

Ingolf E. Blasig (MLS), Sophie Dithmer und Reiner F. Haseloff, Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie, Berlin-Buch.

Kurzer Abriss zur Struktur, Funktion und Pharmakologie der Blut-Hirnschranke

Vortrag in der Klasse für Naturwissenschaften und Technikwissenschaften am 6.12.2018

Veröffentlicht: 15. März 2021

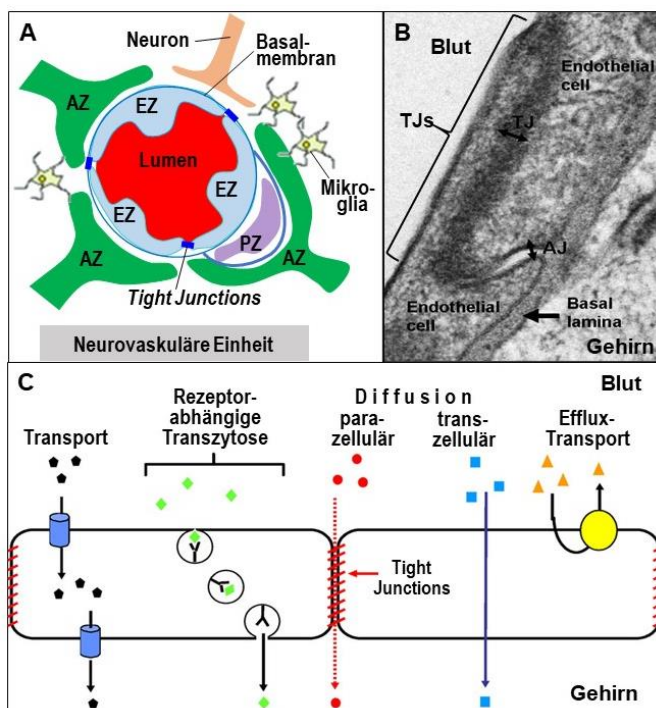


Abb. 1: Die Blut-Hirnschranke. (A) Bildung durch Endothelzellen (EZ) unter Einfluss weiterer neurovaskulärer Komponenten. AZ, Astrozytenendfüße; PZ, Perizyten. (B) Tight Junctions (TJs) dichten den Spalt zwischen den EZ ab. AJ, Adhärenz Junction. (C) Passagerouten der Blut-Hirnschranke (nach [420]). TJs verhindern parazelluläre passive Diffusion weitestgehend (rot) und bedingen dadurch transzelluläre Diffusion durch Plasmamembran/Zytosol (hellblau), aktiven/erleichterten transzellulären Transport über Transporter/Membrankanäle (schwarz), Rezeptor-vermittelte Transzytose (grün) oder ermöglichen Effluxtransportern barrierewirksam zu werden (gelb). EZ, Endothelzellen, AZ, Astrozytenendfüße, PZ, Perizyten, AJ, Adhärenz Junction, TJ, Tight Junction

1 Zellbarrieren

Endothelien und Epithelien, wie z.B. in der Blut-Hirnschranke (BHS, Abb. 1) bzw. der Blut-Zerebrospinalschranke, grenzen Gewebe voneinander sowie von inneren und äußeren Einflüssen ab und bilden in höheren Organismen lebensnotwendige Kompartimente. Substrate, endogene und exogene Wirkstoffe müssen die Barrieren überwinden um an ihren Wirkort zu gelangen [1]. Dazu sind die Zellmembranen so dicht miteinander verbunden, dass polarisierte Zellen mit polarisierten Plasmamembranen entstehen, deren apikaler und basaler Teil sich strukturell und funktionell unterscheiden [2]. Zellkontakte sind Tight Junctions (TJs; Abb. 1, 2), Adhärenz Junctions, Desmosomen und Gap Junctions [3]. Die TJs sind essentiell für alle Barrierefunktionen.

Adhärenz Junctions werden vornehmlich aus Cadherinen gebildet [4, 5] und stabilisieren interzelluläre Kontakte durch Verknüpfung benachbarter Aktinzytoskelette. Sie unterstützen die TJ-Ausbildung [6, 7] sowie die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Zellbarrieren [8]. In Endothelien liegen Tight- und Adhärenz Junctions als Mischkontakte (im Gehirn weitgehend distinkt), in Epithelien getrennt voneinander vor [9] (beide Komplexe werden auch als apikal-junktionaler Komplex zusammengefasst).

Desmosomen sorgen für starke interzelluläre Adhäsion und Zytoskelettverankerung, vor allem in Organen mit starker mechanischer Belastung wie Herz oder Haut [10]. Gap Junctions interagieren mit TJs [3, 11] und unterstützen Barrierefunktionen [12]. Durch Connexine der Gap Junctions [13, 14] werden interzelluläre Kanäle gebildet, die die Zellen elektro- und biochemisch durch Austausch von Ionen,

Botenstoffen und kleinen Metaboliten koordinieren. Zusätzlich zur parazellulären Abdichtung durch TJs (s. Kap. 2) führen asymmetrisch in der apikalen bzw. basalen Zellmembran verteilte Effluxtransporter (Abb. 1C) zur Ausschleusung ansonsten barrieregängiger Solute und verstärken die Schrankenfunktion (s. Kap. 4). Hauptvoraussetzung für die Ausprägung von Zellbarrieren sind also TJs, die im Fall der BHS von Endothelzellen unter Einfluss umgebender zerebraler Strukturen (neurovaskuläre Einheit [15, 16]) exprimiert werden (Abb. 1A).

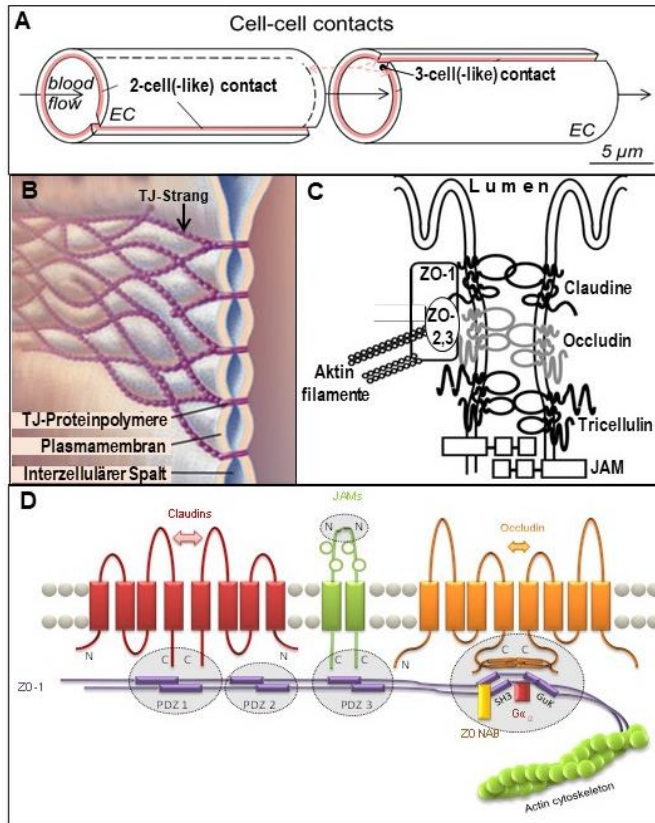


Abb. 2: Schematische Darstellung von Tight junctions (TJs). (A) Longitudinale und zirkuläre TJ-Bereiche (pink) an dem am meisten luminalen Teil der lateralen Plasmamembran zerebraler Kapillarendothelzellen (EC). (B) Parazelluläre Abdichtung durch gürtelförmiges Strangnetzwerk benachbarter Plasmamembranen durch transmembranale TJ-Proteine (nach [421]). (C) TJ-Komponenten (nach [422]): Claudine, Occludin, JAMs (*Junctional Adhesion Molecules*) sind in Zweizellkontakten, Tricellulin in Dreizellkontakten angereichert (vgl. A). Zytosolisch assoziierte *Zonula occludens* (ZO) Proteine fixieren TJs am Zytoskelett (Aktinfilamente). (D) Protein-Interaktionen in TJs. Claudine: JAMs, Occludin, (Tricellulin) oligomerisieren entlang der Plasmamembran sowie zwischen zwei (drei) Zellmembranen und werden durch das Adaptorprotein ZO-1 rekrutiert. Selbstassoziation: Claudine extrazellulär, JAMs N-terminal, Occludin C-terminal, und ZO-1 mittels seiner PDZ2-Domäne. Die C-Termini der Claudine binden an PDZ1, die der JAMs an PDZ3 und die von Occludin an die SH3-Hinge-GuK Einheit von ZO-1. Mit letzterer interagieren auch regulatorische Moleküle wie G-Proteine oder der Y-box Transkriptionsfaktor ZONAB (nach [423]).

2 Tight Junctions

TJs sind apikale Zellkontakte (Abb. 1B) und bilden Strangnetzwerke zwischen benachbarten Plasmamembranen [3]. Die Stränge enthalten ca. 10 nm große Partikel, die dicht aneinander gereiht sind und den Zellzwischenraum für lösliche Substanzen, Ionen, Immunzellen, Pathogene und Pharmaka [17, 18] komplett verschließen [19]. TJs können auch eine größen- und ladungsselektive Permeation ermöglichen [20, 21]; so ist z.B. die BHS wesentlich dichter als die Blut-Zerebrospinalschranke [22]. Sie verbinden Zellen gürtelartig (Abb. 2B), und ihre transmembranalen Proteine (Abb. 2C) bedingen apikal und basolateral unterschiedliche Membranzusammensetzungen [23] – was als Membranpolarität bezeichnet wird [24]. Dadurch wird in der Membran eine laterale Diffusion von Lipiden und Proteinen verhindert. TJs sind durch posttranslationale Modifizierungen ihrer Proteine reguliert und an verschiedenen Prozessen, darunter Zellproliferation und -differenzierung [25, 26], beteiligt.

