças, a despeito das intempéries do corpo físico, me proporcionou energia e obstáculos que me obstinaram a continuar. À São Francisco de Assis, que foi e continua sendo o meu esteio e farol na medicina veterinária.

Aos meus amados pais, Carlos Augusto e Júlia Bassalo, os quais são os meus maiores exemplos e cujas características inefáveis me tornaram o que sou hoje. À minha amada avó, Pilara Bassalo, que com o seu amor e carinho me cativou ao longo do caminho. Ao meu amado avô, Harauld Coutinho, por ser meu primeiro exemplo de polímata.

À Ana Carolina Pena, minha querida noiva, que, a despeito de todas as intempéries e obstáculos enfrentados pelo meu corpo físico, não apenas me apoiou e amar, mas acreditou veementemente nas minhas faculdades mentais, mesmo quando eu duvidei. Ao meu sócio e amigo Vitor Cesar, por todo o apoio, fraternidade e crença em mim. Aos meus amigos, Marcel, João Victor, Gabriel, Victor Vaz, Cassino e Portilho por todo o apoio e amizade.

Ao meu orientador, Enrrico Bloise, por toda paciência, maestria e sabedoria transmitida ao longo do curso, tenho profunda admiração e respeito pelo polímata e especialista que o é, sendo nevrálgico não apenas no aspecto epistemológico do curso, mas no sentido humanístico transmitido.

Aos Docentes e equipe do curso de especialização do Departamento de Farmacologia da UFMG, por terem me proporcionado a oportunidade de aprender com grandes mestres, serei eternamente grato.

RESUMO

Esta revisão narrativa examina o papel da barreira hematoencefálica canina (BHE) na saúde e na doença, com foco no impacto do transportador de resistência a múltiplas drogas (MDR) glicoproteína P (P-gp) codificada pelo gene *ABCB1/MDR1*. A BHE é fundamental na manutenção da homeostase do sistema nervoso central e na proteção do cérebro contra xenobióticos. Examinamos o papel da mutação do gene MDR1 em raças específicas de cães que exibem atividade truncada da P-gp e perturbação da farmacocinética cerebral do medicamento. A revisão também abrange fatores que podem causar a disfunção funcional da BHE canina, incluindo as ações de condições inflamatórias, infecções, envelhecimento, trauma cranioencefálico e epilepsia, ressaltando as implicações significativas para a saúde e o papel da BHE como alvo terapêutico.

Palavras-chave: Barreira hematoencefálica (BHE); Espécie canina; Multidrug resistance (MDR); *ABCB1*; Glicoproteína P (P-gp).

ABSTRACT

This narrative review examines the role of the canine blood-brain barrier (BBB) in health and disease, focusing on the impact of the multidrug resistance (MDR) transporter P-glycoprotein (P-gp) encoded by the *ABCB1/MDR1* gene. The BBB is critical in maintaining central nervous system homeostasis and brain protection against xenobiotics. We examine the role of the *MDR1* gene mutation in specific dog breeds that exhibit truncated P-gp activity and disrupted drug brain pharmacokinetics. The review also covers factors that may disrupt the canine BBB, including the actions of inflammatory conditions, infection, aging, traumatic brain injury, and epilepsy, underlining their significant health implications and the BBB's role as a therapeutic target.

Keywords: Blood-brain barrier (BBB); Canine species; Multidrug resistance (MDR); *ABCB1*; P-glycoprotein (P-gp).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 MATERIAIS E MÉTODOS	11
3 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA CANINA..	11
3.1 Os componentes celulares da barreira hematoencefálica (BHE)	12
3.2 Células endoteliais cerebrais (CEB) e junções comunicantes	12
3.3 Processos Astrocíticos Podais (AFPS)	15
3.4 Pericitos.....	16
3.5 A lâmina basal.....	17
4 A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA CANINA E A PROTEÇÃO XENOBIÓTICA	18
4.1 Expressão de P-gp/ABCB1 em diferentes tecidos de barreira	23
4.2 Disfunção genética versus induzível da P-gp	23
4.3 Mutação genética do P-gp	23
4.4 Disfunção induzível do P-gp.....	24
5 FATORES E DOENÇAS QUE POTENCIALMENTE COMPROMETEM A FUNCIONALIDADE DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA CANINA (BHE)	25
5.1 Condições inflamatórias	25
5.2 Infecção e patógenos	26
5.3 Envelhecimento.....	29
5.4 Traumatismo cranioencefálico (TCE).....	30
5.5 Condições neoplásicas	30
5.6 Efeitos induzidos por medicamentos na BHE	31
5.7 Epilepsia.....	32
6 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma estrutura de vasos sanguíneos altamente especializada que separa o sangue circulante sistêmico do fluido extracelular encefálico. Desempenhando um papel chave na manutenção da homeostase do sistema nervoso central (SNC).^{1,2,3} A BHE regula a transferência de íons, nutrientes, oxigênio, toxinas, drogas e patógenos entre a corrente sanguínea e o SNC, não apenas garantindo que compostos essenciais possam perfundir o cérebro, mas também impedindo a infiltração de moléculas e agentes nocivos no SNC.^{1,3,4,5,6,7} A depuração de metabólitos cerebrais nocivos para a corrente sanguínea também é uma função importante da BHE. Como tal, a BHE orchestra a saída cerebral de CO₂, glutamato, lactato e β -amiloide, controlando ativamente os níveis de pH cerebral e prevenindo a formação de depósitos arteriais cerebrais e formação de placas cerebrais associadas à senescência encefálica e neurodegeneração.⁸

A BHE canina tem semelhanças estruturais e funcionais com os humanos, tornando-se um modelo adequado para investigar vários aspectos da função da BHE humana. Os cães são propensos a uma série de condições neurológicas semelhantes as encontradas em humanos. Estas incluem epilepsia, disfunção cognitiva e tumores cerebrais como meningiomas, astrocitomas e oligodendrogliomas.^{9,10,11,12,13,14,15} Consequentemente, a compreensão da BHE canina tem o potencial de esclarecer os mecanismos subjacentes a essas doenças e avançar em uma gama de opções de tratamento clínico e farmacológico para ambas as espécies. Além disso, o aprofundamento da pesquisa da BHE canina pode abrir caminho para métodos aprimorados de farmacocinética de medicamentos visando tratamento de afecções do SNC e melhorar a compreensão da proteção cerebral contra neurotóxicos. Tais avanços são urgentemente necessários, pois modular a função da BHE é vital quando se trata de gerenciar distúrbios neurológicos de forma eficiente.

Uma variedade de agentes terapêuticos tem acesso restrito ao SNC, levando a concentrações inadequadas de fármacos no cérebro e diminuindo assim o número de fármacos que podem ser usados para o tratamento de condições do SNC.^{16,17,18,19,20,21} Assim, é imperativo compreender os fatores que influenciam o transporte de drogas através da BHE para elaborar estratégias capazes de superar esses obstáculos e

aumentar a eficácia do tratamento de distúrbios neurológicos em caninos. Neste contexto, é fundamental entender diversos aspectos biológicos da BHE para melhor se entender os mecanismos de acesso de fármacos no cérebro. Embora a BHE canina seja um tema de crescente interesse, ainda existem lacunas significativas em nossa compreensão de suas características e funções únicas, bem como seu envolvimento em várias doenças. Muitos estudos investigando diferentes aspectos da biologia da BHE foram desenvolvidos em modelos de roedores. Aplicar esses achados no entendimento do funcionamento da BHE canina pode ser um desafio devido a diferenças na fisiologia e na apresentação de diversas doenças. Este trabalho de conclusão de Especialização tem como objetivo fornecer uma visão geral do conhecimento atual da BHE canina, e destacar áreas que necessitam de maiores investigações. Ao avançar nossa compreensão da BHE canina e suas implicações para a medicina veterinária e humana, podemos identificar caminhos potenciais para avanços terapêuticos na prevenção e tratamento de condições adversas do SNC.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O processo de pesquisa e busca dos artigos utilizados para a elaboração da presente revisão narrativa foi realizado na língua inglesa, nas seguintes *databases*: PubMed, Scite.ai e Google Scholar. Os seguintes termos foram utilizados para realizar a pesquisa e busca: *Dog, Canine, Blood-Brain Barrier, Multidrug resistance Gene 1, MDR1, Multi-drug resistance protein 1, P-glycoprotein, ABCB1, ATP-binding cassette*.

Durante o processo de preparação desta revisão narrativa, o autor utilizou GPT 4.0 (desenvolvido pela OpenAI) e Assistant (desenvolvido pela Scite.ai) para organizar e extrair dados relativos à medicina veterinária canina dos artigos revisados com o objetivo de consolidar o texto e garantir a integralidade da revisão. Após utilizar esta ferramenta/serviço, o autor revisou e editou o conteúdo conforme necessário.

3 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA CANINA

A BHE está presente em todos os animais vertebrados, exceto elasmobrânquios (tubarões, raias) e condrostei (esturjões), que dependem de uma barreira glial para separar o SNC da circulação sistêmica.⁴ A BHE efetivamente bloqueia a entrada no

cérebro da maioria das moléculas polares, solúveis em água, maiores que 450 Da, enquanto a entrada de moléculas menores que 450 Da pode ser regulada por diversos mecanismos, incluindo as ações de vários sistemas transportadores.^{26,27,28} Nesta revisão, discutiremos os componentes celulares da BHE (Figura 1 e Figura 2) e os relacionaremos com os mecanismos únicos de proteção da BHE no cérebro.

3.1 Os componentes celulares da barreira hematoencefálica (BHE)

A BHE consiste em células endoteliais cerebrais luminais (CEBs), revestidas externamente por processos podais de astrócitos (AFP), pericitos e componentes da matriz extracelular (membrana basal).^{29,30,31,32,33,34} A BHE é um dos principais constituintes da unidade neurovascular (NVU), que representa uma complexa rede de neurônios interagentes, astrócitos, CEBs, pericitos e componentes da matriz extracelular responsáveis por regular o fluxo sanguíneo cerebral e garantir um ambiente adequado para função cerebral.^{30,32,33,34} A disfunção da BHE tem sido implicada em vários distúrbios neurológicos, incluindo condições neurodegenerativas e acidente vascular cerebral.^{32,34,35,36}

3.2 Células endoteliais cerebrais (CEB) e junções comunicantes

As propriedades biológicas únicas das CEBs contribuem para sua permeabilidade seletiva e regulam o movimento de íons, moléculas e células entre o sangue e o cérebro.^{1,37,38,39} Portanto, não é surpreendente que as CEBs apresentem características distintas que as diferenciam das células endoteliais da circulação sistêmica. O fenótipo protetor da CEB é adquirido durante a vida intrauterina e se estabelece durante a barrerogênese hematoencefálica.^{40,41} Em mamíferos, sinais bioquímicos emitidos por células mesenquimais que circundam o sistema neural em desenvolvimento desempenham um papel crucial na orquestração da barrerogênese hematoencefálica.³¹ No entanto, há informações limitadas sobre os estágios iniciais do desenvolvimento da BHE na espécie canina.

Uma das principais características das CEBs é a presença de junções comunicantes, que são fundamentais para promover uma barreira física entre as células adjacentes e restringir o transporte paracelular de moléculas hidrofílicas e moléculas grandes -

do sangue para o cérebro.^{42,43} junções comunicantes da BHE são compostas por proteínas como a claudina-5, que são específica das CEBs.^{2,3,31,37} Além disso, a ocludina, uma proteína de membrana integral de 65 kDa,⁴⁴ e moléculas de adesão juncional como a JAM-1,⁴⁵ também desempenham papéis importantes na manutenção da integridade da BHE. Essas proteínas interagem entre si e com o citoesqueleto para formar uma rede complexa que sela o espaço intercelular, impedindo a difusão de substâncias indesejadas no cérebro.

É importante ressaltar que as CEBs têm uma redução drástica no número de fenestrações ou poros em comparação com as células endoteliais em outros tecidos.^{31,42} Essa característica contribui ainda mais para a permeabilidade seletiva da BHE ao limitar a passagem de moléculas e células grandes.³¹ De modo geral, as características distintas das células endoteliais na BHE, incluindo a presença de junções comunicantes, sistemas de transporte transmembrana especializados, fenestrações reduzidas e regulação por sinais neurais, contribuem para a permeabilidade seletiva e função protetora da BHE na manutenção da homeostase do SNC.

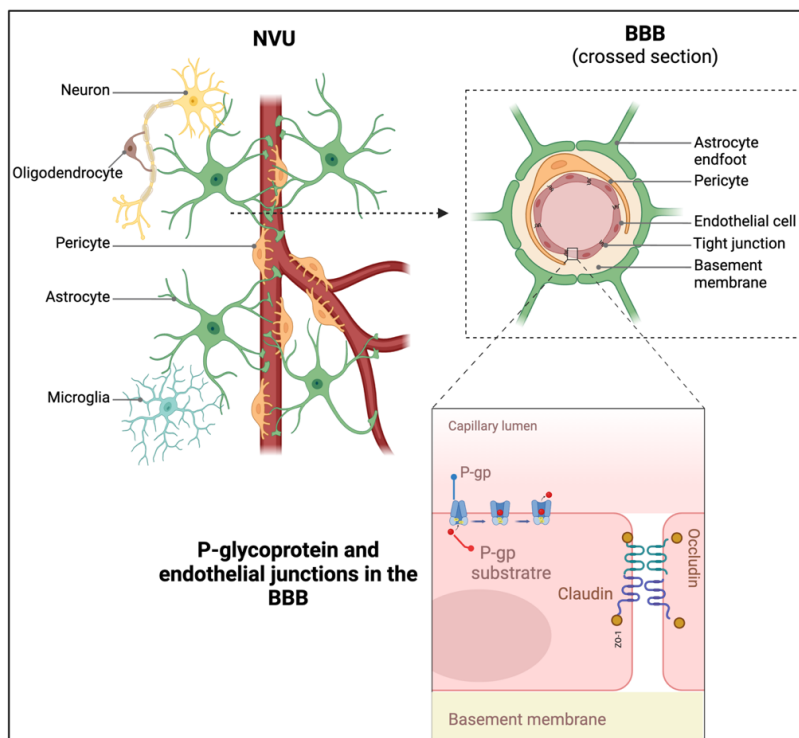


Figura 1: Unidade neurovascular canina (NVU) e barreira hematoencefálica (BHE). Created with BioRender.com (HN279M05M5)

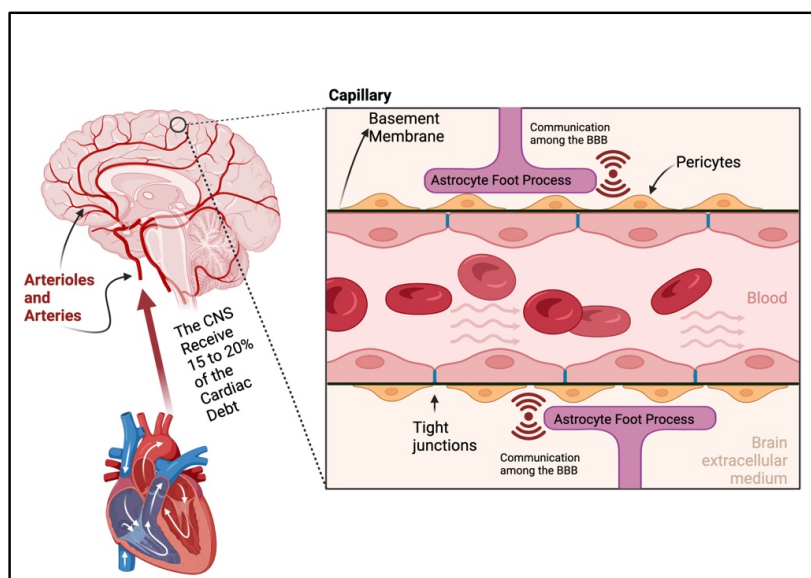


Figura 2: Progressão macrovascular para a interface capilar da BHE. Created with BioRender.com (NR279LXX4I)

A NVU canina é composta por uma intrincada rede de constituintes celulares do SNC, incluindo astrócitos, células endoteliais cerebrais (CEBs), perícitos e componentes da matriz extracelular que regulam o fluxo sanguíneo cerebral e são responsáveis por sustentar uma BHE funcional e operacional. A BHE é formada por CEBs luminiais, processos podais de astrócitos (AFP), pericitos e componentes da matriz extracelular (membrana basal). O espaço paracelular é selado por proteínas de junções comunicantes, enquanto a Glicoproteína P (P-gp) é um dos principais sistemas de efluxo da BHE. Juntos, eles impedem a entrada de vários substratos farmacológicos e fisiológicos sistêmicos carregados pelo sangue para atingir o parênquima cerebral.

