

Aspectos celulares e fisiológicos da Barreira Hematoencefálica e a sua relação com as doenças neurodegenerativas

Physiological aspects of the Blood Brain Barrier

Gabriel de Deus Vieira¹, Camila Maciel de Sousa¹

1. Departamento de Medicina, Faculdade São Lucas, Porto Velho - Rondônia, Brasil.

Resumo

Introdução: A barreira hematoencefálica (BHE) é uma estrutura que impede e/ou dificulta a passagem de substâncias do sangue para o sistema nervoso central, tais como anticorpos, complemento e fatores de coagulação. A BHE é formada por células endoteliais que ficam alinhadas com os capilares, impedindo ou dificultando a passagem de substâncias do sangue para o tecido nervoso. Com isso, o presente estudo pretende realizar uma revisão na literatura sobre os aspectos fisiológicos da barreira hematoencefálica e sua relação com algumas doenças do sistema nervoso central (SNC), como a infecção neurológica pelo vírus da imunodeficiência humana e a doença de Alzheimer. **Métodos:** Foi realizada uma revisão na literatura utilizando os seguintes bancos de dados: Medline, PubMed, Scielo, Lilacs e Capes. Como critério de seleção, analisaram-se as informações presentes nos resumos, discussões e referências dos artigos dos bancos de dados citados anteriormente, alcançando-se o número total de 40 artigos científicos. O período de abrangência pesquisado foi entre 2000 e 2012. **Conclusão:** Concluímos que a BHE é de extrema importância, pois atua como uma barreira seletiva, controlando a entrada de medicamentos e substâncias tóxicas no SNC. Existem poucas pesquisas e artigos sobre a BHE, mostrando uma falta de conhecimento sobre seus mecanismos e suas funções.

Palavras-chave: Barreira Hematoencefálica. Sistema Nervoso Central. Peptídeos beta-Amiloides. Junções Íntimas.

Abstract

Background: The blood brain barrier is a structure that prevents and/or hinders the passage of substances from the blood to the central nervous system, such as antibodies, complement, and clotting factors. It is formed by endothelial cells that are aligned with the capillary, preventing or hindering the passage of substances from the blood into the nervous tissue. Thus, this study aims at reviewing in the literature about the physiological aspects of blood brain barrier and its relationship with certain central nervous system diseases, such as neurological infection with human immunodeficiency virus and Alzheimer's disease. **Methods:** We reviewed the literature using the following databases: Medline, PubMed, Scielo, Lilacs and Capes. As selection criteria the information contained in summaries was analyzed, discussions and references of articles in the databases mentioned above, reaching a total number of 40 scientific articles. The period covered was surveyed between 2000 and 2012. **Conclusion:** We conclude that the blood brain barrier is extremely important because it acts as a selective barrier, controlling the entry of drugs and toxic substances in the central nervous system. There are few studies and articles about the blood brain barrier, showing lack of knowledge about their mechanisms and functions.

Keywords: Blood-Brain Barrier. Central Nervous System. Amyloid beta-Peptides. Tight Junctions.

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso central (SNC) é um local que se isola imunologicamente do resto do organismo, participando muito pouco das reações imunes. Isso acontece devido à existência de uma barreira que impede a passagem de macromoléculas, a barreira hematoencefálica (BHE)¹. A BHE é uma estrutura que dificulta o acesso de substâncias do sangue para o sistema nervoso central, tais como anticorpos, sistema complemento e fatores de coagulação. Ela foi descoberta pelo bacteriologista Paul Ehrlich no século XIX, que injetou o corante azul-tripán, constatando que ele apareceu em todos os espaços extravasculares dos tecidos, exceto no tecido nervoso, indicando que esses corantes não atravessam a parede dos capilares cerebrais. Porém, quando esse material era injetado no líquido, notava-se a coloração do tecido nervoso cerebral;

assim, ele concluiu que, no encéfalo, existia algo que impedia a troca de substâncias entre o sangue e o tecido nervoso, a BHE².