Morphologische Störungen, wie z.B. durch virusbedingte Gewebereorganisation [27, 28], Entzündungen [29], Tumprogression [30] oder Alkoholexposition [31] beeinträchtigen die Barriereintegrität. Entzündungsstimuli (z.B. Thrombin, Histamin, TNF α , Botenstoffe/Toxine von Tumorzellen bzw. Mikroorganismen) erhöhen die parazelluläre BHS-Durchlässigkeit [32, 33]. Andererseits können antiinflammatorische Mediatoren wie Sphingosin-1-phosphat und Angiopietin-1 abdichtend wirken [34].

TJ-Proteine umfassen mehr als 30 transmembranale Proteine und eine größere Zahl von Adapterproteinen, die an Ausbildung, Stabilisierung und/oder Regulation der TJs beteiligt sind; dabei ist die Verbindung mit dem Zytoskelett von besonderer Bedeutung. Wesentliche Komponenten sind Mitglieder der Claudin (Cldn) Proteinfamilie [35, 36], TJ-assoziierte MARVEL-Proteine (TAMP: Occludin, Tricellulin, MarvelD3) [37], Junktionale

Adhäsionsmoleküle (JAMs) [38] und zytosolische TJ-assoziierte Proteine (z.B. *Zonula occludens* (ZO)-Proteine) [39] (Abb. 2C, D). JAMs und ZO-Proteine bilden allein keine TJs. Die Transmembranproteine unterliegen einem kontinuierlichen, meist Endozytose-vermittelten Turnover über Clathrin [40, 41], Caveolin [42] oder Makropinozytose [43], gefolgt von lysosomalem Abbau oder Recycling zur Membran [42, 44, 45].

Strukturelle Hauptbestandteile der TJs sind Claudine (27 multigene Mitglieder, 20-29 kDa) [46], deren erste Vertreter 1998 beschrieben wurden [35]. Sie sind unverzichtbar für die parazelluläre Abdichtung [20, 47] und enthalten 4 Transmembrandomänen, 2 extrazelluläre Schleifen (EZS), 1 intrazelluläre Schleife, 1 kurzen N-terminalen sowie 1 variablen C-terminalen Teil [48, 49]. Die Kristallstrukturen (Cldn15: [48], -19: [50], -4: [49]) zeigen ein Bündel aus 4 Transmembranhelices und eine gemeinsame extrazelluläre Strukturdomäne aus einem β -Faltblatt (5 β -Stränge) und 2 kurzen Helices (Abb. 3A). Strukturell unterscheiden sich klassische Claudine mit hoher Sequenzähnlichkeit (Claudine 1-10, 14, 15, 17, 19) und nicht-klassische Claudine mit variablen Sequenzen (11-13, 16, 18, 20-27) [20, 46] (Tab. 1A).

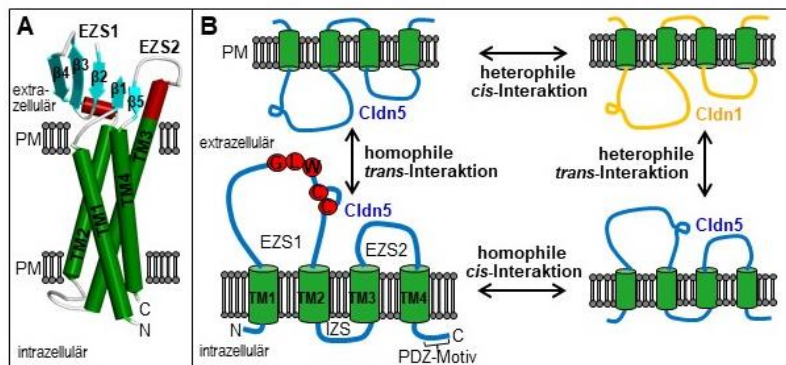


Abb. 3: Struktur- und Wechselwirkungsmodelle von Claudinen. (A) Allgemeines Modell, basierend auf der Kristallstruktur von Claudin-15 ([48]); der C-Terminus ist kristallbedingt um 33 Aminosäuren verkürzt. EZS1 und -2 bilden eine extrazelluläre Domäne aus einem β -Faltblatt (5 antiparallele β -Stränge, blau) und 2 α -Helices (rot), unstrukturierte Bereiche (grau). Cldn, Claudin; TM, Transmembrandomäne; EZS/IZS, extra-/intrazelluläre Schleife; PM, Plasmamembran. (B) *trans*-Interaktionen zwischen Claudinen benachbarter Zellmembranen sowie *cis*-Interaktionen entlang derselben Plasmamembran. Rot: konservierte Reste, Cys bilden intramolekulare Disulfidbrücke. PDZ, Bindungsmotiv für PDZ1-Domäne an *Zonula occludens*-Proteinen.

enthalten 4 Transmembrandomänen, 2 extrazelluläre Schleifen (EZS), 1 intrazelluläre Schleife, 1 kurzen N-terminalen sowie 1 variablen C-terminalen Teil [48, 49]. Die Kristallstrukturen (Cldn15: [48], -19: [50], -4: [49]) zeigen ein Bündel aus 4 Transmembranhelices und eine gemeinsame extrazelluläre Strukturdomäne aus einem β -Faltblatt (5 β -Stränge) und 2 kurzen Helices (Abb. 3A). Strukturell unterscheiden sich klassische Claudine mit hoher Sequenzähnlichkeit (Claudine 1-10, 14, 15, 17, 19) und nicht-klassische Claudine mit variablen Sequenzen (11-13, 16, 18, 20-27) [20, 46] (Tab. 1A).

Funktionell werden reine Barrierebildner (z.B. Cldn5 [51]) und Abdichter mit selektiver Kanalbildung zwischen zwei Zellen unterschieden (z.B. Cldn15 [52]). Die Funktionen mancher Claudine sind unbekannt oder widersprüchlich beschrieben (z.B. Cldn4 [53, 54], Tab. 1A). Die Claudinzusammensetzung [55, 56] und damit die Gesamtfunktion [57] der Barrieren variiert in Abhängigkeit vom Zelltyp. Außerdem kommen Claudine (Cldn1 [58], Cldn7 [59]) auch in der basolateralen Membran mit dort unbekannter Funktion vor. TJs entstehen insbesondere durch Oligomerisierung extrazellulärer Claudindomänen aneinandergrenzender Zellmembranen [60, 61]. Diese *trans*-Interaktionen bedingen zusammen mit *cis*-Assoziationen entlang der Zellmembran (Abb. 3B) polymere TJ-Stränge [62, 63] (Abb. 4) und dadurch parazelluläre Abdichtung [64, 65] bzw. Kanalfunktion [66, 67] (Tab. 1A).

3 Blut-Hirnschranke und Tight Junction-Proteine

Das Gehirn ist sehr gut vaskularisiert. Humane Kapillaren haben etwa 650 km Länge, 10-20 m² Oberfläche und 5 μ m Innendurchmesser [68, 69]. Das ZNS benötigt zur störungsfreien Funktion ein konstantes Milieu. Dazu trägt die BHS durch einen leistungsfähigen Stoffaustausch bei und verhindert die Aufnahme von Xenobiotika, peripheren Stoffwechselprodukten, Pathogenen oder Blutzellen [70]. Die BHS wird von einer Endothelschicht unter Einfluss der Basalmembran, benachbarter Perizyten (ebenfalls innerhalb der Basalmembran), Astrozyten, Mikroglia und Neuronen gebildet (Abb. 1A). Die Kapillaren [71] sind lateral (Abb. 1B, 2A) durch ein interzelluläres TJ-Strangnetzwerk verschlossen [72] (Abb. 2B, 4). Die TJs verhindern direkt die passive Diffusion von Na⁺, K⁺ sowie Wasser und tragen so zur Ionenhomöostase im zerebralen Interstitium bei [73, 74].

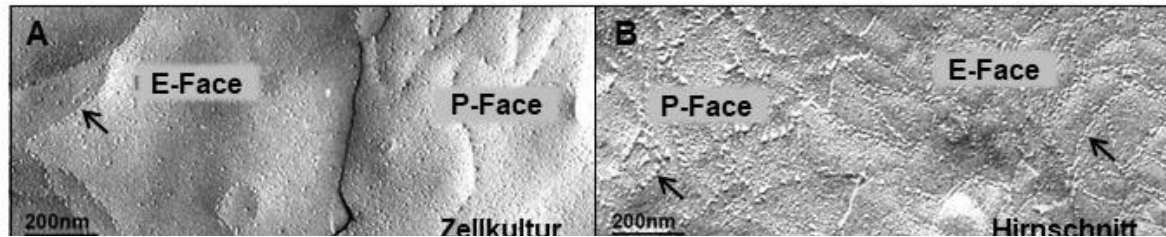


Abb. 4: Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie von Tight Junction(TJ)-Strängen. Strangnetzwerke zwischen murinen Gehirnkapillarendothelzellen ([103]). TJ-Stränge (Pfeile) auf der exoplasmatischen Bruchhälfte (E-Face) sowie der protoplasmatischen Hälfte (P-Face) der Plasmamembran. (A) Zellkulturmodell, (B) Hirnschnitt.