3.3 Processos Astrocíticos Podais (AFPS)

Os astrócitos são componentes essenciais do BHE.⁴⁶ AFPs são extensões especializadas de astrócitos que envolvem os microvasos hematoencefálicos, formando uma barreira física.⁴⁷ Esses processos dos pés astrocíticos estão em contato próximo com as CEBs e contribuem para a integridade estrutural da BHE.⁴⁶ Além disso, as AFPs também modulam o fluxo sanguíneo nos microvasos cerebrais, regulando os níveis de potássio extracelular liberados durante a atividade neuronal, que dilatam as maiores artérias do cérebro, enriquecidas com células musculares lisas vasculares (CMLVs), modulando assim, o fluxo sanguíneo cerebral.²⁹ Acredita-se que os astrócitos desempenhem um papel nesse processo, absorvendo o excesso de íons potássio através dos canais de potássio em seus processos.⁴⁸ AFPs também contribuem para o transporte de nutrientes e tráfico metabólico através do BHE. Eles estão envolvidos na regulação do metabolismo da glicose e fornecimento de energia no cérebro.⁴⁹ A glicose, a principal fonte de energia para o cérebro, é transportada para os astrócitos através de transportadores de glicose localizados em seus processos.^{49,50} Os astrócitos metabolizam a glicose e fornecem substratos energéticos aos neurônios.⁵⁰

O transporte de glicose através da BHE é facilitado principalmente pelo transportador de glicose GLUT1, que está presente em ambos os lados das células endoteliais.^{25,20} Os transportadores GLUT3 e o GLUT4 também contribuem para o transporte de glicose em pequenos vasos cerebrais. O gradiente de concentração entre o sangue e

o interstício cerebral conduz a difusão da glicose através dos transportadores GLUT, que é mantida pela degradação metabólica da glicose dentro dos astrócitos e neurônios. Diferentes tipos de transportadores de GLUT estão presentes nos astrócitos. A captação neuronal depende principalmente do GLUT3 para o transporte de glicose, seguido pela glicólise e fosforilação oxidativa para metabolismo posterior. O L-lactato pode servir como fonte alternativa de energia para o SNC quando o aporte de glicose é insuficiente ou durante uma dieta cetogênica.⁵⁰

Além disso, os AFPs estão envolvidas no transporte de outros nutrientes, como aminoácidos e lactato, através da BHE,⁴⁶ bem como na regulação da homeostase da água no cérebro. O canal de água Aquaporina-4 (AQP4), é altamente expresso em AFPs e desempenha um papel crucial no movimento das moléculas de água entre os vasos sanguíneos sistêmicos e o parênquima cerebral, mantendo o equilíbrio hídrico no cérebro.^{3,48} Os astrócitos também demonstraram regular a função das junções comunicantes entre as CEBs e regular a expressão e função do transportador de efluxo, glicoproteína P (P-gp) na membrana luminal da BHE.⁵¹ Os AFPs desempenham, assim, um papel fundamental na manutenção da integridade e funcionalidade do BHE.

3.4 Pericitos

Os pericitos circundam as CEBs e regulam ativamente a integridade/função da BHE.^{52,53} Os pericitos interagem com as CEBs e astrócitos para fornecer suporte estrutural e regulação da permeabilidade da BHE.^{38,52,54} Os pericitos também modulam a formação de junções comunicantes e tráfego de vesículas entre as CEBs,⁵² além de controlar a expressão de moléculas que aumentam a permeabilidade vascular e a infiltração de células imunes no SNC.⁵² Os pericitos compartilham a membrana basal com as CEBs, garantindo um estreito contato físico e parácrino entre esses dois tipos celulares.⁵³ Essa estreita relação espacial entre pericitos e células endoteliais é crucial para a manutenção da BHE.⁵³

Os pericitos desempenham um papel no desenvolvimento e maturação dos vasos sanguíneos no cérebro. Participam da formação de arteríolas pré-capilares, capilares e vênulas pós-capilares, envolvendo o endotélio e separando-se delas por uma

membrana basal.⁵⁵ Os pericitos são necessários para diversas funções vasculares cérebro-específicas e são particularmente importantes no SNC, onde auxiliam na manutenção da BHE e regulam o fluxo sanguíneo microvascular.⁵³ Além de seu papel na integridade da BHE, a disfunção dos pericitos tem sido implicada em vários distúrbios do SNC, e sua remodelação é deficiente no cérebro senescente, contribuindo para o comprometimento do fluxo capilar e da estrutura cerebral.⁵⁶ Na doença de Alzheimer, o número de pericitos pode estar diminuído e contribuir para a a disfunção da BHE e progressão da doença.⁵⁴ Portanto, os pericitos regulam vários aspectos funcionais da BHE, incluindo a formação de junções comunicantes e a inibição de moléculas que aumentam a permeabilidade vascular. Os pericitos são necessários para a integridade da BHE durante a embriogênese e participam do desenvolvimento e maturação dos vasos sanguíneos no cérebro. Mais pesquisas são necessárias para compreender completamente os mecanismos pelos quais os pericitos contribuem para a função da BHE e seu papel nos distúrbios do SNC canino.

3.5 A lâmina basal

A lâmina basal é composta por matriz extracelular e é crucial para a integridade da BHE. É composta principalmente de colágeno tipo IV, laminina, fibronectina e outras proteínas da matriz extracelular.^{57,58} A lâmina basal mitiga o extravasamento de sangue para o parênquima cerebral.¹ A ruptura da lâmina basal via metaloproteinases (MMPs) 9 e 2 e a degradação do colágeno tipo IV, está associada ao aumento da permeabilidade da BHE.⁵⁹ Nesse contexto, em condições neuroinflamatórias, incluindo esclerose múltipla, encefalite, meningite, tumores cerebrais e isquemia cerebral, as MMPs desempenham um papel importante na disfunção da BHE.⁶⁰ O aumento da atividade da MMP pode levar à quebra da lâmina basal e à ruptura da BHE. Foi demonstrado que glicocorticoides, como a dexametasona, reduzem os níveis de MMP-9 e aumentam a expressão de inibidores teciduais da metaloproteinase-1 (TIMP-1), que inibem a atividade das MMPs.⁶¹ Isso sugere que os glicocorticoides podem ter um efeito protetor sobre a lâmina basal e a BHE, via inibição das MMPs.⁶¹ Além disso, o descolamento dos pericitos cerebrais da lâmina basal está envolvido na disfunção da BHE.⁶² Na disfunção da BHE induzida pela sepse, o descolamento dos pericitos da lâmina basal está correlacionado com o aumento da ativação microglial e da permeabilidade cerebrovascular.^{3,62}

4 A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA CANINA E A PROTEÇÃO XENOBIÓTICA

Um dos principais mecanismos pelos quais a BHE limita a penetração de xenobióticos é através da expressão de P-gp (Figura 3).^{63, 64} Que pertence à superfamília de transportadores de drogas, o *ATP-binding cassette* (ABC), expresso na superfície luminal das células endoteliais da BHE, que bombeiam ativamente vários fármacos (Tabela 1) e xenobióticos do cérebro para o sangue.⁶⁴ A expressão e a função da P-gp são moduladas por infecção, exposição a glicocorticoides e hipóxia, na BHE e em outros órgãos, portanto, o acúmulo de seus substratos farmacológicos e/ou toxicológicos no cérebro pode ser potencialmente impactado por uma miríade de condições clínicas na espécie canina.^{41,65,66,67,68,69,70}

A mutação *ABCB1*, comumente presente em Collies, Pastores Australianos e outras raças (Tabela 2), é de especial preocupação e pode resultar em maior acúmulo cerebral de certos fármacos. Por exemplo, o agente anti-helmíntico ivermectina tem o potencial de induzir neurotoxicidade em indivíduos afetados com a mutação *ABCB1*. Isto é consubstanciado por estudos que mostram que a P-gp desempenha um papel crucial na prevenção da exposição da ivermectina no fluido extracelular encefálico.⁸⁹ Em contraste, a selamectina, outro agente antiparasitário, é considerada menos deletéria em cães com a mutação *ABCB1*, sugerindo perfusão limitada pela BHE é promovida pelo controle de outros sistemas de transportadores de fármacos pela BHE.⁸⁹ Além disso, camundongos *Abcb1a/Abcb1b* mutantes apresentaram sinais clínicos de toxicidade por ivermectina, diretamente atribuídos ao aumento da penetração cerebral.⁹⁰ O estudo salientou que as propriedades moleculares da ivermectina são extremamente polares, o que impede que ela se difunda livremente pela BHE. O fato de a ivermectina ser prontamente absorvida pelo cérebro de camundongos deficientes em P-gp mostra a importância da P-gp em limitar a penetração cerebral de certos fármacos em diferentes espécies, incluindo a canino.⁹¹

Os sinais clínicos de toxicidade por ivermectina em cães são bem documentados e incluem uma variedade de manifestações neurológicas e oculares. Os sinais clínicos mais dominantes de toxicidade por ivermectina em cães são depressão do SNC e, em casos graves, coma, que pode levar à morte.⁹² Os sinais clínicos observados na toxicidade da ivermectina são atribuídos ao aumento da inibição neuronal.⁹³ O tônus

muscular da língua pode estar diminuído, enquanto o reflexo anal parece normal, e a cegueira é um sinal clínico comum de toxicidade por ivermectina em cães.^{94,95} Além disso, a toxicose por ivermectina pode incluir midríase, ataxia, letargia, tremores e coma.^{96,97,98,99,100}

Além da P-gp, outros transportadores e mecanismos contribuem para a função de barreira da BHE contra xenobióticos. Por exemplo, outros transportadores ABC, como a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP, codificada por *ABCG2*), a proteína de resistência a múltiplas drogas (MRP) 1-5, os transportadores de cátions orgânicos (OCTs) e transportadores de solutos (SLC) estão envolvidos no efluxo ativo de xenobióticos do cérebro.⁶⁴ Esses transportadores trabalham em conjunto para manter a integridade do BHE e impedir a entrada de xenobióticos no SNC, embora seu papel de proteção cerebral na espécie canina seja muito menos investigado.