A BHE é constituída por células endoteliais que ficam alinhadas com os capilares³. Quanto à sua localização, pode-se encontrá-la no capilar cerebral, que é formado pelo endotélio e por uma fina lâmina basal⁴. Ela possui junções oclusivas que conferem uma barreira com baixa permeabilidade⁵, tendo importância fisiológica e clínica, pois regula a passagem para o tecido nervoso não só de substâncias a serem utilizadas pelos neurônios, mas também de medicamentos e partículas tóxicas³.

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática na literatura sobre os aspectos fisiológicos da barreira hematoencefálica e sua relação com algumas

Conflito de interesses: Não há conflito de interesse.

Correspondência: gabrielvieira.mg@hotmail.com

Recebido em 29 Set 2013; Revisado em 15 Nov 2013; 29 Nov 2013.

doenças neurológicas, como a infecção neurológica pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a doença de Alzheimer (DA).

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática na literatura utilizando os seguintes bancos de dados: Medline (EUA National Library of Medicine), PubMed (National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latinoamericana em Ciências da Saúde) e Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Os termos utilizados foram selecionados segundo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os seguintes termos em português e inglês: Barreira Hematoencefálica/Blood Brain Barrier, Sistema Nervoso Centra/Central Nervous System, Peptídeos Beta-Amilóides/Amyloid Beta-Peptides e Junções Íntimas/Tight Junctions.

Como critério de seleção, analisaram-se as informações relacionadas com a BHE presentes nos resumos, discussões e referências dos artigos dos bancos de dados citados anteriormente, alcançando um número total de 73 artigos científicos. Desses, 40 artigos estavam relacionados com aspectos fisiológicos da BHE e/ou com alguma descrição de doença neurológica, sendo utilizados nesse estudo. O período de abrangência pesquisado foi entre 2000 e 2012.

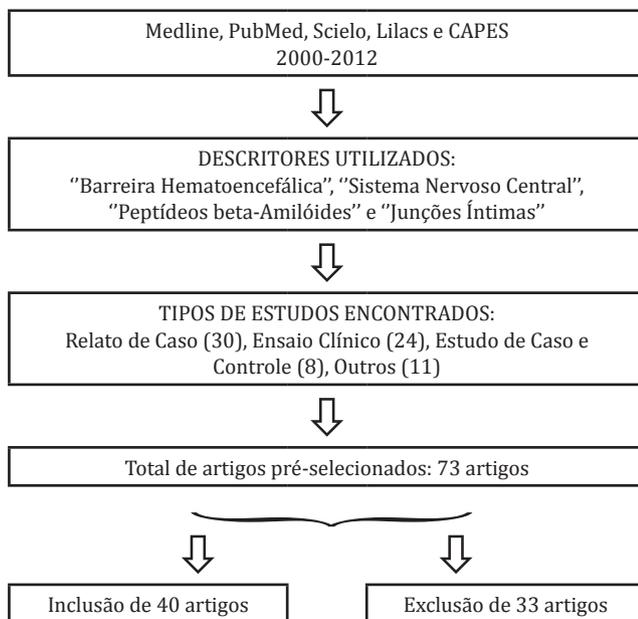


Figura 1 Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

CÉLULAS PRESENTES NA BHE

Entre as células que compõem essa barreira, as células endoteliais presentes nos capilares possuem junções íntimas (JI), que controlam a abertura e o fechamento da

BHE. As JI são formadas por complexos multiprotéicos, que regulam a permeabilidade celular⁶. As células endoteliais estão apoiadas em uma membrana basal que possui uma matriz extracelular que cobre quase toda a superfície das células, atuando na permeabilidade da BHE⁷. As ocludinas são proteínas que estão presentes nas JI. Elas possuem função reguladora, assegurando uma ligação com o citoesqueleto das células, fornecendo resistência elétrica às células endoteliais e a diminuição da permeabilidade paracelular da BHE⁸.

Outro tipo de célula são os astrócitos, que são células da glia em formato de estrela, cujos prolongamentos formam uma rede de lamelas próximas ao endotélio da BHE, possuindo função de controle do tônus vascular⁹. A manutenção e a formação dessa barreira dependem principalmente da associação entre os pericitos e o endotélio vascular. Os pericitos são células de origem mesenquimal que se ligam às células endoteliais, permitindo a comunicação e estabilidade vascular¹⁰. Além disso, são células contráteis que regulam o fluxo de sangue participando da homeostase cerebral, sendo que sua ruptura pode levar à disfunção da BHE e à inflamação no SNC¹¹.