Perizyten umgeben das Endothel zu 30% [75], unterstützen BHS-Bildung und -Aufrechterhaltung sowie Angiogenese und halten ebenfalls das ZNS-Milieu sowie die neuronalen Funktionen aufrecht. Mikroglia tragen zur Immunabwehr bei und werden unter pathologischen Bedingungen aktiviert [76, 77]. Astrozytenendfüße ummanteln die Kapillaren fast vollständig [75] und fördern die Aufrechterhaltung der BHS-Integrität [78].

Die BHS weist durch die sehr dichten TJs im Vergleich zu anderen Barrieren [79] einen sehr hohen transendothelialen elektrischen Widerstand von ca. $5000 \Omega\text{cm}^2$ auf und gewährleistet sehr geringe Fluxraten für Moleküle, für die es keine Transporter gibt [80]. Zur Versorgung mit zerebralen Substraten und Regulatoren stehen leistungsfähige selektive Transportmechanismen zur Verfügung, deren Funktion – zumindest indirekt – durch TJ bedingt wird (Abb. 1C schwarz und grün, vgl. Kap. 4). Geringe Pinozytose und geringer vesikulärer Transport sowie fehlende Fenestrierung unterstützen die Barrierefunktion [70, 81]. Somit wird die BHS im Wesentlichen durch die Struktur und Funktion der TJs bedingt [82-84].

3.1 Claudine

Claudine können in vielfältiger Weise miteinander interagieren; BHS-relevante Cldn-Wechselwirkungen (Abb. 3B) sind: *trans*-homophil Cldn1, -3, -5 [85], -11 [86], -12 [87]; *cis*-homophil Cldn1 [88], -3 [85], -5 [62], -11 [86]; *trans*-heterophil Cldn1 mit Cldn3, -5 [85], Occludin, Tricellulin [87], Cldn3 mit Cldn1, -5 [85], Cldn5 mit Cldn1, -3, Occludin, Tricellulin [87], Cldn12 mit Cldn24, -25 und Occludin [89] sowie Cldn25 mit Cldn12, -22, -24, Occludin [89]; *cis*-heterophil Cldn1 mit Cldn3, -5 [85], Occludin, Tricellulin [87], Cldn3 mit Cldn1, -5 [85], Tricellulin [87] sowie Cldn5 mit Cldn1, -3 [85], Tricellulin [87] (vgl. Tab. 1B). Die Affinität ist vom Subtyp abhängig [85, 90, 91] und kann nanomolare Dissoziationskonstanten erreichen (z.B. Cldn1 [92]).

Zwei Cys in der EZS1 aller Claudine und eine darin befindliche intramolekulare Disulfidbrücke sind Teil der Konsensussequenz G-L-W-x-x-C-[7-9 polare/geladene Aminosäuren]-C [20, 57, 93]. C-terminal enthalten viele Claudine ein konserviertes Bindungsmotiv (Y/L/F/P)-x-K/R/L/V-K/R/T/S-x-Y-V_{COOH} [94] für die PDZ1-Domäne von ZO-Proteinen (z.B. Cldn1-8, [95, 96]) (Abb. 3B, unten links). Posttranslationale Modifizierungen (vgl. Skizze in Tab. 1A) regulieren Claudinfunktionen wie Oligomerisierung, Transportprozesse, Proteinbindungen, subzelluläre Lokalisierung oder Homöostase [97]. Häufig sind Phosphorylierungen, z.B. am konservierten Tyr des PDZ-Bindemotivs von Claudinen [98]. Cys-Palmitoylierung an der intrazellulären Schleife oder dem cytosolischen C-terminalen Teil ist essentiell für den TJ-Aufbau [99].

Die BHS exprimiert (auf mRNA-Ebene) Claudin 1, 5, 11, 12, 25 (9, 27 Mensch; 20, 26 Maus) abundant sowie Claudin 2-6, 15, 17, 22 (20, 23 Mensch; 9, 14, 24 Maus) wenig abundant [86] (Abb. 5). Claudin-5 [100] ist BHS-essentiell [51, 101] und parazellulär abdichtend [102] für Moleküle <800 Da [51], was auf die Mehrzahl der Arzneimittel zutrifft. ZO-1 und Occludin begünstigen die Ausbildung von Cldn5 TJ-

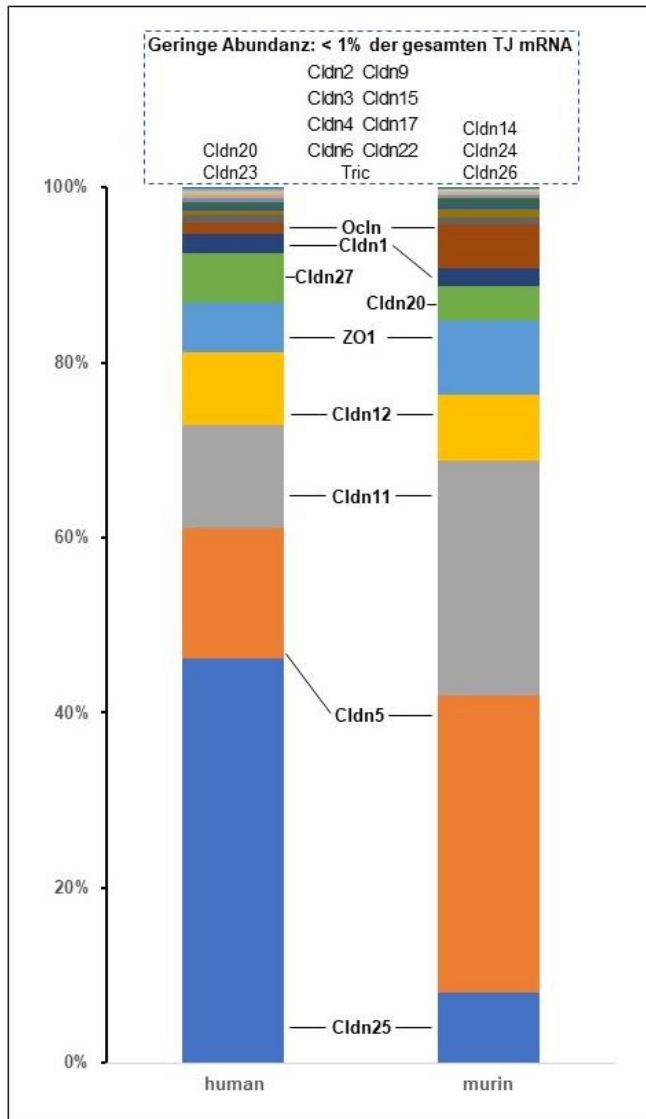


Abb. 5: mRNA Expression von Tight Junction-Proteinen im Gehirndothel. Anteile einzelner Proteine an der mRNA-Expression der TJ-Proteine. Hoch-abundant, >1%; gering-abundant, <1%, der Gesamt-mRNA (modifiziert nach [86]). Cldn, Claudin, Ocln, Occludin, Tric, Tricellulin.

Strängen [87, 96]. Cldn5 allein bildet (durch Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie visualisierbare) Exoplasma-(E-face) assoziierte TJ-Stränge [61, 62]. Die native BHS enthält außerdem P-(Protoplasma)Face-Stränge [103] (Abb. 4), was auf weitere abundante Strangbildner hinweist. Cldn5 hat in Gehirndothelzellen eine Halbwertszeit von 13,8 h [104], wird Caveolin-abhängig endozytiert [41, 42] und recycelt [42, 45] sowie nach Polyubiquitylierung proteasomal abgebaut [97, 105].

Der ebenfalls abundante ([86, 106, 107]) Abdichter Claudin-11 interagiert nur homophil [108], bildet P-Face-Stränge und ist in der BHS fast nur *in vivo* nachweisbar (Abb. 4). Die Homoaffinität ist sehr viel stärker als die von Cldn5, wodurch Cldn11 eine viel geringere TJ-Mobilität aufweist. Knockdown des Claudins in Gehirndothelzellkulturen erhöht die Permeabilität des Monolayers [107]. Occludin moduliert Cldn11 Stränge indirekt [86]. Insgesamt wirken Cldn11 und -5 in der BHS synergistisch und lassen partiell eine kompensatorische Wirkung erwarten.

Claudin-12 hat hohe Expressionsraten in Zellkontakten der BHS [51, 86], bildet wegen schwacher homophiler [87] und heterophiler [89] Oligomerisierung aber keine TJ-Stränge [85]. Es fehlen ein PDZ-Bindungsmotiv am C-Terminus und homophile *cis*-Interaktion [85].