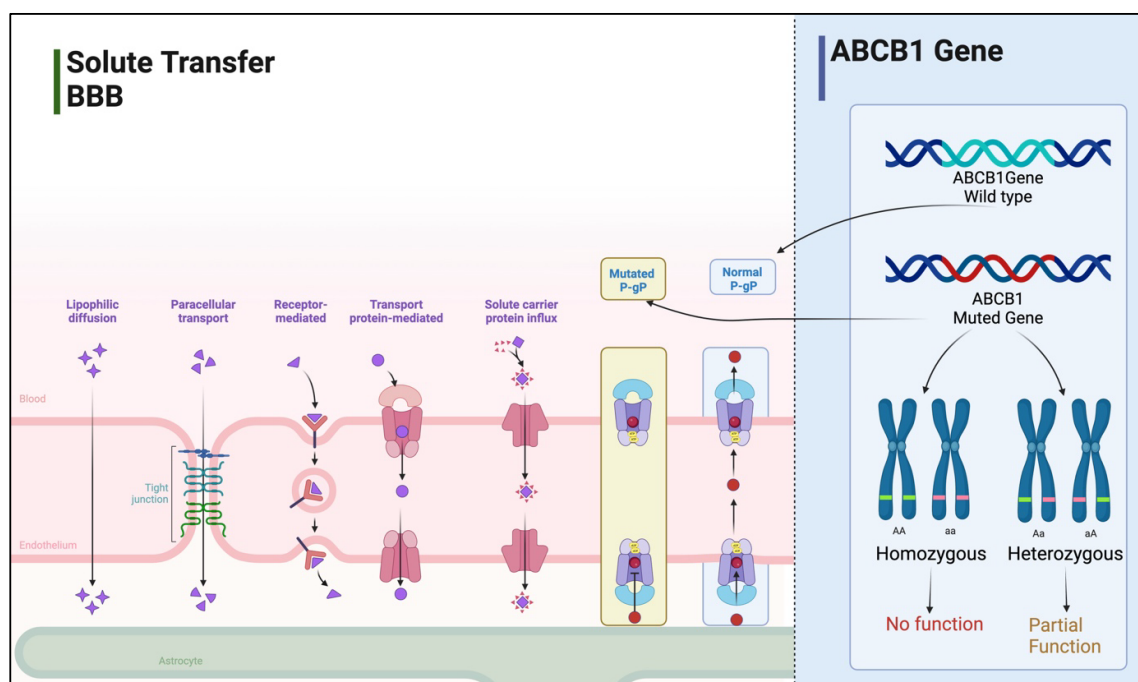


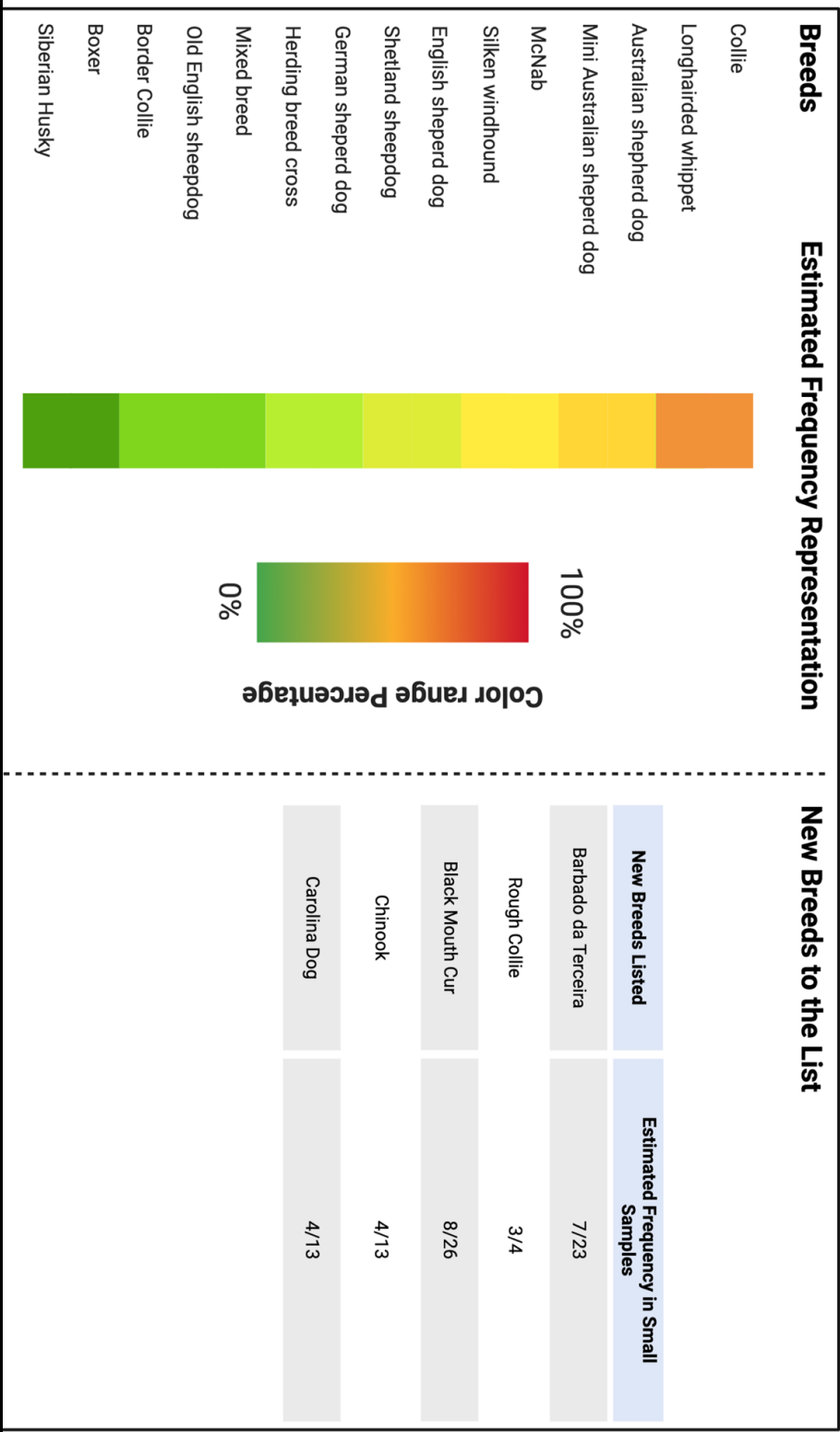
Figura 3: Transportadores de solutos na barreira hematoencefálica e exemplificação do gene *ABCB1 Wild e Mutated Type* com as respectivos transportadores. Created with BioRender.com (*RO279LXECT*)

TABELA 1: Substratos comuns da P-gp, suas classes terapêuticas, sistemas afetados na disfunção da P-gp e ações sugeridas na mutação canina ABCB1

P-gp Substratos	Classe Terapêutica	Sistema Afetado na Disfunção P-gp	Ações Sugeridas na Mutação ABCB1	Referências
Acepromazina	Tranquilizante; Fenotiazina	Depressão do SNC.	Cães com uma cópia da mutação <i>ABCB1</i> (heterozigotos) devem ter sua dose reduzida em 25%, enquanto cães que possuem duas cópias da <i>mutação ABCB1 (homozigotos)</i> devem ter sua dose reduzida em 30% a 50%.	71
Apomorfina	Emético; D2 Agonista dopaminérgico	Depressão do SNC.	Não há um protocolo de redução de dose estabelecido; no entanto, vale ressaltar que dosagens padrão têm o potencial de induzir depressão do SNC em cães homozigotos.	72
Butorfanol	Antitussivo; Agonista parcial opioide	Depressão do SNC.	Cães heterozigotos devem ter sua dose reduzida em 25%, enquanto cães homozigotos devem ter sua dose reduzida em 30% a 50%.	73,74
Ciclosporina	Imunossuppressores; Inibidor de Calcineurina	Imunossupressão excessiva	É aconselhável iniciar o tratamento com ciclosporina em dose reduzida (por exemplo, 3 mg/kg q 12 h) e, subsequentemente, monitorar a supressão de células T para determinar se são necessários ajustes adicionais na dosagem. Doses tão baixas quanto 5 mg/kg a cada 24h têm sido implicadas em imunossupressão incomum.	75,76,77,78
Doxorrubicina	Antineoplásico; Antibiótico antiantraciclina citotóxico	Mielossupressão; toxicidade gastrointestinal	Para atenuar a probabilidade de toxicidade grave em caninos portadores da mutação do gene <i>ABCB1</i> , a dose inicial de doxorrubicina deve ser reduzida em 25% para cães <i>heterozigotos ABCB1</i> e em 50% para cães <i>homozigotos ABCB1</i> . Se a dose inicial for bem tolerada, um aumento de 10% nas doses subsequentes pode ser considerado.	79,80,81,82
Emodepsida	Antiparasitário; Octapeptídeos	Toxicidade do SNC.	Um relato de caso descreve um canino com mutação homozigótica no gene <i>ABCB1</i> que apresentou toxicidade neurológica transitória devido à administração de emodepsida. Considere uma droga antiparasitária alternativa.	22
Grapiprant	Anti-inflamatório esteroidal; Antagonista do receptor EP4 da prostaglandina E2 (PGE2)	Gastrointestinal; vômito.	Cães que possuem uma cópia da mutação <i>ABCB1</i> (heterozigotos) devem ter sua dose reduzida em 25%, enquanto cães que possuem duas cópias da mutação <i>ABCB1</i> (homozigotos) devem ter sua dose reduzida de 30% a 50%.	83

Ivermectina	Antiparasitário; Avermectinas	Toxicidade do SNC.	Doses mais elevadas de ivermectina, como 0,3 a 0,6 mg/kg, podem induzir toxicidade neurológica em pacientes homozigotos para a <i>mutação ABCB1</i> , enquanto cães heterozigotos para a <i>mutação</i> podem apresentar toxicidade neurológica menos grave. Alternativas antiparasitárias devem ser consideradas para cães homozigotos e heterozigotos. Doses mais baixas, como 6 µg/kg, são geralmente consideradas seguras.	84,85
Loperamida	Antidiarreico; Opióide Agonista	Toxicidade do SNC.	A neurotoxicidade pode ser induzida em caninos com a <i>mutação ABCB1</i> quando administrada loperamida em doses correspondentes àsquelas usadas para tratar diarreia (0,14 mg/kg via oral q 12 horas). Caninos portadores da <i>mutação ABCB1</i> devem ser impedidos de usar esta medicação.	86
Maropitant	Antiemético; Antagonista do receptor de neurocinina (NK-1)	Depressão do SNC.	Não há uma redução de dosagem padronizada, mas vale a pena notar que o maropitant pode causar depressão leve a moderada do SNC em cães <i>mutados ABCB1</i> .	87
Milbemicina oxima	Antiparasitas; Macróido	Toxicidade do SNC.	A neurotoxicidade pode ser induzida em cães homozigotos com a <i>mutação ABCB1</i> quando administrada milbemicina oxima em doses orais de 1,0 a 2,2 mg/kg/dia.	88
Alcaloides de Vinca (Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina)	Alcaloide antitumoral	Mielossupressão; toxicidade gastrointestinal	Para atenuar a probabilidade de toxicidade grave em caninos portadores do <i>gene ABCB1</i> , a dose inicial de doxorubicina deve ser reduzida em 25% para cães heterozigotos <i>ABCB1</i> e em 50% para cães homozigotos <i>ABCB1</i> . Se a dose inicial for bem tolerada, um aumento de 10% nas doses subsequentes pode ser considerado.	79,80,81,82

TABELA 2: Frequência racial estimada da mutação *ABCB1* e novas raças com a mutação.



4.1 Expressão de P-gp/*ABCB1* em diferentes tecidos de barreira

O padrão de expressão tecidual de *ABCB1* e P-gp é altamente conservado entre as espécies, incluindo caninos. Além das CEBs, a P-gp é expressa na superfície luminal de várias barreiras biológicas em mamíferos, incluindo canalículos biliares, intestino, placenta, saco vitelino, testículos e células tubulares renais.^{65,101,102} Portanto, a P-gp desempenha um papel crítico na redução da exposição de xenobióticos potencialmente tóxicos encontrados no ambiente.

4.2 Disfunção genética versus induzível da P-gp

O transportador P-gp interage com uma ampla gama de compostos estruturalmente diversos, habilitados por seu sítio de ligação, que contém a capacidade de ligação com uma gama de compostos. Embora o sítio de ligação não possa acomodar vários agentes simultaneamente, ele pode acomodar moléculas de várias formas, tamanhos ou cargas. Vale a pena salientar que a composição de aminoácidos da P-gp difere entre as espécies, incluindo os domínios que formam o sítio de ligação.^{103,104,105}

A disfunção genética ou intrínseca do P-gp decorre de mutações no gene *ABCB1*, enquanto a disfunção induzível do P-gp é uma condição adquirida temporariamente. É importante notar que praticamente todos os cães são suscetíveis à disfunção do P-gp, não apenas aqueles com o *polimorfismo genético* do gene *ABCB1* (mutação no gene *ABCB1-1Δ*).^{84,106} Esta seção delineia as diferenças entre a disfunção genética e induzível do P-gp, delineando seus mecanismos, implicações e a importância da distinção entre ambas para otimizar os resultados terapêuticos.

4.3 Mutação genética do P-gp

Mutações no gene *ABCB1* levam à síntese truncada e não funcional do P-gp de forma permanente, podendo essa síntese truncada ser completa ou parcial, dependendo da zigosidade da mutação.¹⁵ Extensas pesquisas têm sido conduzidas sobre essa alteração genética em cães, e ela se distingue por uma variação específica na posição 335 da proteína P-gp, onde um aminoácido glicina normal é substituído por um aminoácido alanina mutante.^{84,107} Os animais mutados não têm função P-gp, no caso

de animais homozigotos (duas cópias do alelo mutante *ABCB1*), ou diminuição da atividade da P-gp, no caso de animais heterozigotos (uma cópia do alelo *mutante ABCB1* e uma cópia do alelo *ABCB1* normal).¹⁰⁸ Vale ressaltar que animais homozigotos são mais suscetíveis a reações adversas quando o fármaco é substrato do P-gp.¹⁵ As implicações clínicas da disfunção intrínseca do P-gp são substanciais, afetando a farmacocinética de muitas drogas, prejudicando seu efluxo cerebral e reduzindo a excreção biliar.¹⁰⁷ Os cães podem ser triados com base em testes genéticos para determinar seu “status” *ABCB1* e evitar ou modular uso de agentes farmacológicos que são substratos do P-gp.¹⁰⁸

4.4 Disfunção induzível do P-gp

É um comprometimento temporário (reversível) da atividade de transporte do P-gp induzida por múltiplos fatores ambientais. Essa disfunção tem implicações clínicas significativas devido ao seu impacto na farmacocinética e farmacodinâmica de fármacos que são substratos do P-gp. A compreensão dos mecanismos pelos quais a disfunção reversível do P-gp ocorre é fundamental para gerenciar potenciais interações medicamentosas e otimizar os resultados terapêuticos na medicina humana e veterinária. Esta seção investiga os mecanismos subjacentes à disfunção reversível do P-gp, incluindo inibição competitiva, inibição não-competitiva e modulação da expressão do P-gp.^{15,90,92,109}

A inibição competitiva é um dos principais mecanismos pelos quais ocorre disfunção reversível do P-gp. Nesse cenário, um fármaco ou composto compete com substratos do P-gp para ligação de seu sítio ativo.¹¹⁰ Como o P-gp tem uma ampla especificidade de substrato, muitos fármacos podem atuar como inibidores competitivos. Quando um inibidor competitivo está presente, ele pode reduzir ou prevenir o efluxo de outros substratos. Esse mecanismo é particularmente relevante em tecidos onde o P-gp desempenha um papel crítico na disposição de medicamentos, como a BHE, visto que concentrações aumentadas de agentes medicamentosos podem levar a efeitos terapêuticos aumentados ou toxicidade.¹⁰⁷

Os inibidores não competitivos não se ligam ao sítio de transporte da proteína nem são translocados pelo efluxo proteico, portanto, são também denominados de

inibidores não transportados. Eles inibem o efluxo de forma não competitiva ligando-se a um sítio modulador alostérico. Alguns exemplos de inibidores não competitivos do P-gp são propafenona, progesterona, gomisina A, valspodar e elacridar.¹¹¹ Além da inibição direta, a disfunção reversível do P-gp pode resultar de alterações nos níveis de expressão proteica. Certos agentes e fatores ambientais podem causar o “*up-regulation*” ou “*down-regulation*” da expressão do gene *ABCB1*, que codifica o P-gp, levando a alterações na atividade do P-gp, alterando assim os níveis de P-gp na membrana celular. *Up-regulation* de P-gp pode levar à diminuição da absorção de drogas cerebrais, enquanto *down-regulation* pode aumentar a biodisponibilidade de drogas e toxicidade no cérebro.¹¹²

A compreensão dos mecanismos de disfunção reversível do P-gp é crucial para o desenvolvimento de esquemas medicamentosos que minimizem as interações adversas e otimizem a eficácia terapêutica. Isso ressalta a importância de considerar as interações com o P-gp no desenvolvimento de medicamentos e na prática clínica, particularmente no manejo de esquemas terapêuticos complexos envolvendo múltiplos fármacos. O conhecimento dos inibidores e substratos do P-gp, juntamente com o monitoramento cuidadoso da terapia medicamentosas, pode mitigar os riscos associados à disfunção reversível do P-gp, garantindo resultados de tratamento mais seguros e eficazes.

5 FATORES E DOENÇAS QUE POTENCIALMENTE COMPROMETEM A FUNCIONALIDADE DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA CANINA (BHE)

Entender os fatores e doenças que potencialmente comprometem a BHE canina é crucial para gerenciar a saúde geral e o bem-estar dos cães. Nesta seção, forneceremos exemplos específicos de fatores e doenças que têm o potencial de perturbar a integridade e a função da BHE em caninos.