Infecção do snc pelo HIV

O HIV consegue infectar o sistema nervoso central atravessando a BHE através de monócitos e macrófagos infectados pelo vírus, causando encefalite, demência e outras patologias neurodegenerativas¹⁸. Quando esses macrófagos e monócitos infectados migram para o encéfalo, a secreção de seus produtos cerebrais acaba comprometendo a barreira e auxiliando no desenvolvimento do vírus¹⁶.

A glicoproteína do HIV-1, a gp120, induz a toxicidade e a expressão de proteínas da JI nas células microvasculares endoteliais, alterando a permeabilidade da BHE. Essas células expressam correceptores do vírus, o CCR5 e o CXCR4^{19,20}. A exposição de células endoteliais microvasculares à gp120 derivadas de macrófagos (receptor CCR5), e os linfócitos (receptor CXCR4), diminuem a resistência das JI da BHE, aumentando a permeabilidade e a migração de monócitos através da barreira, fazendo que ocorra a invasão e multiplicação do vírus no SNC²¹. A integridade da barreira pode ser restaurada após a remoção dessa proteína²². Anticorpos inibidores de CCR5 e proteínas quinase C (PKC), bloquearam o aumento da gp120 e da migração de monócitos para a BHE¹⁶.

Farmacocinética dos antirretrovirais no SNC

Apesar de alguns agentes patogênicos conseguirem passar pela BHE, a farmacoterapia contra diversas doenças como o câncer de cérebro, a epilepsia, as doenças neurodegenerativas do SNC e as manifestações neurológicas da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) são limitadas pela BHE, pois não conseguem penetrar

no tecido encefálico devido às JI. Na membrana da BHE, encontra-se a glicoproteína-P, que é um transportador de ATP e participa do efluxo de drogas¹². Devido a essa proteína possuir alto nível de expressão, sua localização na membrana luminal, sua multiespecificidade e seu alto potencial de transporte fazem que ela seja um elemento seletivo na BHE e, portanto, um obstáculo na entrega de drogas ao SNC¹³⁻¹⁵.

O desenvolvimento de medicamentos antirretrovirais, nas últimas duas décadas, tem evoluído devido à identificação de diversos alvos dentro do ciclo da replicação do HIV³. Embora haja uma eficaz redução dos níveis virais plasmáticos com o uso desses medicamentos, ainda não se pode erradicar completamente o vírus do tecido neural. A entrega insuficiente desses medicamentos para o SNC é atribuída à baixa permeabilidade da BHE¹⁶. Assim, mesmo conseguindo diminuir a replicação do vírus, ele ainda continua no organismo após o uso prolongado dessas drogas³. Baseado nisso, novas abordagens de desenvolvimento são direcionadas a melhorar a entrega de medicamentos antirretrovirais ao SNC. Devido a esse e outros motivos, não há atualmente nenhuma grande empresa farmacológica com um programa direcionado para a BHE¹⁷.

Relação com doença de Alzheimer

A DA é caracterizada por disfunções cerebrovasculares levando a um declínio progressivo das funções cognitivas do indivíduo²³⁻²⁵. Estudos atuais indicam que fatores de risco cardiovascular, como o colesterol e a idade avançada, aumentam a probabilidade de desenvolver a doença de Alzheimer e a demência vascular²⁶⁻¹⁸. Vários aspectos contribuem para o agravamento e progressão da doença, entre eles o déficit de glicoproteína-P e a dificuldade de penetração das drogas no SNC devido à baixa permeabilidade da BHE, impossibilitando a passagem de 98% de pequenas moléculas^{17,29,30}.

Algumas características patológicas da DA incluem emaranhados neurofibrilares de hiperfosforilação de placas amiloides extracelulares, sendo seu principal componente o peptídeo beta-Amiloide^{31,32}. Apesar da baixa penetração da BHE, há certas áreas no tecido neural que possuem uma maior permeabilidade, contendo uma alta concentração de fibrina, contribuindo assim, para o agravamento da doença, pois essa substância atua como um mediador da inflamação e pode impedir o processo de reparação do SNC por danos neurovasculares^{33,34}.