Ebenso unklar ist die Funktion des reichlich vorhandenen Claudin-25, dem das Potential zur direkten interzellulären Abdichtung bzw. Verbindung, TJ-Bildung oder homophilen *trans*-Oligomerisierung

fehlt. Selbstassoziation in *cis* ist möglich. Es lokalisiert in Endothelzellkontakten und unterstützt eine korrekte TJ-Morphologie, wahrscheinlich durch heterophile *trans*-Interaktion mit Occludin [86, 89] bzw. durch Bindung seines C-Terminus an ZO-1 [86], das seinerseits Occludin [109] und Claudine rekrutiert [95]. Außerdem führt Cldn25-Knockdown zur Hyperpermeabilität kleiner Moleküle in einem Zellkulturmodell der BHS [110]. *N*-Glycosylierung in der EZS1 von Cldn25 [111] führt zur Plasmamembranlokalisation [112] und könnte Signaltransduktionsprozesse auslösen [113].

Cldn1 [114-117] und Cldn3 [118] sind P-Face Strangbildner [85, 87] (Abb. 4) und dichten epitheliale Barrieren ab [114, 119]. Ihre genaue BHS-Funktion ist z.T. unklar [120-122]. Sie interagieren stark mit TJ-Abdichtern wie Cldn5 oder Tricellulin [85, 87, 122] und müssen so als wichtige Verschlusskomponenten der BHS angesehen werden.

Claudin-1 wird mit Entwicklungsprozessen in Zusammenhang gebracht [123]. Die Immunreaktivität ist stärker zytosolisch als junctional detektierbar [86], Defizienz bleibt ohne zerebralen Phänotyp [124].

Überexpression dichtet die BHS ab [125] und geringe TJ-Mobilität [87] korreliert mit starker Homoafinität [92]. Cldn1-basierte Peptidomimetika, die Cldn1-Interaktionen blockieren [92], permeabilisieren Gehirndothelbarrieren [126].

Claudin-3 ist relativ gering exprimiert [86]. Trotzdem trägt es zur Abdichtung der BHS für kleine Moleküle und Ionen bei. Wie Knockout-Versuche belegen, reduziert die Defizienz die Expression von Cldn5, die junctionale Lokalisation von Occludin und erhöht die Verzweigung der TJ-Stränge. Dadurch werden die Strangnetzwerke insgesamt abgeschwächt und die Permeabilität nimmt zu; im Schlaganfallmodell verringert der Claudinmangel Infarktgröße und Ödembildung [127]. Somit ist anzunehmen, dass TJ-Modulation, z.B. durch Claudininhibitoren [126, 128], Ischämieschäden verringert. Cldn3 besitzt eine hohe Mobilität [85] in TJ, was für regulatorischen Einfluss spricht. So reguliert es die Expression von Cldn1 und die endotheliale Proteinendozytose [127]. Entzündungsprozesse und Tumore führen zum Verlust von Cldn3 im Gehirndothel, welches das Postulat einer zentralen Funktion in der BHS-Integrität [118] unterstützt.

Tab. 1B enthält weitere Informationen zu Claudinen in der BHS.

3.2 Tight Junction-assozierte MARVEL-Proteine

Die BHS exprimiert Occludin im Wesentlichen in 2-Zellkontakten [129] (Abb. 2C, D), es ist für TJs ubiquitär und wird als Markerprotein angesehen [130]. Tricellulin (besonders Tricellulin-a, 64 kDa) findet sich vorwiegend – mit einem geringeren Expressionsniveau [86] (Abb. 5) – in 3-Zellkontakten [131]. Beide Proteine besitzen 4 Transmembrandomänen (TM), zytosolische Termini, 1 intrazelluläre und 2 EZS [37]; EZS2 enthält eine konservierte intramolekulare Disulfidbrücke [108, 132]. Die MARVEL-Domäne umfasst alle TM und Schleifen [133]. Beide Proteine sind durch heterophile Wechselwirkungen mit Claudinen [87] (vgl. Kap. 3.1) in die Bildung von TJs sowie parazellulären Barrieren involviert [134, 135], können sich partiell ersetzen [37], aber nicht heterophil binden [87].

Die exakte Funktion von Occludin ist unklar. Eine direkte Barrierefunktion ist nicht bestätigt [136, 137], obwohl es homophil oligomerisiert [87, 132]. Multiple Phosphorylierung [130], erkennbar durch Molekulargewichtsverschiebung bei der Gelelektrophorese (von nominal 59 kDa auf 65 kDa) weist auf regulatorische Bedeutung, z.B. für Interaktionen mit Claudinen oder/und ZO-Proteinen [133], hin. Auch letztere sind mit dem Zytoskelett verbunden [109, 138] (Abb. 2D). Übereinstimmend wird angenommen, dass Occludin indirekt die TJ-Permeabilität reguliert [139, 140].

Im BHS-Endothel, in dem Einzelzellen mit sich selbst Kapillarröhrchen bilden, verschließt Tricellulin den Spalt zwischen drei Membranabschnitten benachbarter Zellen [141, 142] (Abb. 2A). Dort oligomerisiert es homophil, bildet TJs und bewirkt die Abdichtung für Moleküle <10 kDa [143]. Tricellulin liegt auch in bizellulären Kontakten vor [144] und trägt damit zur parazellulären Abdichtung bei [143]. Bemerkenswert ist eine Redox-abhängige TJ-Regulation durch Occludin und Tricellulin, die bei oxidativer Belastung, z.B. Reoxygenierung/Reperfusion, oder reduzierenden Bedingungen, z.B. Hypoxie/Ischämie, wirksam wird [108, 132]. Weitere Details sind in Tab. 2 dargestellt.

3.3 Junctional Adhesion Moleküle

Besonders JAM-A (=JAM-1) [145], das Endothelzell-selektive Adhäsionsmolekül (ESAM) sowie JAM-C (=JAM-3) [146] befinden sich in TJs der BHS [147, 148]. Ihnen wird eine unterstützende Funktion beigemessen. Sie sind Monotransmembranproteine der Immunglobulinsuperfamilie [149]. Ihr kurzer C-Terminus ist über die PDZ3-Domäne von ZO-1 mit dem Aktinzytoskelett (Abb. 2D) verbunden [150]. Die N-terminale extrazelluläre Domäne enthält zwei Immunglobulin-artige Schleifen, die homo- und heterophil mit JAMs *cis*- und *trans*-interagieren können (Abb. 2C, D) [149, 151, 152]. JAM-A interagiert mit Integrin $\alpha\beta 3$ (*cis*) [153] und Integrin $\alpha-L$ (*trans*) [154], JAM-C mit Integrin $\alpha-M$ (*trans*) [155]. Dies gestattet die Assoziation unterschiedlicher Zelltypen, z.B. Endothelzellen und Leukozyten [154]. JAMs unterstützen andere TJ-Proteine wie Claudine bei der Lokalisation an die TJs [156] und stabilisieren Zellbarrieren [157]. Sie sind regulatorisch an der Bildung von Zellkontakten, Zellmigration oder Mitose und damit an Barrierebildung, Angiogenese und zerebralen Homöostase beteiligt [158]. So wurde gefunden, dass JAM-A die Expression von C/EBP- α (einem Transkriptionsfaktor, der Claudin-5 reguliert)

fördert und auf diese Weise Barriereigenschaften beeinflusst [159]. ESAM scheint in die Röhrenbildung (Abb. 2A) von Endothelzellen [160] sowie die Extravasation weißer Blutzellen involviert zu sein [161]; die Inaktivierung des ESAM-Gens bewirkte keine Änderung der vaskulären Permeabilität im Gehirn von Mäusen [162]. Daneben haben JAMs noch weitere Funktionen, die nicht direkt die TJ oder die BHS betreffen [148].

3.4 Zytosolische Tight Junction-assozierte Proteine

Die wichtigsten Membran-assoziierten Guanylatkinase Homologen (MAGuK) [163] der BHS sind ZO-1 (225 kDa) [164] sowie die N-terminal kürzeren ZO-2 (160 kDa) [165] und ZO-3 (130 kDa) [166]. Sie befinden sich an der zytosolischen Seite der TJs, sind auch an der Bildung und Funktion von Adhärenz [167] sowie Gap Junctions [168] beteiligt. ZO-1 wird deshalb häufig als Zellkontaktmarker verwendet [86]. Sie bilden das Gerüst ("scaffold") der TJs und verfügen über multiple Bindungsareale (ZO-1: NH₂-PDZ1—PDZ2—PDZ3—SH3—*hinge region*—GuK—*acidic region*—prolinreiche Regionen—ZU5-Region. COOH), die Transmembranproteine rekrutieren und Signal- sowie Strukturproteine zur Regulation der TJs [169] binden. PDZ1 assoziiert Claudine, PDZ2 vermittelt die Dimerisierung von ZO-Proteinen [170, 171], PDZ3 bindet an JAMs, SH3-*hinge*-GuK an Occludin [172], und ein Abschnitt der prolinreichen Region (Aminosäuren 1151-1371) an das Aktinzytoskelett [173] (Abb. 2D). ZO-1 und ZO-2 können sich gegenseitig ersetzen; erst Doppel-Knockdown sorgt für Lokalisationsänderungen von Claudinen sowie Occludin und parazelluläre Undichtheit [167, 174, 175]. Nukleäre Lokalisation von ZO-Proteinen spielt eine Rolle in der Signaltransduktion von TJs bzw. TJ-Proteinen [176, 177].

Zu den Gerüstproteinen des apikal-junktionalen Komplexes gehört auch Afadin (auch AF-6, Gen AFDN; Multidomänen-Gerüstprotein mit einer PDZ-Domäne, JAM-A Bindung), das N-terminal mit membranalen Adhäsions- und Signalproteinen und C-terminal mit dem Aktinfilament und aktinbindenden Proteinen interagiert. Es kann Signalprozesse modulieren, die zelluläre Migration, Invasion und Apoptose beeinflussen [178]. Afadin ist im Gehirndothel exprimiert [179] und trägt im Zusammenspiel mit dem PI3K/Akt-Signalweg zur Neovaskularisation bei [180].