5.1 Condições inflamatórias

Condições inflamatórias, como meningite e encefalite, podem afetar significativamente a integridade da BHE em cães. Essas condições frequentemente

envolvem a infiltração de células imunes e mediadores inflamatórios no cérebro, levando a alterações na função de barreira. O aumento da permeabilidade da BHE pode permitir a entrada de substâncias que normalmente seriam restritas, potencialmente exacerbando os sinais clínicos neurológicos e contribuindo para a progressão da doença. A disfunção neurológica associada à sepse é um exemplo.¹¹³ Crises epiléticas, coma e estupor são manifestações típicas do choque séptico no SNC. Essas anormalidades poderiam ser potencialmente atribuídas a alterações neurológicas reversíveis que podem ser anatomicamente e/ou histopatologicamente diagnosticadas e podem ser causadas por microrganismos infecciosos e suas toxinas relacionadas. Sabe-se que a sepse induz uma resposta inflamatória sistêmica, e tem sido observada a produção de mediadores imunes capazes de causar a disfunção da BHE.^{114,115} Levando ao extravasamento de proteínas plasmáticas para o espaço extracelular cerebral, que é uma característica da ruptura da BHE.¹¹⁶ Outro exemplo de condição inflamatória em cães que tem em sua patogênese o rompimento da BHE é a Meningite-Arterite Responsiva a Esteroides (SRMA).¹¹⁷ SRMA é uma doença inflamatória comum em cães, afetando principalmente o SNC. Caracteriza-se por leptomeningite supurativa e arterite espinhal. A SRMA é uma das meningites mais frequentemente diagnosticadas em cães.^{118,119,120} De importância, há informações limitadas sobre a expressão e função do P-gp na BHE em condições inflamatórias do SNC em caninos, inclusive durante sepse e SRMA.

5.2 Infecção e patógenos

A inflamação induzida por patógenos e a liberação de toxinas derivadas de patógenos podem comprometer a integridade da BHE, permitindo a invasão de agentes nocivos e suas toxinas produzidas no cérebro. Compreender os mecanismos específicos pelos quais diferentes patógenos interagem com a BHE em cães é uma área de pesquisa em andamento com implicações significativas para a medicina veterinária. Um exemplo em cães é a infecção fúngica por *Cryptococcus spp.*¹²¹ Esse patógeno pode invadir o SNC por vários mecanismos, incluindo o mecanismo do "cavalo de Tróia", a transcitose e a penetração paracelular (Figura 4). O mecanismo do "cavalo de Tróia" envolve a travessia de macrófagos infectados que transportam o patógeno através do endotélio capilar danificado para o SNC.^{122,123} Além disso, micro-organismos podem penetrar na BHE por meio da passagem entre CEBs danificadas ou por transcitose,

onde microrganismos livres podem invadir o parênquima cerebral, levando a meningite ou meningoencefalite.¹²⁴ Nesse sentido, estudos têm demonstrado o envolvimento de células endoteliais na transcitose de células fúngicas, fornecendo uma rota potencial para o *Cryptococcus spp.*¹²²

Embora o patógeno fúngico *Cryptococcus spp* não tenha demonstrado afetar a atividade do P-gp da BHE. Vários estudos demonstraram que infecções bacterianas e virais podem afetar negativamente a atividade do P-gp, expondo o cérebro a neurotoxinas. Estudos têm documentado como a exposição ao ácido poliinosínico:policitidílico (PolyI:C), um ligante mimético viral do receptor toll like (TLR)-3), durante a gravidez, pode afetar o acúmulo do cérebro fetal de substâncias neurotóxicas, levando à disfunção motora e cognitiva a longo prazo na prole.¹²⁵ Estudos *in vitro* também demonstraram que o lipopolissacarídeo (LPS; derivado de bactérias gram negativas) e a exposição a citocinas pró-inflamatórias podem prejudicar a atividade e a expressão do P-gp no desenvolvimento da microvasculatura cerebral fetal, com um padrão de efeito dependente da idade gestacional. Efeito semelhante foi observado em CEBs adultas imortalizadas.^{67,126} Esses achados destacam a importância de se considerar infecção e inflamação ao avaliar a exposição cerebral a drogas/toxinas em cães.

Diferentes patógenos virais e bacterianos podem levar à neuroinflamação em cães. As causas mais notórias de meningite, encefalite, leucoencefalopatia ou meningoencefalite em cães incluem raiva e vírus da cinomose canina (CDV) ou parvovírus. A infecção bacteriana do SNC não é comum em cães, no entanto, *Streptococcus pneumoniae* foi associado à meningoencefalite em um buldogue francês de 5,5 anos de idade.^{127,128,129} No entanto, a infecção bacteriana sistêmica (IBG), causa comum de sepse na espécie canina, pode induzir neuropatologias como meningoencefalite com hemorragia, vasculite, trombose e necrose neuronal.¹³⁰ Sugerindo que infecções bacterianas e virais em cães têm o potencial de diminuir a atividade do P-gp na BHE e expor o cérebro a fármacos e toxinas, o que pode potencialmente contribuir para uma apresentação mais grave do quadro neurológico. Isso claramente requer uma investigação mais aprofundada.

A leishmaniose visceral canina (LV) é uma infecção sistêmica causada pelo protozoário parasita *Leishmania infantum*, que pode levar a uma infinidade de manifestações clínicas, incluindo distúrbios neurológicos.¹³¹ Uma característica da doença é o potencial de disfunção da BHE, que é atribuído a processos complexos imunomediados. Na LV canina, a infecção provoca uma resposta inflamatória sistêmica significativa, que tem sido evidenciada pela presença de alterações inflamatórias no cérebro, como meningite e ativação de células gliais. Juntamente com a inflamação periférica, uma resposta imune localizada no cérebro pode resultar em aumento da permeabilidade à BHE. Um indicador-chave de tal perturbação é a elevada cota de albumina no líquido cefalorraquidiano, um achado consistente com a lise funcional da BHE.¹³² Além disso, estudos encontraram concentrações aumentadas de anticorpos anti-*Leishmania* no LCR, o que corrobora a permeabilidade da BHE, uma vez que os anticorpos normalmente são restritos à entrada no SNC por essa barreira. Além disso, vale ressaltar que o plexo coróide, exibe sinais de inflamação e presença de IgG, indicando que também pode estar envolvido na disseminação de estímulos inflamatórios por todo o SNC. O LCR está implicado na circulação de células imunes, anticorpos e outras moléculas por todo o SNC, contribuindo assim para a extensão da inflamação para além das áreas localizadas de infecção. Cumulativamente, esses achados enfatizam o papel da ruptura da BHE nas sequelas neuropatológicas da leishmaniose visceral canina e apontam para um potencial ruptura do P-gp BHE nessa condição.^{131.132}

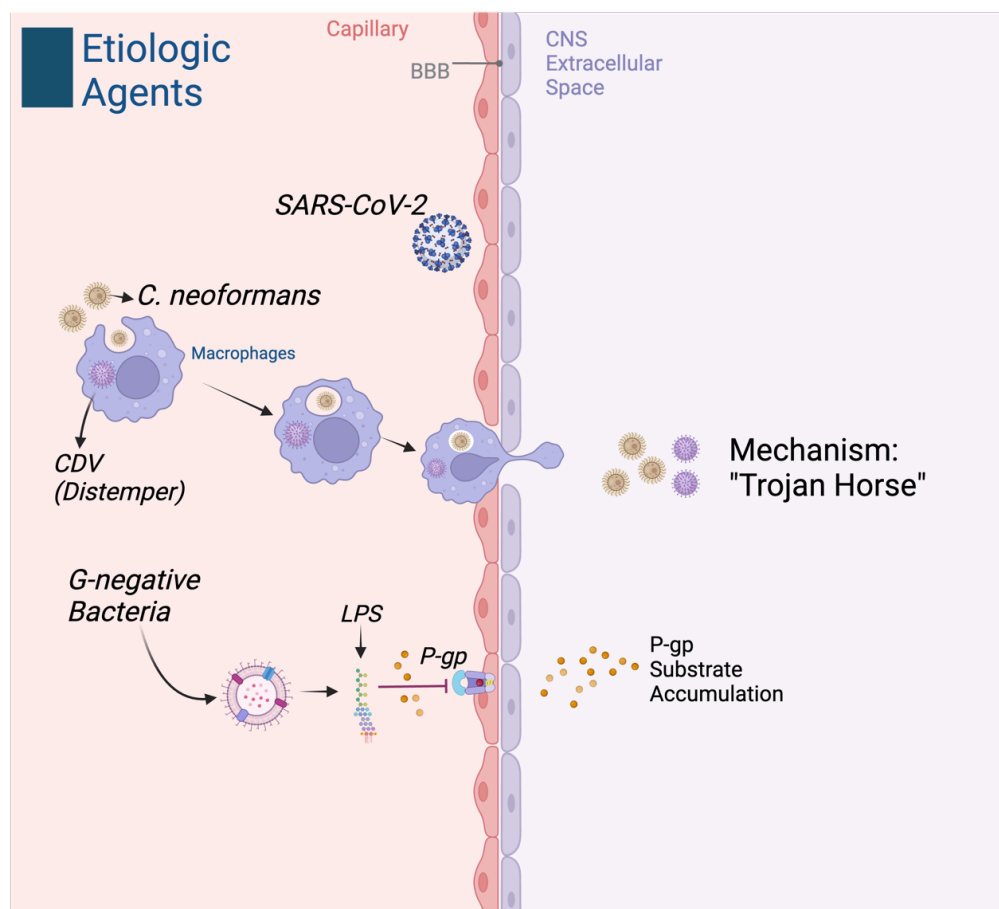


Figura 4: Exemplos de agentes etiológicos e suas interações com a BHE.

Created in BioRender. Assis, D. (2024) BioRender.com/s17j366

5.3 Envelhecimento

O envelhecimento está associado a disfunção da BHE.¹³³ Além disso, hipertensão e alterações patológicas na microvasculatura cerebral podem comprometer a função cognitiva por meio de alterações na BHE.¹³⁴ Sendo esse um sinal clínico cardinal da disfunção cognitiva canina (DCC).¹³⁵ A senescência dos astrócitos e a disfunção da BHE são mecanismos interligados que contribuem para a neuropatologia no envelhecimento.^{136,137} DCC é uma condição em cães que é frequentemente comparada à doença de Alzheimer em humanos. Envolve um declínio nas habilidades cognitivas e pode estar associada a alterações na permeabilidade do BHE.^{138,139,140,141} A função do P-gp na BHE é diminuída com o envelhecimento em humanos, o que pode aumentar a exposição cerebral a neurotóxicos com o envelhecimento.¹⁴² É

possível que a atividade do P-gp na BHE de cães idosos também esteja diminuída e possa estar associada ao envelhecimento cognitivo canino e à neurodegeneração. Uma hipótese que necessita de maiores investigações.

5.4 Traumatismo cranioencefálico (TCE)

O TCE pode levar à importante disfunção da BHE.¹⁴⁵ A ruptura induzida por lesão dos vasos sanguíneos cerebrais pode permitir que o conteúdo sanguíneo vaze diretamente para o cérebro, contribuindo para processos de lesão secundária,¹⁴⁵ incluindo alterações no fluxo sanguíneo cerebral, inchaço cerebral, aumento da pressão intracraniana, hipóxia/isquemia, inflamação, estresse oxidativo e morte neuronal.¹⁴⁶

Os mecanismos subjacentes à disfunção BHE após TCE são diversos. Variam desde dano físico endotelial até respostas inflamatórias envolvendo MMPs que podem degradar proteínas da matriz extracelular, levando ao aumento da permeabilidade da BHE e a uma série de reações bioquímicas.¹⁴⁷ Estas incluem respostas inflamatórias e estresse oxidativo, ambos os quais podem resultar em comprometimento da função neurológica.¹⁴⁹ Além disso, a disfunção da BHE é considerada crucial no desenvolvimento de edema cerebral vasogênico.¹⁵⁰ Devido à presença de inflamação e hipóxia, é possível que a expressão e a função do P-gp também possam estar interrompidas na BHE canina após TCE e amplificar a exposição do SNC do paciente a neurotoxinas e contribuir com o desenvolvimento de severa neuropatia frequentemente observada em pacientes com TCE.

5.5 Condições neoplásicas

Mecanismos neoplásicos e metástases, particularmente no contexto da BHE, envolvem uma complexa interação de processos celulares e moleculares. No caso das metástases cerebrais, que ocorrem em uma proporção significativa de pacientes com câncer, as células tumorais devem invadir o cérebro com sucesso, aderindo e penetrando no BHE.¹⁵² Essa invasão é facilitada por vários fatores, incluindo a expressão de receptores e enzimas que promovem a degradação da matriz extracelular (MEC) e da membrana basal da BHE. A extensão dessa interrupção varia

de acordo com o tipo de tumor.¹⁵³ Fatores como o crescimento do tumor e o microambiente tumoral desempenham um importante papel na influência dessa ruptura.¹⁵⁴ Um mecanismo pelo qual os tumores cerebrais causam a disfunção da BHE é liberando antígenos associados ao tumor e exercendo pressão física da massa tumoral crescente, o que pode levar à quebra da BHE.^{143,152,155,156} Além disso, a interrupção da BHE em tumores cerebrais tem sido associada ao desenvolvimento de edema vasogênico, uma complicação comum em pacientes com tumores cerebrais.¹⁵⁷ Em tais condições, o P-gp da BHE se encontra potencialmente inibido, podendo induzir alterações na penetração de drogas cerebrais e neurotoxicidade.

5.6 Efeitos induzidos por medicamentos na BHE

Como destacado na seção anterior, certas drogas podem potencialmente impactar a funcionalidade da BHE em caninos. Os agentes hiperosmolares, como o manitol, são os moduladores da BHE mais bem estabelecidos na literatura (Figura 5).¹⁵⁸ O manitol induz a abertura transitória da BHE criando um gradiente osmótico através das células endoteliais, levando à desidratação celular e abertura das junções comunicantes. Esse mecanismo facilita o aumento do transporte paracelular da BHE. Apesar de sua eficácia, a não-seletividade do manitol e o potencial de induzir neurotoxicidade limitam sua aplicação clínica. Agentes quimioterápicos como o metotrexato também foram estudadas por sua capacidade de comprometer a funcionalidade da BHE, aumentando a acessibilidade de fármacos para tumores cerebrais.^{155,156,158}

Peptídeos como os derivados da toxina zonula occludens (Zot) e seu fragmento ativo, DeltaG (ΔG), têm mostrado potencial na modulação da BHE. Esses peptídeos interagem com moléculas de adesão juncional, comprometendo a estabilidade proteica das junções comunicantes e aumentando a permeabilidade da BHE. Mediadores inflamatórios endógenos, incluindo histamina e bradicinina, aumentam transitoriamente a permeabilidade da BHE através de vias mediadas por receptores envolvendo ativadores de AMP cíclico (AMPc) intracelular e da proteína quinase C (PKC). Esses mediadores atuam reorganizando o citoesqueleto de actina e estabilidade das junções comunicantes, facilitando o transporte paracelular.¹⁵⁸ Há informações limitadas sobre como o manitol e outras drogas que alteram a

estabilidade das junções comunicantes da BHE afetam a expressão e a atividade do P-gp na BHE.