Ruptura da BHE

A abertura da barreira hematoencefálica e consequentemente a sua disfunção, é um dos principais elementos que levam à evolução de doenças no SNC³⁵. Isso ocorre geralmente devido a exposição dessa barreira à substâncias nocivas, resultando na abertura das JI e perda de sua homeostase, fazendo com que ocorra morte celular no SNC. Outro fator importante é relacionado às melanoproteínas, que degradam a matriz neurovascular e participam da formação de processos patológicos³⁶.

Durante episódios isquêmicos, ocorrem reações no SNC que evoluem para a abertura das JI, aumentando a permeabilidade da BHE através de vasos necróticos³⁷, com isso, as substâncias que extravasam para o capilar cerebral contribuem para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas irreversíveis no cérebro³⁸. Dependendo da quantidade de substâncias que atravessam a BHE durante a sua ruptura, isso pode levar a efeitos tóxicos em áreas específicas de populações neuronais, aumentando a produção de peptídeo beta-amiloide, ocorrendo seu depósito no parênquima cerebral, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de amiloidose cerebral durante os episódios de isquemia da BHE^{17,39,40}. Essa isquemia pode ocasionar a formação de placas senis, provocando posteriormente morte neuronal no hipocampo e insuficiência na depuração de peptídeo beta amiloide. Isso ocorre principalmente em indivíduos com doença de Alzheimer³⁵.

CONCLUSÃO

A barreira hematoencefálica é de extrema importância para o sistema nervoso central, pois atua como uma barreira seletiva, controlando a entrada de medicamentos e substâncias tóxicas no SNC. É formada principalmente por células endoteliais presentes nos capilares sanguíneos, tendo peculiaridades em relação aos capilares sistêmicos devido a sua baixa permeabilidade, sendo que sua ruptura pode ocasionar danos irreversíveis ao sistema nervoso central, sendo esse fenômeno presente em várias doenças neurológicas. Existem poucas pesquisas e artigos sobre a BHE, particularmente em língua portuguesa, o que resulta em falta de conhecimento sobre seus mecanismos e suas funções.