Für die Aufrechterhaltung der Zellpolarität im Bereich der TJ ist der apikale Polaritätskomplex relevant, dem der PAR-Komplex (Proteine Par3, Par6, aPKC [181]) und der Scribble-Komplex (Proteine Scribble, DLG, LGL, basolateral lokalisiert) zugeordnet werden [182]. Dysregulation der über verschiedene Signalwege (z.B. kleine GTPasen wie RhoA, RAC und besonders CDC42 [182], oder Wnt/ β -Catenin-Signalweg [183]) vernetzten Komplexe führt zu Störungen der Barrierefunktion [184]. aPKC und RhoA [156] sind ebenso wie das PDZ-freie Gerüstprotein *cingulin like protein 1* (Gen JACOP) [185] in die Regulation des endothelialen TJ Komplexes einbezogen.

4 Passagerouten an der Blut-Hirnschranke

Da die TJ-Proteine die BHS parazellulär verschließen (Abb. 1C rot), muss das ZNS durch das Endothel hindurch versorgt werden. Dies geschieht durch passive Diffusion, Transfer durch Transporter, Ionenkanäle oder Rezeptor-vermittelte Transzytose [186, 187]. Transzellulär diffundieren niedermolekulare Gase (z.B. O₂, CO₂) und lipophile Moleküle (z.B. Ethanol) mit log P <5, H-Donatoren <5, H-Akzeptoren <10 und Masse <500 Da [188] (Abb. 1C hellblau). Hydrophile Substrate wie Glucose, Aminosäuren oder Lactat gelangen über *Solute Carrier* (SLC)-Transporter, eine Superfamilie mit mindestens 52 Unterfamilien, durch die luminal und abluminal Endothelzellmembran [189-191]. *Organic anion-transporting polypeptides* transportieren neuroaktive Peptide [192, 193], erlauben aber auch die Ausscheidung von Stoffwechselprodukten (z.B. Glucuronide, Sulfate) [194]. Diverse Ionentransporter und -kanäle ermöglichen den Ionen- und damit Wasseraustausch durch die BHS, führen zur Na⁺-Aufnahme ins Gehirn und sind in die Regulation von extrazellulärem HCO₃⁻ und pH involviert. Die Na⁺,K⁺-ATPase reguliert die Aufrechterhaltung der interstitialen K⁺-Konzentration [195] (Abb. 1C schwarz). Spezielle Peptide überwinden die Barriere mittels Rezeptoren (Abb. 1C grün) wie Leptin [196, 197], Transferrin [198], Insulin [199] oder LDL [200]. Daneben sind in der BHS weitere Transporter und Rezeptoren zu finden [201].

Auch Effluxtransporter und metabolische Prozesse tragen zur Dichtheit der Barriere bei. Die in der luminalen Endothelmembran gelegenen Effluxtransporter enthalten eine ATP-*binding cassette* (ABC),

sind auswärtsgerichtet (Abb. 1C gelb) und verhindern dadurch die zerebrale Aufnahme [202, 203] von ansonsten kleinen (400-600 Da) lipophilen und ungeladenen Verbindungen [204]. ABC-Transporter der BHS sind *permeability* Glykoprotein (P-gp, ABC-B1, MDR1), *Multidrug Resistance-Related* Proteine (MRP)1-6 (ABC-C Unterfamilie) und *Breast Cancer Resistance* Protein (BCRP, ABC-G2) [191]. P-gp schleust diverse Metabolite, Toxine sowie Antiepileptika [205] oder Chemotherapeutika [206, 207], insgesamt >300 Substanzen [208], aus. Die Behandlung, z.B. von Schizophrenie [209] ebenso wie zerebraler Ischämie [210], kann zur Hochregulation von P-gp im Endothel und so zur Wirkstoffresistenz führen [211]. Die enzymatische bzw. metabolische Barriere [212] beruht auf relativ hohen Aktivitäten an γ -Glutamyltransferase, alkalischer Phosphatase, Glucose-6-Phosphatase, Catechol-O-Methyltransferase, Monoaminoxidase oder Cytochrom P450 in Gehirnendothelzellen. Dadurch können sich die Substrate dieser Enzyme nicht im ZNS anreichern, da sie beim Eintritt in die Zelle oder während ihres transzellulären Durchtritts metabolisiert werden.

5 Pathologische Veränderungen der Blut-Hirnschranke

Neurologische Erkrankungen wie akute/chronische Ischämie, Schädelhirntrauma, Hirnblutungen, multiple Sklerose, Tumore oder Infektionen können zu BHS-Störungen, Imbalancen von Ionen- bzw. Molekülfluxen, erhöhter Extravasation von Blutzellen und einer gestörten TJ-Morphologie führen [213] (Tab. 3).

Ischämische Zustände, die z.B. Schlaganfälle und Ödeme verursachen [214], erhöhen die Durchlässigkeit der BHS [215]. Eine erhöhte parazelluläre Permeabilität ist bei den meisten o.g. Krankheiten von Störungen an TJ-Proteinen bzw. der TJ-Dichtheit [216] begleitet. Andererseits begrenzt die Beeinträchtigung von TJ-Proteinen die Infarktausbreitung. Cldn3-Mangel und Occludinreduktion können beispielsweise TJs und BHS schützen. Eine demgemäße TJ-Modulation wird als neuartiger Ansatz zur Schlaganfallbehandlung postuliert [127]. Als ursächliche Mechanismen werden multiple Faktoren wie oxidativer/nitrosativer Stress, metabolische/ionische Dysregulation und/oder entzündliche/neurodegenerative Prozesse [217] diskutiert. Durchblutungsstörungen werden durch Adipositas [218], D. melilitus [219] oder Mikroangiopathien [220] sowie deren Pathogenesefaktoren begünstigt.

Bei multipler Sklerose ist Cldn3 an der Blut-Zerebrospinalbarriere [22] und Cldn11 an dieser sowie der BHS vermindert [107], wodurch beide Barrieren undichter werden. Für intrazerebellare Blutungen wird im Endothel die Verringerung von Cldn25 und ein Verlust an Abdichtung gegen kleine Moleküle berichtet [110].

Gehirntumore zeigen in frühen und mittleren Stadien eine intakte BHS, die erst danach zusammenbricht [221]. Cldn1, -3, -5 und Occludin werden mit dem Tumorgang reduziert [118, 222, 223]. Die sehr heterogenen Tumore rekrutieren sich aus Primärtumoren, zumeist Glioblastomen, aber auch Astrozytomen, sowie Metastasen, die bis zu 40% von Brust- und Lungenkrebs stammen [224-227].

Im Entzündungsgeschehen trägt *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) mit Alterationen von Claudin-5 [228] zur BHS Öffnung bei [125, 229]. Eine erhöhte BHS-Durchlässigkeit wird als Reaktion der Endothelzellen auf proinflammatorische Stimuli wie Thrombin (via Tyrosinphosphorylierung und Verlust der ZO-1-Bindung an Occludin [230]) oder auf Toxine von Mikroorganismen (via Herabregulation von Occludin und Claudin-5 [32]) beobachtet. Eine Abdichtung der Barriere bewirken dagegen antiinflammatorische Mediatoren, z.B. durch Aufrechterhaltung der Membranlokalisation von Occludin (Sphingosin-1-phosphat, [231]) oder durch Begünstigung der Dephosphorylierung von Occludin (Angiopoietin-1, [230]).

Bei der Alzheimer'schen Erkrankung triggert β -Amyloid Angiogeneseprozesse, was in Nagern zum Verlust von mikrovaskulären TJ-Proteinen wie Claudin-1 und -5 führt und so die Durchlässigkeit bewirkt [116, 232]. Auch bei neurodegenerativen sowie kognitiven Störungen sind Veränderungen der BHS beschrieben [233]

6 Pharmakologie der Blut-Hirnschranke

Parazelluläre Abdichtung, Effluxtransporter und katabole Prozesse limitieren die Behandlung von ZNS-Erkrankungen für 98% der Wirkstoffe [234]. So sind z.B. Chemotherapeutika im ZNS relativ wenig

wirksam [235, 236]; Antiepileptika werden häufig durch Resistenzentwicklung unwirksam [205]. Entsprechend ist die Zulassungsrate von ZNS-Pharmaka nur halb so hoch wie für andere Pharmazeutika [237]. Generell ermöglichen folgende Substanzeigenschaften BHS-Gängigkeit: 20-70 Atome (180-500 Da), kein Substrat für ABC-Transporter, $\log P = -0,4$ bis 5,6, geringe H-Brückenbildung [188, 238, 239].