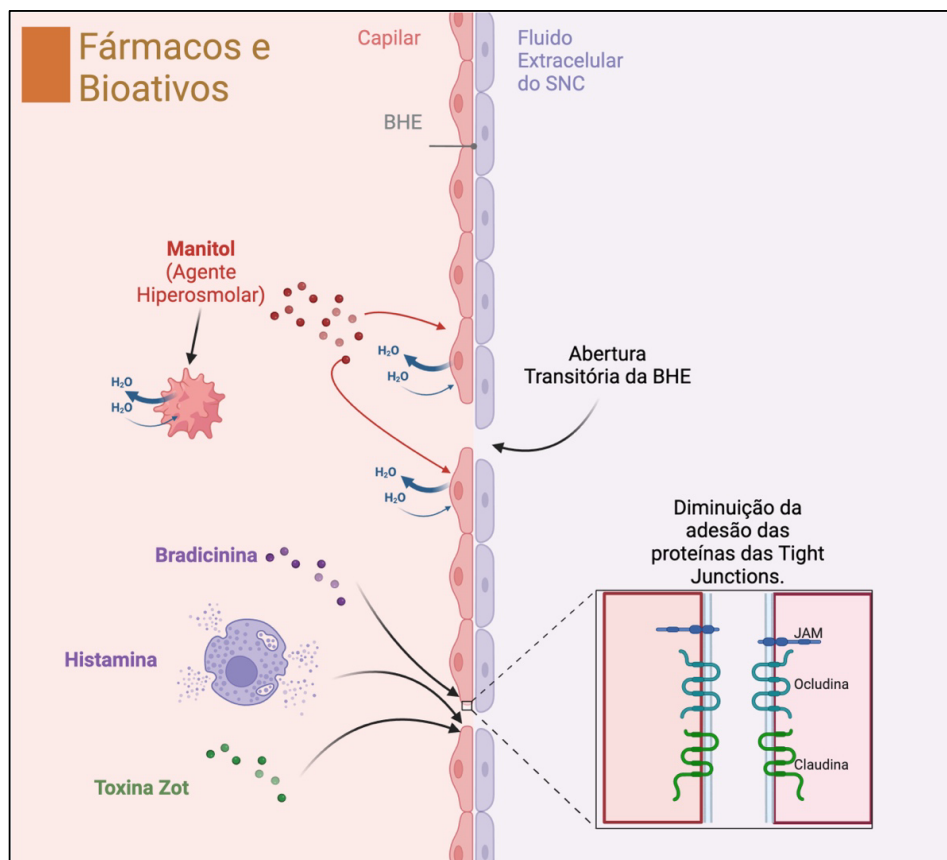


Figura 5: Exemplos de fármacos e bioativos e suas interações com a BHE.

Created in BioRender. Assis, D. (2024) BioRender.com/s17j366

5.7 Epilepsia

A epilepsia é um distúrbio neurológico caracterizado por crises epiléticas recorrentes, que são associadas a várias alterações na BHE.¹⁶⁰ Pesquisas mostraram que a disfunção BHE está presente em até 37% dos cães com epilepsia (Figura 6).¹⁶⁰ O aumento da permeabilidade está positivamente correlacionado com a frequência de crises, sugerindo que o extravasamento de BHE pode contribuir para a progressão da epilepsia.¹⁶¹ Demonstrou-se que perturbações na integridade da BHE induzem descargas epileptiformes, implicando a exposição das proteínas séricas ao ambiente cerebral desprovido de soro como um potencial mecanismo subjacente para a

epileptogênese.¹⁶¹ Além disso, foi demonstrado que a abertura artificial da BHE induz um aumento persistente na frequência de crises, indicando uma relação direta entre a integridade da BHE e a atividade convulsiva.^{161.163}

A relação da BHE com a epilepsia é complexa e multifacetada, com os avanços da neurorradiologia aumentando nossa capacidade de estudar essa relação.^{160.163} A disfunção BHE pode levar a disparos neuronais anormais e excessivos, o que pode resultar em convulsões e epilepsia.¹⁶³ Remodelamento vascular e “*down-regulation*” de junções comunicantes, como zonula occludens 1 (ZO-1), têm sido observados na atividade epileptiforme, com o envolvimento de vias de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).¹⁶⁵ A disfunção da BHE também está ligada à disfunção astrocitária na epilepsia, mediada pela sinalização do fator de crescimento transformador beta (TGF- β). Essa disfunção pode levar à alteração da função dos astrócitos, o que pode contribuir para a hiperexcitabilidade neuronal e o desenvolvimento de epilepsia.¹⁶⁵ Alterações estruturais, moleculares e funcionais da BHE durante a epileptogênese e epilepsia podem atuar tanto como causa quanto como consequência do transtorno, as próprias crises podem modular as funções da BHE, levando a alterações adicionais nas redes neuronais.^{166.167}

A pesquisa sobre os fundamentos genéticos da resistência a drogas na epilepsia canina, particularmente entre Border Collies, iluminou o papel significativo do *gene ABCB1* na modulação da exposição do cérebro ao fenobarbital, um medicamento antiepiléptico comumente prescrito.¹⁶⁸ Essa variação genética pode influenciar significativamente a eficácia do fenobarbital no manejo de crises epiléticas em cães afetados.^{168.169.170} Cães homozigotos para a mutação do *gene ABCB1* exibiram uma menor frequência de convulsões, menor incidência de crises em cluster, menor necessidade de múltiplos medicamentos antiepilépticos e menos reações adversas em comparação com aqueles com genótipos heterozigotos ou selvagens. Esses achados sugerem que a mutação, por potencialmente aumentar a exposição do cérebro ao fenobarbital por meio da expressão alterada da P-gp na BHE, contribuindo assim para um prognóstico mais favorável em pacientes epiléticos.^{168,169,170}

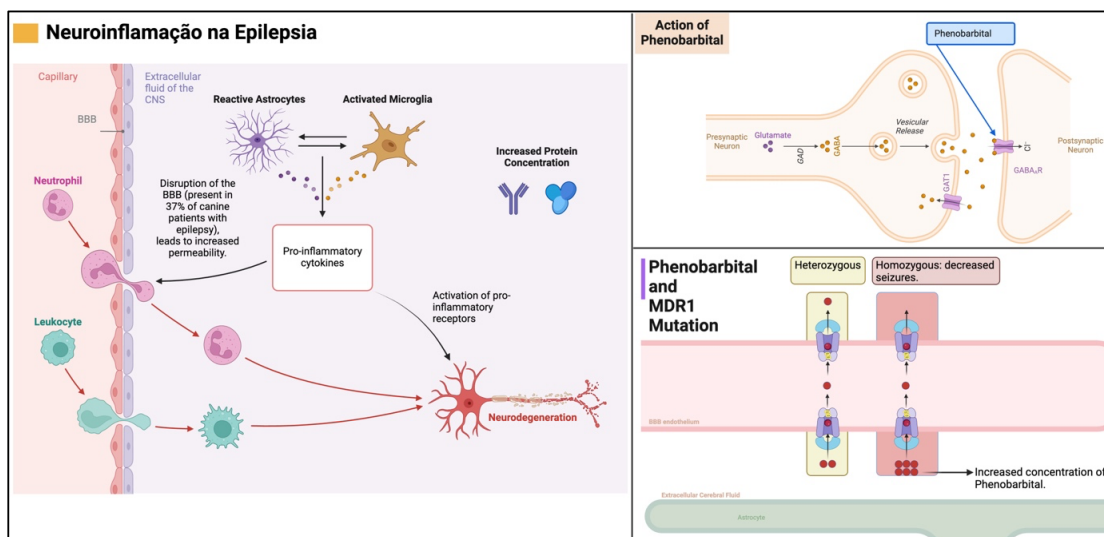


Figura 6: Neuroinflamação na epilepsia, ação do fenobarbital e o aumento da concentração do fenobarbital no fluido extracelular encefálico em cães com a mutação MDR1. Created in BioRender. Assis, D. (2024) BioRender.com/s17j366

6 CONCLUSÃO

O papel multifacetado da BHE na saúde e na doença destaca a importância crítica da barreira na manutenção da homeostase do SNC e na proteção contra xenobióticos. Esta revisão destaca que a presença da mutação *ABCB1* em certas raças caninas influencia significativamente a disposição, eficácia e segurança de drogas no SNC, ressaltando a necessidade de considerações raça-específicas na farmacoterapia do SNC. Nossa exploração de fatores e doenças que podem alterar a função protetora da BHE como em casos de TCE, condições neoplásicas, efeitos induzidos por drogas e epilepsia, mostra a vulnerabilidade da BHE e seus profundos impactos na saúde canina. Esses distúrbios não só contribuem para a fisiopatologia de várias condições, mas também implicam a BHE como um alvo crítico para intervenções terapêuticas e estratégias de liberação de fármacos. O envolvimento da BHE em distúrbios neurológicos caninos é paralelo à várias condições neurológicas humanas, enfatizando o valor do cão como modelo para entender patologias relacionadas a BHE e desenvolver tratamentos que beneficiem ambas as espécies. Além disso, a revisão destaca a importância da pesquisa contínua sobre os mecanismos moleculares da BHE canino, particularmente em relação aos transportadores ABC. Assim, avançar nossa compreensão sobre a BHE canina, com foco nos transportadores ABC, oferece

caminhos promissores para melhorar o atendimento veterinário e a entrega de medicamentos ao SNC. Para tal, é necessária uma abordagem multidisciplinar que integre genética, farmacologia e patologia para desenvolver estratégias de tratamento eficazes para distúrbios neurológicos caninos, em última análise, melhorando o bem-estar de nossos companheiros caninos e fornecendo insights aplicáveis à medicina humana.

REFERÊNCIAS

- [1] H. Kadry, B. Noorani and L. Cucullo. "A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity". *Fluids and Barriers of the CNS*. vol. 17. no. 1. Nov. 2020. 10.1186/s12987-020-00230-3.
- [2] W. M. Pardridge. "Drug Transport across the Blood–Brain Barrier". *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. vol. 32. no. 11. pp. 1959-1972. Aug. 2012. 10.1038/jcbfm.2012.126.
- [3] "Physiology, Pharmacology and Pathology of the Blood-Brain Barrier". *Handbook of experimental pharmacology*. Jan. 2022. 10.1007/978-3-030-99654-3.
- [4] N. M. O'Brown, S. J. Pfau and C. Gu. "Bridging barriers: a comparative look at the blood–brain barrier across organisms". *Genes & Development*. vol. 32. no. 7-8. pp. 466-478. Apr. 2018. 10.1101/gad.309823.117.
- [5] J. Schulz, A. M. Hartz and B. Bauer, "ABCB1 and ABCG2 Regulation at the Blood-Brain Barrier: Potential New Targets to Improve Brain Drug Delivery".
- [6] H. Nishihara et al.. "Human CD4+ T cell subsets differ in their abilities to cross endothelial and epithelial brain barriers in vitro". *Fluids and Barriers of the CNS*. vol. 17. no. 1. Feb. 2020. 10.1186/s12987-019-0165-2.
- [7] H. Mughis, P. Lye, S. G. Matthews and E. Bloise. "Hypoxia modifies levels of the SARS-CoV-2 cell entry proteins, angiotensin-converting enzyme 2, and furin in fetal human brain endothelial cells". vol. 5. no. 10. pp. 101126-101126. Oct. 2023. 10.1016/j.ajogmf.2023.101126.
- [8] S. B. Hladky and M. A. Barrand. "Metabolite Clearance During Wakefulness and Sleep". *Handbook of experimental pharmacology*. pp. 385-423. Jan. 2017. 10.1007/164_2017_37.
- [9] B. K. Sturges et al.. "Magnetic Resonance Imaging and Histological Classification of Intracranial Meningiomas in 112 Dogs". *Journal of Veterinary Internal Medicine*. vol. 22. no. 3. pp. 586-595. May. 2008. 10.1111/j.1939-1676.2008.00042.x.

- [10] J. Hicks, S. R. Platt, M. Kent and A. Haley. "Canine brain tumours: a model for the human disease?". *Veterinary and Comparative Oncology*. vol. 15. no. 1. pp. 252-272. May. 2015. 10.1111/vco.12152.
- [11] J. M. Snyder, F. S. Shofer, T. J. V. Winkle and C. Massicotte. "Canine Intracranial Primary Neoplasia: 173 Cases (1986–2003)". *Journal of Veterinary Internal Medicine*. vol. 20. no. 3. pp. 669-675. May. 2006. 10.1111/j.1939-1676.2006.tb02913.x.
- [12] D. Dong, W. Xie and M. Liu. "Alteration of cell junctions during viral infection". *Thoracic Cancer*. vol. 11. no. 3. pp. 519-525. Feb. 2020. 10.1111/1759-7714.13344.
- [13] É. Lessard et al.. "Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Effect of a Blood-Brain Barrier-Crossing Fusion Protein Therapeutic for Alzheimer's Disease in Rat and Dog". *Pharmaceutical Research*. vol. 39. no. 7. pp. 1497-1507. Jun. 2022. 10.1007/s11095-022-03285-z.
- [14] M. P. Vitek et al.. "Translational animal models for Alzheimer's disease: An Alzheimer's Association Business Consortium Think Tank". *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. vol. 6. no. 1. Jan. 2020. 10.1002/trc2.12114.
- [15] K. L. Mealey, J. Owens and E. Freeman. "Canine and feline P-glycoprotein deficiency: What we know and where we need to go". *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. vol. 46. no. 1. pp. 1-16. Nov. 2022. 10.1111/jvp.13102.
- [16] S. Bagchi, T. Chhibber, B. Lahooti, A. Verma, V. Borse and R. D. Jayant. "<p>In-vitro blood-brain barrier models for drug screening and permeation studies: an overview</p>". vol. Volume 13. pp. 3591-3605. Oct. 2019. 10.2147/dddt.s218708.
- [17] L. Keller, O. M. Merkel and A. Popp. "Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development". *Drug Delivery and Translational Research*. vol. 12. no. 4. pp. 735-757. Jan. 2021. 10.1007/s13346-020-00891-5.
- [18] D. L. Sellers et al.. "Targeting Ligands Deliver Model Drug Cargo into the Central Nervous System along Autonomic Neurons". *ACS Nano*. vol. 13. no. 10. pp. 10961-10971. Oct. 2019. 10.1021/acsnano.9b01515.
- [19] D. Wu, Q. Chen, X. Chen, F. Han, Z. Chen and Y. Wang. "The blood–brain barrier: structure, regulation, and drug delivery". *Signal Transduction and Targeted Therapy*. vol. 8. no. 1. May. 2023. 10.1038/s41392-023-01481-w.
- [20] "Physiology, Blood Brain Barrier - StatPearls - NCBI Bookshelf".