REFERÊNCIAS

1. Banks WA. Developing drugs that can cross the blood-brain barrier: applications to Alzheimer's disease. *BMC Neurosci* [Internet]. 2008 Dec 10 [cited 2013 Aug 10];9 (Suppl 3):S2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2604887>. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-9-S3-S2>. PubMed PMID: 19090999; PubMed Central PMCID: PMC2604887.
2. Ivey NS, Maclean AG, Lackner AA. AIDS and the blood-brain barrier. *J Neurovirol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2013 Aug 10];15(2):111–122. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744422/pdf/nihms-111168.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13550280902769764>. Review. Published in final edited form as: Acquired immunodeficiency syndrome and the blood-brain barrier. PubMed PMID: 19306229; PubMed Central PMCID: PMC2744422.
3. Rao KS, Ghorpade A, Labhasetwar V. Targeting anti-HIV drugs to the CNS. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2009 Aug [cited 2013 Aug 10];6(8):771–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2754315>. doi: <http://dx.doi.org/10.1517/17425240903081705>. Review. PubMed PMID: 19566446; PubMed Central PMCID: PMC2754315.
4. Verin AD, Liu F, Bogatcheva N, Borbiev T, Hershenson MB, Wang P, Garcia JGN. Role of Ras-dependent ERK activation in phorbol ester-induced endothelial cell barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2000 Aug [cited 2013 Aug 10];279(5):L360–L370. Available from: <http://ajplung.physiology.org/content/279/2/L360.full-text.pdf+html>. PubMed PMID: 10926560.
5. Mahajana SD, Alinkeela R, Sykesa DE, Reynolds JL, Bindukumara B, Adala A et al. Methamphetamine alters blood brain barrier permeability via the modulation of tight junction expression: Implication for HIV-1 neuropathogenesis in the context of drug abuse. *Brain Res* [Internet]. 2008 Apr 8 [cited 2013 Aug 10];1203(8):133–148. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826119>. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.01.093>. Epub 2008 Feb 13. PubMed PMID: 18329007; PubMed Central PMCID: PMC2826119.
6. Bazzoni G, Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev* [Internet]. 2004 Jul [cited 2013 Aug 10];84(3):869–901. Available from: <http://physrev.physiology.org/content/84/3/869.full.pdf+html>. Review. PubMed PMID: 15269339.
7. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* [Internet]. 2008 Jan 24 [cited 2013 Aug 25];57(2):178–201. Available from: http://ac.els-cdn.com/S0896627308000342/1-s2.0-S0896627308000342-main.pdf?_tid=e0538ada-55fe-11e3-87ac-00000aacb360&acdnat=1385404072_ce4412b91cce7180bf30f45fe3687881. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.003>. Review. PubMed PMID: 18215617.
8. Persidsky Y, Ramirez SH, Haorah J, Kanmogne GD. Bloodbrain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmunol Pharmacol*. 2006 Sep;1(3):223–236. Epub 2006 Jul 6. Review. PubMed PMID: 18040800.
9. Giaume C, Koulakoff A, Roux L, Holcman D, Rouach N. Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Feb;11(2): 87–99. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2757>. Review. PubMed PMID: 20087359.
10. von Tell D, Armulik A, Betsholtz C. Pericytes and vascular stability. *Exp Cell Res*. 2006 Mar 10;312(2):623–629. Epub 2005 Nov 21. Review. PubMed PMID: 16303125.