Eine Möglichkeit der Verbesserung der Wirkung von Pharmaka, die die o.g. Anforderungen nicht erfüllen, bieten sogenannte Drugenhancer (Abb. 1, Tab. 4). Bisher überwiegen unspezifische Ansätze. Klinisch eingeführt zur Chemotherapie zerebraler Lymphome ist seit langem intraarterielles hyperosmolares Mannitol [240]. Es reißt die Endothelzellschicht osmotisch auseinander, zeigt starke Nebenwirkungen [241] und schlechte Reproduzierbarkeit [242]; neuere Ansätze zur Optimierung der Methode erfordern einen erheblichen technischen Aufwand [243]. Hochintensiver fokussierter Ultraschall ermöglicht nach komplettem BHS-Zusammenbruch [244] erhöhte Zytostatikapermeabilität [245]; klinische Studien zeigen positive Ergebnisse [246]. Kurzkettige Alkylglyzerole [247, 248] und Caprat [249] sind invasive Öffner, zumindest letzteres mit schweren Nebeneffekten [250]. VEGF beeinflusst die BHS nebst deren TJ-Proteine (z.B. Cldn5 [228]), führt zur Permeationssteigerung auch großer Moleküle [251] und zu Störungen in peripheren Organen [252] (Tab. 4).

Neben dem parazellulären Weg gibt es unspezifische transzelluläre Verfahren zur besseren Wirkstoffaufnahme wie z.B. Chemotherapeutika-enthaltende Liposomen [253, 254], Wirkstoff-gekoppelte zellpenetrierende Peptide [255, 256] (*in vitro* [257, 258]) oder Zytostatika-beladene Gold-Nanopartikel [259] (vgl. [260] zu deren Toxizität). Nanopartikel [261], besonders für nasale Applikation [262, 263], befinden sich in klinischer Testung. PLGA-Nanopartikel können die BHS überwinden und zur Schmerz- bzw. Tumorbehandlung genutzt werden [264, 265] (Tab. 4), dies gilt auch für Lipidnanoformulierungen [266]. Weitere Nanopartikelformulierungen befinden sich in Entwicklung [267, 268]. Spezifischer ist die Ausnutzung von Influxtransportern wie dem *Solute Carrier* Unterfamilie 21 (SLCO1A2 = OATP-A), der Arzneistoffe aus dem Blut in die BHS und so zur Aufnahme ins Gehirn bringt [269, 270]. Auch *L-Type amino acid transporter 1* (Gen SLC3A2) [271] und *Glucose transporter type 1* (Gen SLC2A1) [272] werden in diesem Zusammenhang diskutiert. Ein weiterer Kandidat ist *sodium-dependent lysophosphatidylcholine symporter 1* (Gen MFSD2A) [273], ein BBB-Protein mit wichtigen regulatorischen Funktionen [274]. Ebenso ist die pharmakologische Beeinflussung von BHS-Funktionen durch Modulation von Ionenkanälen in Betracht gezogen worden [275, 276].

Zur Rezeptor-vermittelten Transzytose wurde das von Bradykinin abgeleitete Peptid RMP-7 entwickelt. Es erhöht die Zytostatikadurchlässigkeit im Gliomamodell der Ratte [277], welches sich allerdings in der klinischen Phase-II nicht bestätigte [278]. Spezifischer erscheint die Transzytose durch den zerebral stark exprimierten Rezeptor LRP-1 (Lipoprotein-related Protein-1) [279]. Ein Konjugat aus Paclitaxel und dem LRP-1-Liganden Angiopep-2 reduziert Gehirntumoren [280, 281], wie eine klinische Phase-II Studie bestätigt [282]. Auch der Transferrinrezeptor wird häufig für Transzytoseansätze genutzt [283].

Zur Beseitigung einer Arzneimittelresistenz von Antiepileptika kann die Inhibierung von Effluxtransportern dienen [284], z.B. von p-Glykoprotein durch Cyclosporin A, das zur Erhöhung der Doxorubicinkonzentration im Gehirn führt [285]. Die Hemmung selbst ist von starken Nebenwirkungen wie Toxizität oder Alteration anderer Organe [286, 287] begleitet, diese Limitierung könnte durch neuere Ansätze überwunden werden [288, 289].

Neben den genannten pharmakokinetischen Bemühungen haben neuere Vorhaben direkt TJ-Proteine der BHS zum therapeutischen Ziel. Hier ist vor allem der Einsatz von Cldn5 siRNA zu nennen [101], der temporär und gröÙenselektiv die BHS moduliert und die Ödembildung bei Schädelhirntrauma vermindert [290]. Weitere spezifische Modulatoren von Cldn5 sind shRNA [291], monoklonale Antikörper [292] oder Peptidomimetika aus der EZS1 [128]; sie permeabilisieren die BHS temporär und sind nicht toxisch. Diese Vorgehensweise hat das Potential zur Behandlung weiterer Erkrankungen mit Hirnödem, wie z.B. beim Schlaganfall. Darüber hinaus sollten Modulatoren von Cldn1 [126] und -3 untersucht werden, die in der BHS exprimiert sind [86] und die Wasserpermeation durch Barrieren regulieren [114, 127, 293]. Peptidische Wirkstoffe wurden von der ersten extrazellulären Schleife von Cldn1 abgeleitet [126] oder mittels Phagendisplay (PN-78, PN-159) gefunden [294-296]. Zielproteine von PN-159 sind Cldn1 und -5 [106]. Ebenso wurde Cldn25 als Target vorgeschlagen, das zur BHS-Abdichtung

beiträgt [86, 110] und dessen Herabregulation hämorrhagische Ödeme abschwächt [110]. Die genannten Ansätze lassen im Schlaganfallgeschehen eine Wirksamkeit auch bei späterer Applikation erwarten [127] – im Gegensatz zur bisher einzigen klinischen Therapie (intravenöse Gabe von *tissue plasminogen activator*), die nur bis 3 h nach Schlaganfallbeginn effektiv ist [297].

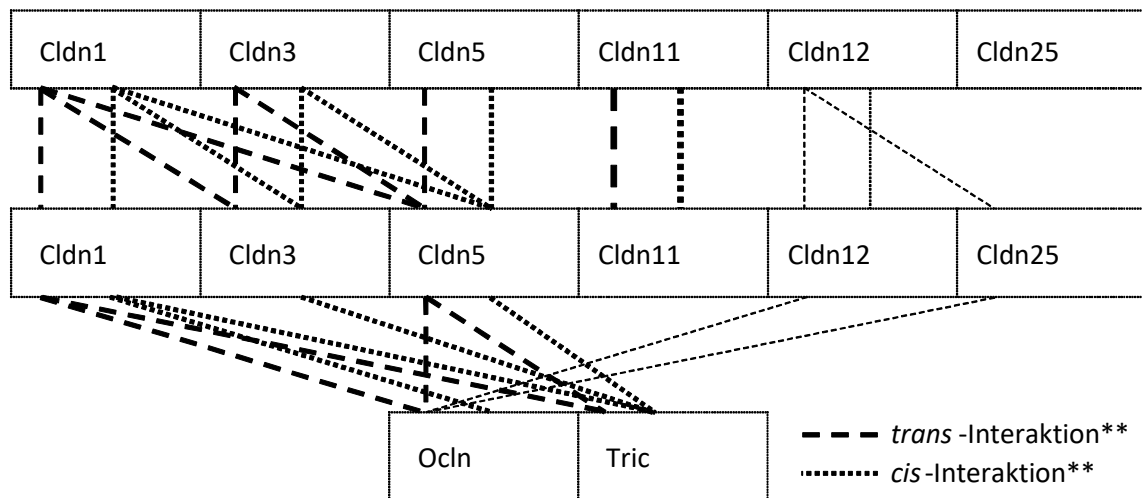
7 Zusammenfassung und Perspektiven

Für alle Blut-Hirnschranken(BHS)-Funktionen sind Tight Junctions (TJs) essentiell, die den Stoffaustausch mit dem Gehirn direkt oder indirekt regulieren. Das transmembrane TJ-Protein Claudin-5 ist nicht allein für die parazelluläre BHS-Abdichtung verantwortlich. Deshalb sind die Eigenschaften zusätzlicher Abdichter wie z.B. Claudin-11, -1 und -3 für Zweizellkontakte bzw. Tricellulin für Dreizellkontakte weiter aufzuklären. Die genaue Relevanz der BHS ist bei vielen ZNS-Erkrankungen unklar. Meist wird BHS-Öffnung als Folge eines Krankheitsverlaufes gesehen. Für eine ursächliche Rolle der BHS an bestimmten Hirnstörungen bestehen Hinweise, die in künftigen Untersuchungen zu verifizieren sind und neue therapeutische sowie diagnostische Möglichkeiten erwarten lassen. Für viele Wirkstoffe ist die BHS unüberwindlich, dies limitiert die Behandlung diverser Krankheiten. Bisherige Ansätze zur Verbesserung des Wirkstoffdurchtritts sind meist unspezifisch und mit starken Nebenwirkungen durch Zusammenbruch der BHS oder periphere Schädigungen verbunden. Für eine möglichst spezifische Modulation versprechen Strategien Erfolg, die auf Targetstrukturen gerichtet sind, die die BHS selektiv, temporär und moderat beeinflussen. Dies betrifft nicht nur pharmakokinetische Ansätze, sondern ebenso eine direkte Behandlung der BHS über deren pathogenetisch relevante Faktoren.

Danksagung: Wir danken MLS Peter Oehme, Summt, für ständige Förderung der Thematik und fruchtbare Diskussionen vieler damit im Zusammenhang stehender Probleme, sowie der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin am Interesse der Darstellung neuer Aspekte der Erforschung zerebraler Fragestellungen sowie deren praktischer Anwendung.