- [21] S. Harilal et al.. "Revisiting the blood-brain barrier: A hard nut to crack in the transportation of drug molecules". *Brain Research Bulletin*. vol. 160. pp. 121-140. Jul. 2020. 10.1016/j.brainresbull.2020.03.018.
- [22] D. Gaens, C. Leithäuser, M. Hamann and J. Geyer. "Adverse Drug Reactions After Administration of Emodepside/Praziquantel (Profender®) in an MDR1-Mutant Australian Shepherd Dog: Case Report". *Frontiers in Veterinary Science*. vol. 6. Sep. 2019. 10.3389/fvets.2019.00296.
- [23] F. M. Walther, A. Paul, M. J. Allan, R. K. A. Roepke and M. C. Nuernberger. "Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(-/-) Collies after oral administration". *Parasites & Vectors*. vol. 7. no. 1. pp. 86-86. Jan. 2014. 10.1186/1756-3305-7-86.
- [24] K. Walters et al.. "Identification of new candidate biomarkers to support doxorubicin treatments in canine cancer patients". *BMC Veterinary Research*. vol. 17. no. 1. Dec. 2021. 10.1186/s12917-021-03062-x.
- [25] C. Braun et al.. "Quantification of Transporter and Receptor Proteins in Dog Brain Capillaries and Choroid Plexus: Relevance for the Distribution in Brain and CSF of Selected BCRP and P-gp Substrates". *Molecular Pharmaceutics*. vol. 14. no. 10. pp. 3436-3447. Sep. 2017. 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00449.
- [26] X. Zhou, Q. R. Smith and X. Liu. "Brain penetrating peptides and peptide–drug conjugates to overcome the blood–brain barrier and target <scp>CNS</scp> diseases". *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*. vol. 13. no. 4. Jan. 2021. 10.1002/wnan.1695.
- [27] L. Jiang, S. Li, J. Zheng, Y. Li and H. Huang. "Recent Progress in Microfluidic Models of the Blood-Brain Barrier". *Micromachines*. vol. 10. no. 6. pp. 375-375. Jun. 2019. 10.3390/mi10060375.
- [28] J. Lichota, T. Skjørringe, L. B. Thomsen and T. Moos. "Macromolecular drug transport into the brain using targeted therapy". *Journal of Neurochemistry*. vol. 113. no. 1. pp. 1-13. Mar. 2010. 10.1111/j.1471-4159.2009.06544.x.
- [29] L. Dion-Albert, K. Dudek, S. J. Russo, M. Campbell and C. Ménard. "Neurovascular adaptations modulating cognition, mood, and stress responses". *Trends in Neurosciences*. vol. 46. no. 4. pp. 276-292. Apr. 2023. 10.1016/j.tins.2023.01.005.

- [30] H. Uwamori, T. Higuchi, K. Arai and R. Sudo. "Integration of neurogenesis and angiogenesis models for constructing a neurovascular tissue". *Scientific Reports*. vol. 7. no. 1. Dec. 2017. 10.1038/s41598-017-17411-0.
- [31] C. P. Profaci, R. N. Munji, R. S. Pulido and R. Daneman. "The blood–brain barrier in health and disease: Important unanswered questions". *Journal of Experimental Medicine*. vol. 217. no. 4. Mar. 2020. 10.1084/jem.20190062.
- [32] W. Cai et al.. "Dysfunction of the neurovascular unit in ischemic stroke and neurodegenerative diseases: An aging effect". *Ageing Research Reviews*. vol. 34. pp. 77-87. Mar. 2017. 10.1016/j.arr.2016.09.006.
- [33] A. C. C. D. Fonseca et al.. "The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases". *Frontiers in Cellular Neuroscience*. vol. 8. Nov. 2014. 10.3389/fncel.2014.00362.
- [34] C. Lecrux and E. Hamel. "The neurovascular unit in brain function and disease". *Acta Physiologica*. vol. 203. no. 1. pp. 47-59. Mar. 2011. 10.1111/j.1748-1716.2011.02256.x.
- [35] S. Zhang et al.. "The barrier and interface mechanisms of the brain barrier, and brain drug delivery". *Brain Research Bulletin*. vol. 190. pp. 69-83. Nov. 2022. 10.1016/j.brainresbull.2022.09.017.
- [36] S. I. Aguiar et al.. "Highly Specific Blood-Brain Barrier Transmigrating Single-Domain Antibodies Selected by an In Vivo Phage Display Screening". *Pharmaceutics*. vol. 13. no. 10. pp. 1598-1598. Oct. 2021. 10.3390/pharmaceutics13101598.
- [37] J. S. Pachter, H. E. D. Vries and Z. Fábry. "The Blood-Brain Barrier and Its Role in Immune Privilege in the Central Nervous System". *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. vol. 62. no. 6. pp. 593-604. Jun. 2003. 10.1093/jnen/62.6.593.
- [38] R. Villaseñor, J. Lampe, M. Schwaninger and L. Collin. "Intracellular transport and regulation of transcytosis across the blood–brain barrier". *Cellular and Molecular Life Sciences*. vol. 76. no. 6. pp. 1081-1092. Dec. 2018. 10.1007/s00018-018-2982-x.
- [39] E. R. Viscusi and A. R. Viscusi. "Blood–brain barrier: mechanisms governing permeability and interaction with peripherally acting μ -opioid receptor antagonists". *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. vol. 45. no. 9. pp. 688-695. Jul. 2020. 10.1136/rapm-2020-101403.

- [40] P. Lye, E. Bloise, G. E. Império, D. Chitayat and S. G. Matthews. "Functional Expression of Multidrug-Resistance (MDR) Transporters in Developing Human Fetal Brain Endothelial Cells". *Cells*. vol. 11. no. 14. pp. 2259-2259. Jul. 2022. 10.3390/cells11142259.
- [41] M. Eng, G. E. Império, E. Bloise and S. G. Matthews. "ATP-binding cassette (ABC) drug transporters in the developing blood–brain barrier: role in fetal brain protection". *Cellular and Molecular Life Sciences*. vol. 79. no. 8. Jul. 2022. 10.1007/s00018-022-04432-w.
- [42] L. L. Rubin et al.. "A cell culture model of the blood-brain barrier.". *Journal of Cell Biology*. vol. 115. no. 6. pp. 1725-1735. Dec. 1991. 10.1083/jcb.115.6.1725.
- [43] V. H. Man et al.. "Molecular mechanism of ultrasound interaction with a blood brain barrier model". *The Journal of Chemical Physics*. vol. 153. no. 4. Jul. 2020. 10.1063/5.0010667.
- [44] S. Yuan, K. J. Liu and Z. Qi. "Occludin regulation of blood–brain barrier and potential therapeutic target in ischemic stroke". *Brain circulation*. vol. 6. no. 3. pp. 152-152. Jan. 2020. 10.4103/bc.bc_29_20.
- [45] W. Jia, T. A. Martin, G. Zhang and W. G. Jiang. "Junctional adhesion molecules in cerebral endothelial tight junction and brain metastasis.". *PubMed*. vol. 33. no. 6. pp. 2353-9. Jun. 2013.
- [46] K. Harada, T. Kamiya and T. Tsuboi. "Gliotransmitter Release from Astrocytes: Functional, Developmental, and Pathological Implications in the Brain". *Frontiers in Neuroscience*. vol. 9. Jan. 2016. 10.3389/fnins.2015.00499.
- [47] A. L. Placone, P. McGuiggan, D. E. Bergles, H. Guerrero-Cázares, A. Quiñones-Hinojosa and P. C. Searson. "Human astrocytes develop physiological morphology and remain quiescent in a novel 3D matrix". *Biomaterials*. vol. 42. pp. 134-143. Feb. 2015. 10.1016/j.biomaterials.2014.11.046.
- [48] M. Simard, G. Arcuino, T. Takano and Q. S. Liu. "Signaling at the Gliovascular Interface". *The Journal of Neuroscience*. vol. 23. no. 27. pp. 9254-9262. Oct. 2003. 10.1523/jneurosci.23-27-09254.2003.
- [49] W. Li et al.. "Hyperglycemia Alters Astrocyte Metabolism and Inhibits Astrocyte Proliferation". *Aging and Disease*. vol. 9. no. 4. pp. 674-674. Jan. 2018. 10.14336/ad.2017.1208.

- [50] H. Koepsell. "Glucose transporters in brain in health and disease". *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. vol. 472. no. 9. pp. 1299-1343. Aug. 2020. 10.1007/s00424-020-02441-x.
- [51] N. J. Abbott, A. Patabendige, D. E. M. Dolman, S. R. Yusof and D. J. Begley. "Structure and function of the blood–brain barrier". *Neurobiology of Disease*. vol. 37. no. 1. pp. 13-25. Jan. 2010. 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
- [52] R. Daneman, L. Zhou, A. A. Kebede and B. A. Barres. "Pericytes are required for blood–brain barrier integrity during embryogenesis". *Nature*. vol. 468. no. 7323. pp. 562-566. Oct. 2010. 10.1038/nature09513.
- [53] H. Lee et al.. "Endothelium-derived lactate is required for pericyte function and blood–brain barrier maintenance". *The EMBO Journal*. vol. 41. no. 9. Mar. 2022. 10.15252/embj.2021109890.
- [54] F. Fernández-Klett et al.. "Denser brain capillary network with preserved pericytes in Alzheimer's disease". *Brain Pathology*. vol. 30. no. 6. pp. 1071-1086. Sep. 2020. 10.1111/bpa.12897.
- [55] S. J. Baloyannis. "Pericytes of the Brain in Demyelinating Conditions". *IntechOpen eBooks*. May. 2022. 10.5772/intechopen.103167.
- [56] A. Berthiaume et al.. "Pericyte remodeling is deficient in the aged brain and contributes to impaired capillary flow and structure". *Nature Communications*. vol. 13. no. 1. Oct. 2022. 10.1038/s41467-022-33464-w.
- [57] F. Arends and O. Lieleg. "Biophysical Properties of the Basal Lamina: A Highly Selective Extracellular Matrix". *InTech eBooks*. Jun. 2016. 10.5772/62519.
- [58] M. Zajec et al.. "Identification of Blood–Brain Barrier-Associated Proteins in the Human Brain". *Journal of Proteome Research*. vol. 20. no. 1. pp. 531-537. Nov. 2020. 10.1021/acs.jproteome.0c00551.
- [59] A. Rosell, E. Cuadrado, A. Ortega-Aznar, M. Hernández-Guillamón, E. H. Lo and J. Montaner. "MMP-9–Positive Neutrophil Infiltration Is Associated to Blood–Brain Barrier Breakdown and Basal Lamina Type IV Collagen Degradation During Hemorrhagic Transformation After Human Ischemic Stroke". *Stroke*. vol. 39. no. 4. pp. 1121-1126. Apr. 2008. 10.1161/strokeaha.107.500868.
- [60] G. A. Rosenberg. "Matrix Metalloproteinases and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis". *The Neuroscientist*. vol. 8. no. 6. pp. 586-595. Dec. 2002. 10.1177/1073858402238517.

- [61] C. Förster, T. Kahles, S. Kietz and D. Drenckhahn. "Dexamethasone induces the expression of metalloproteinase inhibitor TIMP-1 in the murine cerebral vascular endothelial cell line cEND". *The Journal of Physiology*. vol. 580. no. 3. pp. 937-949. Apr. 2007. 10.1113/jphysiol.2007.129007.
- [62] T. Nishioku et al.. "Detachment of Brain Pericytes from the Basal Lamina is Involved in Disruption of the Blood–Brain Barrier Caused by Lipopolysaccharide-Induced Sepsis in Mice". *Cellular and Molecular Neurobiology*. vol. 29. no. 3. pp. 309-316. Nov. 2008. 10.1007/s10571-008-9322-x.
- [63] N. Giri et al.. "Investigation of the Role of Breast Cancer Resistance Protein (Bcrp/Abcg2) on Pharmacokinetics and Central Nervous System Penetration of Abacavir and Zidovudine in the Mouse". *Drug Metabolism and Disposition*. vol. 36. no. 8. pp. 1476-1484. Apr. 2008. 10.1124/dmd.108.020974.
- [64] H. Kusuvara and Y. Sugiyama. "Active efflux across the blood-brain barrier: Role of the solute carrier family". vol. 2. no. 1. pp. 73-85. Jan. 2005. 10.1602/neurorx.2.1.73.
- [65] E. Bloise, T. M. Ortiga-Carvalho, F. M. Reis, S. J. Lye, W. Gibb and S. G. Matthews. "ATP-binding cassette transporters in reproduction: a new frontier". *Human Reproduction Update*. pp. dm049-dm049. Nov. 2015. 10.1093/humupd/dmv049.
- [66] C. B. V. D. Andrade, L. V. A. Lopes, T. M. Ortiga-Carvalho, S. G. Matthews and E. Bloise. "Infection and disruption of placental multidrug resistance (MDR) transporters: Implications for fetal drug exposure". *Toxicology and Applied Pharmacology*. vol. 459. pp. 116344-116344. Jan. 2023. 10.1016/j.taap.2022.116344.
- [67] P. Lye, E. Bloise and S. G. Matthews. "Effects of bacterial and viral pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) on multidrug resistance (MDR) transporters in brain endothelial cells of the developing human blood–brain barrier". *Fluids and Barriers of the CNS*. vol. 20. no. 1. Jan. 2023. 10.1186/s12987-023-00409-4.
- [68] E. Bloise and S. G. Matthews. "Multidrug Resistance P-Glycoprotein (P-gp), Glucocorticoids, and the Stress Response". *Elsevier eBooks*. pp. 227-241. Jan. 2019. 10.1016/b978-0-12-813146-6.00019-9.
- [69] H. Mughis, P. Lye, G. E. Império, E. Bloise and S. G. Matthews. "Hypoxia modulates P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) drug

- transporters in brain endothelial cells of the developing human blood-brain barrier". *bioRxiv* (Cold Spring Harbor Laboratory). May. 2023. 10.1101/2023.05.24.540054.
- [70] M. Javam, M. C. Audette, M. Iqbal, E. Bloise, W. Gibb and S. G. Matthews. "Effect of oxygen on multidrug resistance in term human placenta". *Placenta*. vol. 35. no. 5. pp. 324-330. May. 2014. 10.1016/j.placenta.2014.02.010.
- [71] D. Deshpande, K. Hill, K. L. Mealey, J. Chambers and M. A. Giese. "The Effect of the Canine *ABCB1* -1Δ Mutation on Sedation after Intravenous Administration of Acepromazine". *Wiley-Blackwell*. vol. 30. no. 2. pp. 636-641. Jan. 2016. 10.1111/jvim.13827.
- [72] O. Campbell, L. D. Lorimier and K. L. Mealey. "Adverse reaction to apomorphine in a Collie homozygous for the *ABCB1*-1Δ (*MDR1*) mutation". *Wiley-Blackwell*. vol. 58. no. 2. pp. 119-119. Jan. 2017. 10.1111/jsap.12618.
- [73] K. L. Mealey and K. M. Meurs. "Breed distribution of the *ABCB1*-1Δ (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing *ABCB1* genotyping". *American Veterinary Medical Association*. vol. 233. no. 6. pp. 921-924. Sep. 2008. 10.2460/javma.233.6.921.
- [74] M. C. Barroso, A. Grilo, S. I. Aguiar, F. Aires-da-Silva and B. S. Bráz. "Occurrence of *MDR1* 1-delta mutation in herding dog breeds in Portugal". *Frontiers Media*. vol. 9. Oct. 2022. 10.3389/fvets.2022.990884.
- [75] A. J. Mackin, C. E. Riggs, T. Beatty, K. L. Mealey, D. M. Boothe and T. Archer. "Excessive Cyclosporine-Associated Immunosuppression in a Dog Heterozygous for the *MDR1* (*ABCB1*-1Δ) Mutation". *American Animal Hospital Association*. vol. 56. no. 3. pp. 190-190. May. 2020. 10.5326/jaaha-ms-7004.
- [76] A. L. MacNeill, J. C. Steeil, O. Dossin, P. S. Hoiem-Dalen and C. W. Maddox. "CASE REPORT: Disseminated nocardiosis caused by *Nocardia* abscessus in a dog". *Wiley-Blackwell*. vol. 39. no. 3. pp. 381-385. Aug. 2010. 10.1111/j.1939-165x.2010.00247.x.
- [77] M. K. Siak and A. Burrows. "Cutaneous nocardiosis in two dogs receiving ciclosporin therapy for the management of canine atopic dermatitis". *Wiley-Blackwell*. vol. 24. no. 4. pp. 453-453. Jun. 2013. 10.1111/vde.12046.
- [78] S. Dowling, J. L. Webb, J. D. Foster, J. Ginn, D. S. Foy and L. A. Trepanier. "Opportunistic fungal infections in dogs treated with ciclosporin and glucocorticoids: eight cases". *Wiley-Blackwell*. vol. 57. no. 2. pp. 105-109. May. 2015. 10.1111/jsap.12367.