11. Daneman R, Zhou L, Kebede AA, Barres BA. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature* [Internet]. 2010 Nov 25 [cited 2013 Aug 10];468(7323):562–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3241506>. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature09513>. Epub 2010 Oct 13. PubMed PMID: 20944625; PubMed Central PMCID: PMC3241506.
12. Begley DJ. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacol Therap*. 2004;104(1):29–45. Review. PubMed PMID: 15500907.
13. Miller DS, Bauer B, Hartz AMS. Modulation of P-glycoprotein at the Blood-Brain Barrier: Opportunities to Improve CNS Pharmacotherapy. *Pharmacological Ver* [Internet]. 2008 Jun [cited 2013 Aug 25];60(2): 196–209. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/60/2/196.full.pdf+html>. doi: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.107.07109>. Epub 2008 Jun 17. Review. PubMed PMID: 18560012; PubMed Central PMCID: PMC2634288.
14. Azeredo FJ, Uchôa FT, Costa TD. Papel da Glicoproteína-P na Farmacocinética e nas Interações Medicamentosas. *Rev Bras Farm*. 2009;90(4):321–326.
15. Adessi C, Frossard MJ, Boissard C, Fraga S, Bieler S, Ruckle T et al. Pharmacological profiles of peptide drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* [Internet]. 2003 Apr 18 [cited 2013 Aug 10];278(16):13905–13911. Available from: <http://www.jbc.org/content/278/16/13905.full.pdf+html>. PubMed PMID: 12578830.
16. Nowacek A, Gendelman HE. NanoART, neuroAIDS and CNS drug delivery. *Nanomedicine (Lond)* [Internet]. 2009 Jul [cited 2013 Aug 10];4(5):557–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2746674>. doi: <http://dx.doi.org/10.2217/nnm.09.38>. Review. PubMed PMID: 19572821; PubMed Central PMCID: PMC2746674.
17. Banks WA. Immunotherapy and neuroimmunology in Alzheimer's disease: a perspective from the blood–brain barrier. *Immunotherapy* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Aug 10];2(1):1–3. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/imt.09.72>. doi: <http://dx.doi.org/10.2217/imt.09.72>. PubMed PMID: 20635884.
18. Wang H, Sun J, Goldstein G. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection Increases the In Vivo Capacity of Peripheral Monocytes To Cross the Blood-Brain Barrier into the Brain and the In Vivo Sensitivity of the Blood-Brain Barrier to Disruption by Lipopolysaccharide. *J Virology* [Internet]. 2008 Aug [cited 2013 Aug 10];82(15):7591–7600. Available from: <http://jvi.asm.org/content/82/15/7591.full.pdf+html>. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00768-08>. Epub 2008 May 28. PubMed PMID: 18508884; PubMed Central PMCID: PMC2493310.
19. Peruzzi F, Bergonzini V, Aprea S, Reiss K, Sawaya BE, Rappaport J et al. Cross talk between growth factors and viral and cellular factors alters neuronal signaling pathways: implications for HIV- associated dementia. *Brain Res Rev*. 2005 Dec 1;50(1):114–25. Epub 2005 Jun 3. Review. PubMed PMID: 15936090.
20. Toborek M, Lee YW, Flora G, Pu A, Andras IE, Wylegala E et al. Mechanisms of the blood–brain barrier disruption in HIV-1 infection. *Cel Mol Neurobiology*. 2005 Feb;25(1):181–99. Review. PubMed PMID: 15962513.
21. Giri R, Shen Y, Stins M, Du YS, Schmidt AM, Stern D et al. Beta-amyloid-induced migration of monocytes across human brain endothelial cells involves RAGE and PECAM-1. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2000 Dec [cited 2013 Aug 15];279(6):C1772–C1781. Available from: <http://ajpcell.physiology.org/content/279/6/C1772.full-text.pdf+html>. PubMed PMID: 11078691.