Tabelle 1A: Claudin (Cldn) Funktionen in Tight Junctions und potentielle Wechselwirkungen in der Blut-Hirnschranke

Klasse	Funktionen			
	parazellulär abdichtend	Abdichter und Kanalbildner	andere	unklar
klassisch*	Cldn1 [298] Cldn3 [119] Cldn4 [53] Cldn5 [51] Cldn6 [304] Cldn8 [306] Cldn9 [304] Cldn14 [308] Cldn19 [309]	Cldn2 [299]/(Na ⁺ , K ⁺) [300] Cldn4 [54]/Na ⁺ [66] Cldn7 [301]/Na ⁺ [302] Cldn10 Dichtheit/-10a An ⁻ , -10b Kat ⁺ [303] Cldn15 Dichtheit/Na ⁺ , K ⁺ [66] Cldn17 Dichtheit/An ⁻ [307]	Cldn6 [305] Cldn9 [305]	
nicht-klassisch	Cldn11 [310] Cldn18 [311] Cldn25 indirekt [110] via TJ-Struktur [86]	Cldn16 Dichtheit/Kat ⁺⁺ [309] Cldn21 Dichtheit/Na ⁺ , K ⁺ , Solute ≤0,56 nm [312]	Cldn13 [305]	Cldn12, -13,-20 [86] Cldn22, -23,-24 [86] Cldn25, -26,-27 [86]



*, hohe Sequenzhomologie [20]; Kat, Kationen; An, Anionen; Ocln, Occludin; Tric, Tricellulin

**, Liniendicke symbolisiert Bindungsstärke

Tabelle 1B: Eigenschaften von Claudinen der Blut-Hirnschranke (BHS)

Expression	Funktion	Struktur/Interaktionen	Regulation/Signalwege
Claudin-1 (<i>Senescence-associated epithelial membrane protein</i>)			
<ul style="list-style-type: none"> - Gen <i>CLDN1</i>, Chromosom 3 (human), -16 (Maus) [313, 314] - membranale, zytosolische Lokalisation [127] - knock-out – Maus: postnatal lethal durch Dehydrierung [114] 	<ul style="list-style-type: none"> - bedingt Dichtheit (TER) [298, 315] - Rezeptor für Hepatitis C-Virus [316] 	<ul style="list-style-type: none"> - kontinuierliche P-face Stränge nach Transfektion in TJ-freie Zellen [87] - Bindung an PDZ1 von ZO-1 [317] - homo-/heterophile <i>trans-/cis</i>-Interaktion mit Claudinen und TAMP [85, 87] 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>hypoxia inducible factor</i> -Komplex [318] - Dehydroepiandrosteronsulfat/Gnα11 [319] - G-Protein-gekoppelter Rezeptor GPR30 via ERK und/oder Akt [320] - differentielle Regulation nach Virusinfektion [321-325]
Claudin-3 (<i>Clostridium perfringens enterotoxin receptor 2</i>)			
<ul style="list-style-type: none"> - Gen <i>CLDN3</i>, Chromosom 7 (human), 5 (Maus): human [118, 326], Maus [118, 327], Ratte [328, 329] - knock-out – Maus: Cldn5-, Occludinmenge, Permeabilität vermindert [127]; andere Autoren [330] finden keine Änderungen 	<ul style="list-style-type: none"> - verstärkt BHS-Integrität <i>in vivo</i> [118], erhöht TJ-Strangnetz Komplexität [127] - kontrolliert parazellulärer Dichtheit [119, 331, 332], besonders kleiner Moleküle/Ionen; begrenzt endotheliale Endozytose; begünstigt Infarkt-/Ödembildung [127] - stabilisiert Barriere und TJ [333] 	<ul style="list-style-type: none"> - kontinuierliche P-face TJ-Stränge [85, 91] - stärkt TJ-Netzwerk/-verzweigung [127] - homo-/heterophile <i>trans-/cis</i>-Interaktion mit Claudinen, <i>cis</i>-Interaktion mit TAMP [85, 87] 	<ul style="list-style-type: none"> - Wnt/β-Catenin[333] - Na/K-ATPase [334]
Claudin-5 (<i>Transmembrane protein deleted in velocardiofacial syndrome</i>)			
<ul style="list-style-type: none"> - Gen <i>CLDN5</i>, chromosome 22 (human), 16 (Maus) - sehr hohe Expression[86, 118, 335], embryonal einsetzend mit zerebraler Angiogenese [336] 	<ul style="list-style-type: none"> - bedingt parazelluläre Permeabilität für Moleküle <800 Da [51], induziert und erhält TJ-Dichtheit [36, 338] vermittelt durch EZS1 [65] und EZS2 [62] 	<ul style="list-style-type: none"> - diskontinuierliche E-face assoziierte TJ-Stränge nach Transfektion in TJ-freie Zellen [36, 62] - gemischte E-/P-face assoziierte TJ-Stränge mit Cldn3 [85] 	<ul style="list-style-type: none"> - TGF-β/Activin-Inhibierung erhöht Cldn5 [339] - VE-Cadherin via Akt-Aktivierung: Phosphorylierung von FoxO1 induziert Cldn5 [340]

- knock-down: BHS Bruch in Kultur humaner Gehirndothelzellen [337]
- knock-out – Maus: abnormale TJs in Kapillaren, parazelluläre Permeabilität (<800 Da), lethal ~10 h postnatal [51]
- homo-/heterophile Interaktionen via EZS2 [62, 85], in *trans/cis* mit Cldn5, anderen Claudinen und TAMP [85, 87]
- Mutation C54S und C64S (Maus EZS1): TER verringert, parazellulärer Flux (Mannitol) erhöht, Barrierefunktion geschwächt [65]
- Adrenomedullin erhöht Expression und TER, verringert Permeabilität [338]
- Glukokortikoide erhöhen Promotoraktivität, mRNA-/Proteinmenge und TER [341, 342]
- Östrogen erhöht Promotoraktivität, mRNA-/Protein [343]
- ROCK via EphA2 verringert Expression [344]
- C/EBP- α (stimuliert durch JAM-A) erhöht Expression, verringert Permeabilität [159]

Claudin-11 (*Oligodendrocyte-specific protein*)

- Gen *CLDN11*, Chromosom 3 (human), 3 (Maus)
- sehr hohe Expression (human, Maus, Ratte) *in vivo* wie Cldn5, *in vitro* stark verringert [86, 107]
- knock-down: erhöht Permeabilität durch Gehirndothel [107]
- knock-out – Maus: milde neurologische Defizite [345], Taubheit (geringes endocochleares Potential) [346]
- trägt zu endothelialer Dichtheit bei [86, 107]
- TJs kontinuierliche *P-face* Stränge, indirekt durch Occludin moduliert [86]
- starke homophile *cis*- und *trans*-Interaktion [108]

Claudin-12

- Gen *CLDN12*, Chromosom 7 (human), 5 (Maus)
- Gehirndothelzellen [51, 347, 348] zeigen hohe mRNA Expression *in vivo* [37]
- keine Strangbildung
- schwache heterophile (Cldn25, Occludin) *trans*-Interaktion [89]
- Ouabain-aktivierte Na/K-ATPase verringert Expression [334]
- Hochenergie-Diät verringert mRNA-Expression, erhöht Permeabilität im Hippocampus [349]

- Hyperammonämie verringert mRNA *in vitro* Gehirndothelzellen [350]

Claudin-25 (*Claudin domain-containing protein 1*)

- Gen *CLDND1*, Chromosom 3 (human), 16 (Maus),
 - sehr hohe mRNA Expression *in vivo* in Gehirndothelzellen [86]
 - parazelluläre Permeabilität für kleine Moleküle [110]
 - keine Strangbildung, indirekter Beitrag zur Strangmorphologie (via Occludin) [86]
 - schwache heterophile (Cldn12, Occludin) *trans*-Interaktion [89]
 - Xenobiotika-aktivierter Arylhydrocarbon-Rezeptor [351], *retinoic acid receptor-related orphan receptor α* [352] und Myeloid Zinkfinger 1 [353] erhöhen mRNA Expression
 - Transkriptionshemmung durch miR-124 [354]
-

BHS, Blut-Hirnschranke; C/EBP, CCAAT/*enhancer-binding protein*; Cldn, Claudin; E-/P-*face*, Exoplasma-/Protoplasma-*face*; EphA2, *ephrin type-A receptor 2*; ERK, *extracellular-signal regulated kinase*; EZS, extrazelluläre Schleife; JAM, *junctional adhesion molecule*; ROCK, Rho-*associated protein kinase*; TAMP, TJ-assozierte MARVEL-Proteine (Occludin, Tricellulin); TER, transendothelialer elektrischer Widerstand; TGF, *transforming growth factor*; TJ, *tight junction*; ZO-1, *Zonula occludens protein 1*