- [79] L. Krugman, J. N. Bryan, K. L. Mealey and A. Chen. "Vincristine-induced central neurotoxicity in a collie homozygous for the ABCB1 Δ mutation". Wiley-Blackwell. vol. 53. no. 3. pp. 185-187. Nov. 2011. 10.1111/j.1748-5827.2011.01155.x.
- [80] K. L. Mealey, N. C. Northrup and S. A. Bentjen. "Increased toxicity of P-glycoprotein-substrate chemotherapeutic agents in a dog with the MDR1 deletion mutation associated with ivermectin sensitivity". American Veterinary Medical Association. vol. 223. no. 10. pp. 1453-1455. Nov. 2003. 10.2460/javma.2003.223.1453.
- [81] D. L. Gustafson and D. H. Thamm. "Pharmacokinetic Modeling of Doxorubicin Pharmacokinetics in Dogs Deficient in ABCB1 Drug Transporters". Wiley-Blackwell. vol. 24. no. 3. pp. 579-586. Mar. 2010. 10.1111/j.1939-1676.2010.0496.x.
- [82] K. L. Mealey, J. Fidel, J. Gay, J. A. Impellizeri, C. A. Clifford and P. J. Bergman. "ABCB1-1 Δ Polymorphism Can Predict Hematologic Toxicity in Dogs Treated with Vincristine". Wiley-Blackwell. vol. 22. no. 4. pp. 996-1000. Jul. 2008. 10.1111/j.1939-1676.2008.0122.x.
- [83] M. C. Heit, K. L. Mealey and S. B. King. "Tolerance and Pharmacokinetics of Galliprant™ Administered Orally to Collies Homozygous for MDR1-1 Δ ". Wiley-Blackwell. vol. 44. no. 5. pp. 705-713. Jul. 2021. 10.1111/jvp.12984.
- [84] K. L. Mealey, S. A. Bentjen, J. Gay and G. H. Cantor. "Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene". Lippincott Williams & Wilkins. vol. 11. no. 8. pp. 727-733. Nov. 2001. 10.1097/00008571-200111000-00012.
- [85] O. L. Nelson, E. Carsten, S. A. Bentjen and K. L. Mealey. "Ivermectin Toxicity in an Australian Shepherd Dog with the MDR1 Mutation Associated with Ivermectin Sensitivity in Collies". Wiley-Blackwell. vol. 17. no. 3. pp. 354-356. May. 2003. 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02461.x.
- [86] L. L. Sartor, S. A. Bentjen, L. A. Trepanier and K. L. Mealey. "Loperamide Toxicity in a Collie with the MDR1 Mutation Associated with Ivermectin Sensitivity". Wiley-Blackwell. vol. 18. no. 1. pp. 117-118. Jan. 2004. 10.1111/j.1939-1676.2004.tb00145.x.
- [87] K. L. Mealey, S. Dassanayake and N. S. Burke. "Establishment of a cell line for assessing drugs as canine P-glycoprotein substrates: proof of principle". Wiley-Blackwell. vol. 40. no. 5. pp. 545-551. Jan. 2017. 10.1111/jvp.12390.

- [88] J. L. Barbet, T. S. Snook and K. L. Mealey. "<i>ABCB</i>1-1Δ (MDR1-1Δ) genotype is associated with adverse reactions in dogs treated with milbemycin oxime for generalized demodicosis". Wiley-Blackwell. vol. 20. no. 2. pp. 111-114. Mar. 2009. 10.1111/j.1365-3164.2008.00725.x.
- [89] J. Geyer, O. Gavrilova and E. Petzinger. "Brain penetration of ivermectin and selamectin in <i>mdr1a,b</i> P-glycoprotein- and <i>bcrp</i>- deficient knockout mice". Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. vol. 32. no. 1. pp. 87-96. Jan. 2009. 10.1111/j.1365-2885.2008.01007.x.
- [90] L. Sanchez-Covarrubias, L. M. Slosky, B. J. Thompson, T. P. Davis and P. T. Ronaldson. "Transporters at CNS Barrier Sites: Obstacles or Opportunities for Drug Delivery?". Current Pharmaceutical Design. vol. 20. no. 10. pp. 1422-1449. Mar. 2014. 10.2174/13816128113199990463.
- [91] W. M. Pardridge. "A Historical Review of Brain Drug Delivery". Pharmaceutics. vol. 14. no. 6. pp. 1283-1283. Jun. 2022. 10.3390/pharmaceutics14061283.
- [92] S. M. Trailović and J. Nedeljković. "Central and Peripheral Neurotoxic Effects of Ivermectin in Rats". Journal of Veterinary Medical Science. vol. 73. no. 5. pp. 591-599. Jan. 2011. 10.1292/jvms.10-0424.
- [93] K. Hopper, J. Aldrich and S. C. Haskins. "Ivermectin Toxicity in 17 Collies". Journal of Veterinary Internal Medicine. vol. 16. no. 1. pp. 89-89. Jan. 2002. 10.1892/0891-6640(2002)016<0089:itic>2.3.co;2.
- [94] H. Bruenisholz et al.. "Treatment of Ivermectin Overdose in a Miniature <sc>S</sc>hetland <sc>P</sc>ony Using Intravenous Administration of a Lipid Emulsion". Journal of Veterinary Internal Medicine. vol. 26. no. 2. pp. 407-411. Feb. 2012. 10.1111/j.1939-1676.2011.00865.x.
- [95] S. E. Epstein and S. R. Hollingsworth. "Ivermectin-induced blindness treated with intravenous lipid therapy in a dog". Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. vol. 23. no. 1. pp. 58-62. Jan. 2013. 10.1111/vec.12016.
- [96] V. A. Merola, S. A. Khan and S. M. Gwaltney-Brant. "Ivermectin Toxicosis in Dogs: A Retrospective Study". Journal of The American Animal Hospital Association. vol. 45. no. 3. pp. 106-111. May. 2009. 10.5326/0450106.
- [97] J. M. Meekins, S. C. Guess and A. J. Rankin. "Retinopathy associated with ivermectin toxicosis in five cats". Javma-journal of The American Veterinary Medical Association. vol. 246. no. 11. pp. 1238-1241. Jun. 2015. 10.2460/javma.246.11.1238.

- [98] G. Jourdan, G. Boyer, I. Raymond-Letron, É. Bouhsira, B. Bedel and P. Verwaerde. "Intravenous lipid emulsion therapy in 20 cats accidentally overdosed with ivermectin". *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. vol. 25. no. 5. pp. 667-671. Sep. 2015. 10.1111/vec.12371.
- [99] T. K. Al-Najmawi and M. H. Al-Zubaidy. "Acute toxicity events of ivermectin in chicks' model". *Iraqi journal of Veterinary Sciences*. vol. 36. no. 4. pp. 1119-1124. Oct. 2022. 10.33899/ijvs.2022.133188.2188.
- [100] D. Pollio, T. M. Michau, E. C. Weaver and K. L. Kuebelbeck. "Electroretinographic changes after intravenous lipid emulsion therapy in a dog and a foal with ivermectin toxicosis". *Veterinary Ophthalmology*. vol. 21. no. 1. pp. 82-87. Jul. 2016. 10.1111/vop.12410.
- [101] K. L. Connor, E. Bloise, T. Z. DeSantis and S. J. Lye. "Adaptation of the gut holobiont to malnutrition during mouse pregnancy depends on the type of nutritional adversity". *The Journal of Nutritional Biochemistry*. vol. 111. pp. 109172-109172. Jan. 2023. 10.1016/j.jnutbio.2022.109172.
- [102] L. M. Martinelli, A. Carucci, V. J. H. Payano, K. L. Connor and E. Bloise. "Translational Comparison of the Human and Mouse Yolk Sac Development and Function". *Reproductive Sciences*. vol. 30. no. 1. pp. 41-53. Feb. 2022. 10.1007/s43032-022-00872-8.
- [103] M. Mölsä et al.. "Functional role of P-glycoprotein in the human blood-placental barrier". vol. 78. no. 2. pp. 123-131. Aug. 2005. 10.1016/j.clpt.2005.04.014.
- [104] M. F. Fromm. "Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans". *European Journal of Clinical Investigation*. vol. 33. no. s2. pp. 6-9. Oct. 2003. 10.1046/j.1365-2362.33.s2.4.x.
- [105] H. Sun, X. Liu, Q. Liu, F. Wang, X. Bao and D. Zhang. "Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by the novel tetrandrine derivative W6". *Journal of Asian Natural Products Research*. vol. 17. no. 6. pp. 638-648. Jun. 2015. 10.1080/10286020.2015.1047772.
- [106] K. L. Mealey and N. S. Burke. "Identification of a nonsense mutation in feline *ABCB1*". *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. vol. 38. no. 5. pp. 429-433. Feb. 2015. 10.1111/jvp.12212.
- [107] K. L. Mealey. "Therapeutic implications of the MDR-1 gene". Wiley-Blackwell. vol. 27. no. 5. pp. 257-264. Oct. 2004. 10.1111/j.1365-2885.2004.00607.x.

- [108] A. Vaidhya, K. Ghildiyal, D. Rajawat, S. S. Nayak, S. Parida and M. Panigrahi. "Relevance of pharmacogenetics and pharmacogenomics in veterinary clinical practice: A review". Wiley-Blackwell. vol. 55. no. 1. pp. 3-19. Nov. 2023. 10.1111/age.13376.
- [109] I. I. A. Juvalé, A. A. A. Hamid, K. B. A. Halim and A. T. C. Has. "P-glycoprotein: new insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease". Elsevier BV. vol. 8. no. 6. pp. e09777-e09777. Jun. 2022. 10.1016/j.heliyon.2022.e09777.
- [110] S. Marchetti, R. Mazzanti, J. H. Beijnen and J. H. Schellens. "Concise Review: Clinical Relevance of Drug–Drug and Herb–Drug Interactions Mediated by the ABC Transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein)". AlphaMed Press. vol. 12. no. 8. pp. 927-941. Aug. 2007. 10.1634/theoncologist.12-8-927.
- [111] K. M. R. Srivalli and P. K. Lakshmi. "Overview of P-glycoprotein inhibitors: a rational outlook". University of São Paulo. vol. 48. no. 3. pp. 353-367. Sep. 2012. 10.1590/s1984-82502012000300002.
- [112] "Role of P-Glycoprotein in Drug Disposition : Therapeutic Drug Monitoring".
- [113] G. Consales and A. R. D. Gaudio. "Sepsis associated encephalopathy". PubMed. vol. 71. no. 1-2. pp. 39-52. Feb. 2005.
- [114] G. M. Agudelo-Ochoa et al.. "Gut microbiota profiles in critically ill patients, potential biomarkers and risk variables for sepsis". Gut microbes. vol. 12. no. 1. pp. 1707610-1707610. Jan. 2020. 10.1080/19490976.2019.1707610.
- [115] J. G. Merino et al.. "Blood-Brain Barrier Disruption after Cardiac Surgery". American Journal of Neuroradiology. vol. 34. no. 3. pp. 518-523. Aug. 2012. 10.3174/ajnr.a3251.
- [116] Z. Kovács, S. R. Burks and J. A. Frank. "Reply to Silburt et al.: Concerning sterile inflammation following focused ultrasound and microbubbles in the brain". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. vol. 114. no. 33. Aug. 2017. 10.1073/pnas.1711544114.
- [117] J. Freundt-Revilla et al.. "Th17-skewed immune response and cluster of differentiation 40 ligand expression in canine steroid-responsive meningitis-arteritis, a large animal model for neutrophilic meningitis". Journal of Neuroinflammation. vol. 14. no. 1. Jan. 2017. 10.1186/s12974-016-0784-3.
- [118] A. Maiolini, M. Otten, M. Hewicker-Trautwein, R. Carlson and A. Tipold. "Interleukin-6, vascular endothelial growth factor and transforming growth factor beta

1 in canine steroid responsive meningitis-arteritis". *BMC Veterinary Research*. vol. 9. no. 1. pp. 23-23. Jan. 2013. 10.1186/1746-6148-9-23.

[119] J. Brocal, R. José-López, G. Hammond and R. Gutierrez-Quintana.

"Intracerebral haemorrhage in a dog with steroid-responsive meningitis arteritis".

Veterinary Record Case Reports. vol. 5. no. 1. Mar. 2017. 10.1136/vetreccr-2017-000436.

[120] A. Bathen-Noethen, R. Carlson, D. Menzel, R. Mischke and A. Tipold.

"Concentrations of Acute-Phase Proteins in Dogs with Steroid Responsive

Meningitis-Arteritis". *Journal of Veterinary Internal Medicine*. vol. 22. no. 5. pp. 1149-1156. Aug. 2008. 10.1111/j.1939-1676.2008.0164.x.