22. Vago L, Bonetto S, Nebuloni M, Duca P, Carsana L, Zerbi P et al. Pathological findings in the central nervous system of AIDS patients on assumed antiretroviral therapeutic regimens: retrospective study of 1597 autopsies. *AIDS*. 2002 Sep 27;16(14):1925–1928. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00002030-200209270-00009>. PubMed PMID: 12351952.
23. Gate D, Rezaei-zadeh K, Jodry D, Rentsendorj A, Town T. Macrophages in Alzheimer's disease: the blood-borne identity. *J Neural Transm* [Internet]. 2010 Aug [cited 2013 Aug 10];117(8): 961–970. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2917548>. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-010-0422-7>. Epub 2010 Jun 2. Review. PubMed PMID: 20517700; PubMed Central PMCID: PMC2917548.
24. Yang J, Ji Y, Mehta P, Bates KA, Sun Y, Wisniewski, T. Blocking the Apolipoprotein E/Amyloid- β Interaction Reduces Fibrillar Vascular Amyloid Deposition and Cerebral Microhemorrhages in TgSwDI Mice. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2011 [cited 2013 Aug 10]; 24(2):269–285. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3132897>. doi: <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2011-101401>. PubMed PMID: 21239853; PubMed Central PMCID: PMC3132897.
25. Yu X, Zheng J. Polymorphic Structures of Alzheimer's β -Amyloid Globulomers. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 [cited 2013 Aug 10];6(6):e20575. Available from: <http://www.plosone.org/article/abstract.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0020575&representation=PDF>. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020575>. Epub 2011 Jun 7. PubMed PMID: 21687730; PubMed Central PMCID: PMC3110195.
26. Altman R, Rutledge J. The vascular contribution to Alzheimer's disease. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2010 Aug 5 [cited 2013 Aug 10];119(10): 407–421. Available from: <http://www.clinsci.org/cs/119/0407/1190407.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1042/CS20100094>. Review. PubMed PMID: 20684749; PubMed Central PMCID: PMC2950620.
27. Shibata M, Yamada S, Kumar SR. Clearance of Alzheimer's amyloid-beta, (1–40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest* [Internet]. 2000 Dec [cited 2013 Aug 10];106(12):1489–1499. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/10498/pdf>. PubMed PMID: 11120756; PubMed Central PMCID: PMC387254.
28. Holtzman DM, Fagan AM, Mackey BS, Tenkova T, Sartorius L, Steven MP et al. Apolipoprotein E facilitates neuritic and cerebrovascular plaque formation in an Alzheimer's disease model. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):739–747. doi: [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<739::AID-ANA6>3.3.CO;2-#](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<739::AID-ANA6>3.3.CO;2-#). PubMed PMID: 10852539.
29. Cirrito JR, Deane R, Fagan AM, Spinner ML, Parsadanian M, Finn MBM et al. P-glycoprotein deficiency at the blood-brain barrier increases amyloid- β deposition in an Alzheimer disease mouse model. *J Clin Invest* [Internet]. 2005 Nov [cited 2013 Aug 10]; 115(11):3285–3290. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/25247/pdf>. Epub 2005 Oct 20. PubMed PMID: 16239972; PubMed Central PMCID: PMC1257538.
30. Costantino HR, Leonard AK, Brandt G, Johnson PH, Quay SJ. Intranasal administration of acetylcholinesterase inhibitors. *BMC Neurosci* [Internet]. 2008 Dec 10 [cited 2013 Aug 10]; 9(Suppl 3):S6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2604884/pdf/1471-2202-9-S3-S6.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-9-S3-S6>. Review. PubMed PMID: 19091003; PubMed Central PMCID: PMC2604884.
31. Pardridge WM. Alzheimer's disease drug development and the problem of the blood-brain barrier. *Alzheimer Dementia* [Internet]. 2009 Sep [cited 2013 Aug 10];5(5):427–432. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756824/pdf/nihms131278.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2009.06.003>. PubMed PMID: 19751922; PubMed Central PMCID: PMC2756824.
32. Paris D, Townsend K, Quadros A, Humphrey J, Sun J, Brem S, Wotoczek-Obadia M, et al. Inhibition of angiogenesis by A β peptides. *Angiogenesis*. 2004;7(1):75–85. doi: <http://dx.doi.org/10.1023/B:AGEN.0000037335.17717.bf>. PubMed PMID: 15302999.
33. Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2013 Aug 10];118(1):103–113. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2853006/pdf/nihms179163.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-009-0522-3>. Epub 2009 Mar 25. Review. PubMed PMID: 19319544; PubMed Central PMCID: PMC2853006.
34. Poduslo, J.F.; curran, G.L.; wengenack, T.M.; malester, B.; duff, K. Permeability of proteins at the blood-brain barrier in the normal adult mouse and double transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2001 Aug;8(4):555–567. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/nbdi.2001.0402>. PubMed PMID: 11493021.
35. Kanmogne GD, Schall S, Leibhart L, Knipe B, Gendelman HE, Persidsky Y. HIV-1 gp120 compromises blood-brain barrier integrity and enhance monocyte migration across blood-brain barrier: implication for viral neuropathogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2007 Jan [cited 2013 Aug 10];27(1):123–134. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2232899/pdf/nihms38042.pdf>. Epub 2006 May 10. PubMed PMID: 16685256; PubMed Central PMCID: PMC2232899.
36. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud PO. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Apr;1788(4):842–857. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbame.2008.10.022>. Epub 2008 Nov 11. Review. PubMed PMID: 19061857.
37. Ujiie M, Dickstein DL, Carlow DA, Jefferies WA. Blood-Brain Barrier Permeability Precedes Senile Plaque Formation in an Alzheimer Disease Model. *Microcirculation*. 2003 Dec;10(6):463–470. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/mic.10.6.463.470>. PubMed PMID: 14745459.
38. Mehta PD, Prittilla T. Biological markers of Alzheimer's disease. *Drug Develop Res*. 2002;56(3):74–84. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.10063>.
39. Pascale CL, Miller MC, Chiu C, Boylan M, Caralopoulos IN. Amyloid-beta transporter expression at the blood-CSF barrier is age-dependent. *Fluids Barriers CNS*. 2011 Jul 8 [cited 2013 Aug 10];8(3):21–26. Available from: <http://www.fluidsbarrierscns.com/content/pdf/2045-8118-8-21.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/2045-8118-8-21>. PubMed PMID: 21740544; PubMed Central PMCID: PMC3162580.
40. Paul J, Strickland S, Melchor JR. Fibrin deposition accelerates neurovascular damage and neuroinflammation in mouse models of Alzheimer's disease. *J Exp Med* [Internet]. 2007 Aug 6 [cited 2013 Aug 10];204(8):1999–2008. Available from: <http://jem.rupress.org/content/204/8/1999.full.pdf+html>. Epub 2007 Jul 30. PubMed PMID: 17664291; PubMed Central PMCID: PMC2118680.

Como citar este artigo / How to cite this article:

Vieira GD, de Sousa CM. Aspectos celulares e fisiológicos da barreira hematoencefálica e a sua relação com as doenças neurodegenerativas. *J Health Biol Sci*. 2013 Out-Dez; 1(4):166–170.