[121] G. W. Koutsouras, R. L. Ramos and L. R. Martinez. "Role of microglia in fungal infections of the central nervous system". *Virulence*. vol. 8. no. 6. pp. 705-718. Nov. 2016. 10.1080/21505594.2016.1261789.

[122] T. C. Sorrell et al.. "Cryptococcal transmigration across a model brain blood-barrier: evidence of the Trojan horse mechanism and differences between *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* strain H99 and *Cryptococcus gattii* strain R265". *Microbes and Infection*. vol. 18. no. 1. pp. 57-67. Jan. 2016. 10.1016/j.micinf.2015.08.017.

[123] R. C. May, N. Stone, D. L. Wiesner, T. Bicanic and K. Nielsen. "Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen". *Nature Reviews Microbiology*. vol. 14. no. 2. pp. 106-117. Dec. 2015. 10.1038/nrmicro.2015.6.

[124] S. N. Pombejra, M. Salemi, B. S. Phinney and A. C. Gelli. "The Metalloprotease, Mpr1, Engages AnnexinA2 to Promote the Transcytosis of Fungal Cells across the Blood-Brain Barrier". *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. vol. 7. Jun. 2017. 10.3389/fcimb.2017.00296.

[125] V. R. D. S. Monteiro et al.. "Mid-pregnancy poly(I:C) viral mimic disrupts placental ABC transporter expression and leads to long-term offspring motor and cognitive dysfunction". *Nature Portfolio*. vol. 12. no. 1. Jun. 2022. 10.1038/s41598-022-14248-0.

[126] G. E. Império, P. Lye, E. Bloise and S. G. Matthews. "Function of Multidrug Resistance Transporters is Disrupted by Infection Mimics in Human Brain Endothelial Cells". *Taylor & Francis*. vol. 9. no. 2. pp. 1860616-1860616. Jan. 2021. 10.1080/21688370.2020.1860616.

- [127] D. Schaudien et al.. "Leukoencephalopathy Associated with Parvovirus Infection in Cretan Hound Puppies". American Society for Microbiology. vol. 48. no. 9. pp. 3169-3175. Sep. 2010. 10.1128/jcm.01582-09.
- [128] B. L. Njaa. "Emerging Viral Encephalitides in Dogs and Cats". Elsevier BV. vol. 38. no. 4. pp. 863-878. Jul. 2008. 10.1016/j.cvsm.2008.03.006.
- [129] P. Irwin and B. W. Parry. "Streptococcal meningoencephalitis in a dog". American Animal Hospital Association. vol. 35. no. 5. pp. 417-422. Sep. 1999. 10.5326/15473317-35-5-417.
- [130] J. A. Elbert and D. R. Rissi. "Neuropathologic changes associated with systemic bacterial infection in 28 dogs". SAGE Publishing. vol. 34. no. 4. pp. 752-756. Jun. 2022. 10.1177/10406387221102899.
- [131] G. D. Melo et al.. "Unveiling Cerebral Leishmaniasis: parasites and brain inflammation in *Leishmania donovani* infected mice". Nature Portfolio. vol. 7. no. 1. Aug. 2017. 10.1038/s41598-017-09085-5.
- [132] G. D. Melo, F. G. Grano, J. E. S. Silva, B. E. Kremer, V. M. F. D. Lima and G. F. Machado. "Blood–brain barrier disruption during spontaneous canine visceral leishmaniasis". Wiley-Blackwell. vol. 37. no. 12. pp. 635-645. Dec. 2015. 10.1111/pim.12285.
- [133] S. P. Mihevc and G. Majdič. "Canine Cognitive Dysfunction and Alzheimer's Disease – Two Facets of the Same Disease?". Frontiers Media. vol. 13. Jun. 2019. 10.3389/fnins.2019.00604.
- [134] I. Akiguchi and Y. Yamamoto. "Vascular mechanisms of cognitive impairment: roles of hypertension and subsequent small vessel disease under sympathetic influences". Springer Nature. vol. 33. no. 1. pp. 29-31. Nov. 2009. 10.1038/hr.2009.189.
- [135] A. H. Hainsworth et al.. "Neuropathology of White Matter Lesions, Blood–Brain Barrier Dysfunction, and Dementia". Lippincott Williams & Wilkins. vol. 48. no. 10. pp. 2799-2804. Oct. 2017. 10.1161/strokeaha.117.018101.
- [136] M. K. Preininger and D. Kaufer. "Blood–Brain Barrier Dysfunction and Astrocyte Senescence as Reciprocal Drivers of Neuropathology in Aging". Multidisciplinary Digital Publishing Institute. vol. 23. no. 11. pp. 6217-6217. Jun. 2022. 10.3390/ijms23116217.
- [137] H. B. Stolp and K. Dziegielewska. "Review: Role of developmental inflammation and blood–brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative

diseases". Wiley-Blackwell. vol. 35. no. 2. pp. 132-146. Mar. 2009. 10.1111/j.1365-2990.2008.01005.x.

[138] B. V. Zloković. "The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders". Cell Press. vol. 57. no. 2. pp. 178-201. Jan. 2008. 10.1016/j.neuron.2008.01.003.

[139] A. Montagne, Z. Zhao and B. V. Zloković. "Alzheimer's disease: A matter of blood-brain barrier dysfunction?". Rockefeller University Press. vol. 214. no. 11. pp. 3151-3169. Oct. 2017. 10.1084/jem.20171406.

[140] R. Takechi et al.. "Blood-Brain Barrier Dysfunction Precedes Cognitive Decline and Neurodegeneration in Diabetic Insulin Resistant Mouse Model: An Implication for Causal Link". Frontiers Media. vol. 9. Dec. 2017. 10.3389/fnagi.2017.00399.

[141] D. A. Nation et al.. "Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction". Nature Portfolio. vol. 25. no. 2. pp. 270-276. Jan. 2019. 10.1038/s41591-018-0297-y.

[142] Toornvliet, Rolf et al. "Effect of age on functional P-glycoprotein in the blood-brain barrier measured by use of (R)-[(11)C]verapamil and positron emission tomography." *Clinical pharmacology and therapeutics* vol. 79,6 (2006): 540-8. doi:10.1016/j.clpt.2006.02.004

[143] Z. Cai, P. Qiao, C. Wan, M. Cai, N. Zhou and Q. Li. "Role of Blood-Brain Barrier in Alzheimer's Disease". IOS Press. vol. 63. no. 4. pp. 1223-1234. May. 2018. 10.3233/jad-180098.

[144] G. Landsberg, J. Nichol and J. A. Araujo. "Cognitive Dysfunction Syndrome". Elsevier BV. vol. 42. no. 4. pp. 749-768. Jul. 2012. 10.1016/j.cvs.2012.04.003.

[145] M. Su et al.. "Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging". Elsevier BV. vol. 19. no. 5. pp. 479-485. Sep. 1998. 10.1016/s0197-4580(98)00081-5.

[146] M. D. Habgood et al.. "Changes in blood-brain barrier permeability to large and small molecules following traumatic brain injury in mice". Wiley-Blackwell. vol. 25. no. 1. pp. 231-238. Jan. 2007. 10.1111/j.1460-9568.2006.05275.x.

[147] V. Pop et al.. "Early Brain Injury Alters the Blood-Brain Barrier Phenotype in Parallel with β -Amyloid and Cognitive Changes in Adulthood". SAGE Publishing. vol. 33. no. 2. pp. 205-214. Nov. 2012. 10.1038/jcbfm.2012.154.

- [148] A. Cash and M. H. Theus. "Mechanisms of Blood–Brain Barrier Dysfunction in Traumatic Brain Injury". *International Journal of Molecular Sciences*. vol. 21. no. 9. pp. 3344-3344. May. 2020. 10.3390/ijms21093344.
- [149] Z. Jiang, J. Zhang, Y. Cai, J. Huang and L. You. "Catechin attenuates traumatic brain injury-induced blood–brain barrier damage and improves longer-term neurological outcomes in rats". *Wiley-Blackwell*. vol. 102. no. 10. pp. 1269-1277. Aug. 2017. 10.1113/ep086520.
- [150] B. Huang et al.. "Near-infrared-IIb emitting single-atom catalyst for imaging-guided therapy of blood-brain barrier breakdown after traumatic brain injury". *Nature Portfolio*. vol. 14. no. 1. Jan. 2023. 10.1038/s41467-023-35868-8.
- [151] K. Houkin, H. Abe, Y. Hashiguchi and S. Seri. "Magnetic Resonance Imaging of Cold Injury-induced Brain Edema in Rats". *Japan Neurological Society*. vol. 36. no. 2. pp. 72-77. Jan. 1996. 10.2176/nmc.36.72.
- [152] K. Russell, N. E. Berman, P. Gregg and B. Levant. "Fish oil improves motor function, limits blood–brain barrier disruption, and reduces Mmp9 gene expression in a rat model of juvenile traumatic brain injury". *Elsevier BV*. vol. 90. no. 1. pp. 5-11. Jan. 2014. 10.1016/j.plefa.2013.11.003.
- [153] Y. Denkins et al.. "Brain metastases in melanoma: Roles of neurotrophins". *Oxford University Press*. vol. 6. no. 2. pp. 154-165. Apr. 2004. 10.1215/s115285170300067x.
- [154] T. Murakami, E. A. Felinski and D. A. Antonetti. "Occludin Phosphorylation and Ubiquitination Regulate Tight Junction Trafficking and Vascular Endothelial Growth Factor-induced Permeability". *Elsevier BV*. vol. 284. no. 31. pp. 21036-21046. Jul. 2009. 10.1074/jbc.m109.016766.
- [155] S. Hori, S. Ohtsuki, K. Hosoya, E. Nakashima and T. Terasaki. "A pericyte-derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occludin gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation *in vitro*". *Wiley-Blackwell*. vol. 89. no. 2. pp. 503-513. Mar. 2004. 10.1111/j.1471-4159.2004.02343.x.
- [156] E. A. Neuwelt, P. A. Barnett, D. D. Bigner and E. P. Frenkel. "Effects of adrenal cortical steroids and osmotic blood-brain barrier opening on methotrexate delivery to gliomas in the rodent: the factor of the blood-brain barrier.". *National Academy of Sciences*. vol. 79. no. 14. pp. 4420-4423. Jul. 1982. 10.1073/pnas.79.14.4420.
- [157] A. Claes, P. Wesseling, J. Jeuken, C. Maass, A. Heerschap and W. P. J. Leenders. "Antiangiogenic compounds interfere with chemotherapy of brain tumors

due to vessel normalization". American Association for Cancer Research. vol. 7. no. 1. pp. 71-78. Jan. 2008. 10.1158/1535-7163.mct-07-0552.

[158] A. Rodriguez, S. B. Tatter and W. Debinski. "Neurosurgical Techniques for Disruption of the Blood–Brain Barrier for Glioblastoma Treatment". Multidisciplinary Digital Publishing Institute. vol. 7. no. 3. pp. 175-187. Aug. 2015. 10.3390/pharmaceutics7030175.

[159] R. Whelan, G. C. Hargaden and A. J. S. Knox. "Modulating the Blood–Brain Barrier: A Comprehensive Review". Multidisciplinary Digital Publishing Institute. vol. 13. no. 11. pp. 1980-1980. Nov. 2021. 10.3390/pharmaceutics13111980.

[160] E. Hanael et al.. "Blood-brain barrier dysfunction in canine epileptic seizures detected by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging". Wiley-Blackwell. vol. 60. no. 5. pp. 1005-1016. Apr. 2019. 10.1111/epi.14739.

[161] E. A. V. Vliet, S. D. C. Araújo, S. Redeker, R. V. Schaik, E. Aronica and J. A. Gorter. "Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy". Oxford University Press. vol. 130. no. 2. pp. 521-534. Feb. 2007. 10.1093/brain/awl318.

[162] E. Seiffert et al.. "Lasting Blood-Brain Barrier Disruption Induces Epileptic Focus in the Rat Somatosensory Cortex". Society for Neuroscience. vol. 24. no. 36. pp. 7829-7836. Sep. 2004. 10.1523/jneurosci.1751-04.2004.

[163] E. R. Oby and D. Janigro. "The Blood–Brain Barrier and Epilepsy". Wiley-Blackwell. vol. 47. no. 11. pp. 1761-1774. Oct. 2006. 10.1111/j.1528-1167.2006.00817.x.

[164] E. A. V. Vliet, E. Aronica and J. A. Gorter. "Blood–brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy". Elsevier BV. vol. 38. pp. 26-34. Feb. 2015. 10.1016/j.semcd.2014.10.003.

[165] M. Morin-Brureau et al.. "Epileptiform Activity Induces Vascular Remodeling and Zonula Occludens 1 Downregulation in Organotypic Hippocampal Cultures: Role of VEGF Signaling Pathways". Society for Neuroscience. vol. 31. no. 29. pp. 10677-10688. Jul. 2011. 10.1523/jneurosci.5692-10.2011.

[166] U. Heinemann, D. Kaufer and A. Friedman. "Blood-brain barrier dysfunction, TGF β signaling, and astrocyte dysfunction in epilepsy". Wiley. vol. 60. no. 8. pp. 1251-1257. Feb. 2012. 10.1002/glia.22311.

[167] W. Löscher and A. Friedman. "Structural, Molecular, and Functional Alterations of the Blood-Brain Barrier during Epileptogenesis and Epilepsy: A Cause,

Consequence, or Both?". Multidisciplinary Digital Publishing Institute. vol. 21. no. 2. pp. 591-591. Jan. 2020. 10.3390/ijms21020591.

[168] N. Marchi et al.. "Seizure-Promoting Effect of Blood–Brain Barrier Disruption". Wiley-Blackwell. vol. 48. no. 4. pp. 732-742. Mar. 2007. 10.1111/j.1528-1167.2007.00988.x.

[169] K. R. Muñana, J. Nettifee-Osborne, R. L. Bergman and K. L. Mealey. "Association between <scp>ABCB</scp>1 Genotype and Seizure Outcome in Collies with Epilepsy". Wiley-Blackwell. vol. 26. no. 6. pp. 1358-1364. Sep. 2012. 10.1111/j.1939-1676.2012.01006.x.

[170] L. Alves, V. Hülsmeier, A. Jaggy, A. Fischer, T. Leeb and M. Drögemüller. "Polymorphisms in the <i>ABCB1</i> Gene in Phenobarbital Responsive and Resistant Idiopathic Epileptic Border Collies". Wiley-Blackwell. vol. 25. no. 3. pp. 484-489. Apr. 2011. 10.1111/j.1939-1676.2011.0718.x.

[171] V. Hülsmeier, R. Zimmermann, C. Brauer, C. Sauter-Louis and A. Fischer. "Epilepsy in Border Collies: Clinical Manifestation, Outcome, and Mode of Inheritance". Wiley-Blackwell. vol. 24. no. 1. pp. 171-178. Jan. 2010. 10.1111/j.1939-1676.2009.0438.x.