Tabelle 2. Tight Junction-assoziierte MARVEL-Proteine der Blut-Hirnschranke

Expression	Funktion	Struktur/Interaktionen	Regulation/Signalwege
Occludin			
<ul style="list-style-type: none"> - Gen <i>OCLN</i>, Chromosom 5 (human), 13 (Maus) - Kokultur von Gehirn-EZ mit Astrozyten/Perizyten [355], Neuronen [356] erhöht Expression - knock-out Maus: TJ-Morphologie unbeeinflusst, Kalzifikation des Gehirns [139] - Halbwertszeit 6.2 h [104] - Degradation durch MMP [357, 358], Calpain (Zn^{2+}-abhängig) [359], Proteasom [360, 361] 	<ul style="list-style-type: none"> - TJ-Regulation postuliert [362] - Redoxsensor in TJ [132] - Transduktion Zytokin-vermittelter Signale [363] - Interaktionen C-terminaler OCEL-Domäne begrenzen Makromolekülfluss [364] - kontrolliert HIV-Transkription [365], Glukoseaufnahme/ ATP-Synthese [366] von Perizyten - reguliert Apoptose via Caspase-3 Transkription [367] - reguliert Centrosomen in Kortexgenese [368] - Occludin/Caveolin-1/Alix-Komplex reguliert HIV-Permeation durch BHS [362] 	<ul style="list-style-type: none"> - 3D-Strukturen: zytosolische C-terminale Region [369], Komplex ZO-1 (PDZ3-SH3-U5-GuK)/Occludin (CC-Domäne) [140] - MARVEL-Domäne vermittelt <i>cis</i>-Oligomerisation via Cys und Membraninsertion [370] - Hypoxie-/redoxsensitive Oligomerisierung über Disulfidbrücke in EZS2 [132] - CC-Domäne interagiert m. ZO-1 (SH3-hinge-GuK) [172] - Tyr398, Ser408: hochkonservierte Phosphorylierungsstellen für c-Src, PKCs, CK2 [371] - Peptid von CC-Domäne bindet PKC ζ, c-Yes, PI3K, Connexin 26 [372] - ubiquitiniert durch E3 Ubiquitinligasen Nedd4-2 [373] und Itch [360] (Itch-Effekt verhindert durch Blockade von γ-Sekretase [374]) 	<ul style="list-style-type: none"> - VEGF-, Hypoxie-aktivierte PLCγ, PI3K/Akt, PKG bedingen BHS-Öffnung, Occludin-, ZO-1-, ZO-2-Umverteilung [375] - VEGF-aktivierte atypische PKC öffnen BHS [376] - VEGF/Flk-1-ERK abhängige BHS-Öffnung, Herabregulation, Tyr-Phosphorylierung, ZO-1-Dissoziation durch Mikrowellenstrahlung [377] - Ischämie/Reperfusion: Ser490 Phosphorylierung und Ubiquitinierung via VEGFR2 [378] - EGFR-Aktivierung, p38 MAPK/NFκB Signalweg reduziert Expression [379] - TGF-β verringert Expression via MMPs [223] - knockdown der E3 Ubiquitin Ligase MARCH3 verringert Permeabilität der EZ-Barriere, erhöht Occludin-, Claudin-5 Expression via <i>Forkhead box protein O1</i>-Deaktivierung [380] - Interleukin-17 verringert Expression [381]
Tricellulin (MARVEL domain-containing protein 2)			
<ul style="list-style-type: none"> - Gen <i>MARVELD2</i>, Chromosom 5 (human), 13 (Maus) - Gehirn [141] und Retina [142, 382] 	<ul style="list-style-type: none"> - Abdichtung für Makromoleküle [143] - reguliert H₂O-Permeabilität [387] 	<ul style="list-style-type: none"> - Kristallstruktur (2.2-Å) der C-terminalen CC-Domäne: Dimerbildung mit ausgedehntem polaren Interface [388] 	<ul style="list-style-type: none"> - nukleäre Lokalisation in schwach differenziertem Gewebe bei MAPK- und PKC-Aktivierung [394]

-
- membranal in trizellulären und bizellulären Kontakten [383], auch nukleär, perinukleär lokalisiert [141]
 - knock-out-Maus: Hörverlust, Haarzellen in Cochlea degeneriert [384]
 - Degradation: MMP2/3 [385], Caspase an Asp487 u. Asp441 (nach Induktion von Apoptose) [386]
 - Bindung/Rekrutierung in TJ durch Angulinproteine [389]
 - N-Terminus bindet *Dynamamin-binding protein (=Scaffold protein Tuba)* [390]
 - heterophile Interaktionen: Claudin-1, -5 [87] und MarvelD3 [391]
 - assoziiert humanes Plasminogen [392]
 - Ubiquitinierung durch Itch [393]
 - induziert durch Inhibierung von miRNA-203 [382]
 - Toxin *ESX-1 secretion-associated protein EspG1* verringert Expression [395]
 - Herabregulation durch Interleukin-13 (via IL-13-Rezeptor $\alpha 2$) [396], Cholera toxin [397], O₂/Glukoseentzug [398]
-

BHS, Blut-Hirnschranke; CC, *coiled-coil*; CK, casein kinase; EGFR, *epidermal growth factor* Rezeptor; ERK, *extracellular-signal regulated kinase*; EZ, Endothelzellen; EZS, extrazelluläre Schleife; MMP, Matrixmetalloproteinase; NF κ B, *nuclear factor κ B*; OCEL, *coiled-coil Occludin/ELL*; PI3K, Phosphoinositol 3-Kinase; MA, *mitogen-activated*; PL, Phospholipase; PK, Proteinkinase; TGF, *transforming growth factor*; TJ, *tight junction*; VEGFR, *vascular endothelial growth factor* Rezeptor; ZO-1, *Zonula occludens protein 1*

Tabelle 3: Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirnschranke durch zerebrale und periphere Erkrankungen

Erkrankungen	Bemerkungen	Quelle
Neurodegeneration	- Morbus Alzheimer - Multiple Sklerose - Amyotrophe Lateralsklerose - Morbus Parkinson - Chorea Huntington	[116, 232, 399, 400] [401] [402, 403] [404] [405] [406]
Epilepsie		[406]
Schizophrenie		[407, 408]
Gehirntumore		[118, 223]
Schädelhirntrauma		[409, 410]
Ischämie/Schlaganfall		[217, 411]
	verstärkt durch	
	- Adipositas	[218]
	- D. mellitus	[219]
	- Mikroangiopathien	[118, 220, 223]
Entzündungen	Zerebral durch proinflammatorische Stimuli Thrombin, Histamin, TNF α , Botenstoffe/ Toxine von Tumorzellen/Mikroorganismen	[125, 229] [32, 33]
Infektionen	- viral - bakteriell - peripher	[412] [413] [414]
Schmerz		[414, 415]
Bluthochdruck		[416, 417]
Alkohol- /Drogenmissbrauch		[418, 419]

Tabelle 4: Verbesserung der Wirkstoffpassage durch die Blut-Hirnschranke (ausgewählte Beispiele zur Modulation von Effluxtransportern und der parazellulären oder transzellulären Route)

Prinzip	Modulator / Wirkstoff	Mechanismus / Target / Cargo	Referenz
Effluxinhibierung	Cyclosporin (u.a. Inhibitoren)	p-Glykoprotein	[285, 289]
	Ultraschall	Endothelschädigung	[244, 246]
Parazelluläre Öffnung	Mannitol	Endothelzellschrumpfung (hyperosmolare Dosierung)	[240, 243]
	Caprat	Membranemulgator, Zytoskelettkontraktion, Cldn-Dissoziation	[249]
	Alkylglyzerole	physikochemisch ?	[247, 248]
	siRNA/shRNA	Cldn5	[101, 291]
	Antikörper	Cldn5	[292]
	Peptidomimetika	Cldn5	[128]
	Peptide	via Cldn1, -5	[106, 126]
	VEGF	Angiogenese, Cldn5,	[228, 251]
Transzelluläre Passage	Nanopartikel (z.B. PLGA)	Bindung an LDL-Rezeptor, Transport von: <ul style="list-style-type: none"> • Zytostatika [264] • Analgetika [265] 	[259, 267]
	Liposomen	physikochemisch	[253, 254]
	Rezeptorliganden	<ul style="list-style-type: none"> • Bradykinin B2 Rezeptorantagonist (RMP7): Carboplatin [277] • LRP-1-Angiopep-2 Konjugat: Paclitaxel [280, 282] • anti-TfR-Nanopartikel: Neurotensin [283] 	
	zellpenetrierende Peptide	? / E-Cadherin-vermittelt	[257, 258]/[256]
	Influxtransporter-Effektoren	Wirkstoffaufnahme durch SLC21 / SLC2A1 / SLC3A2	[269]/[272]/[271]

Cldn, Claudin; VEGF, vascular endothelial growth factor; PLGA, poly(lactic-co-glycolic acid); LDL, low density lipoprotein; LRP1, low density lipoprotein receptor-related protein 1; SLC, solute carrier; TfR, Transferrinrezeptor

8 Literatur

- 1 Powell, D.W. (1981): Barrier function of epithelia. *American Journal of Physiology* 241, G275-G288.
- 2 Rodriguez-Boulan, E. and Macara, I.G. (2014): Organization and execution of the epithelial polarity programme. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 15, 225-242, doi: 10.1038/nrm3775.
- 3 Farquhar, M.G. and Palade, G.E. (1963): Junctional Complexes in Various Epithelia. *Journal of Cell Biology* 17, 375-412.
- 4 Irie, K.; Shimizu, K.; Sakisaka, T.; Ikeda, W. and Takai, Y. (2004): Roles and modes of action of nectins in cell-cell adhesion. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 15, 643-656, doi: 10.1016/j.semcd.2004.09.002.
- 5 Tunggal, J.A.; Helfrich, I.; Schmitz, A.; Schwarz, H.; Gunzel, D.; Fromm, M.; Kemler, R.; Krieg, T. and Niessen, C.M. (2005): E-cadherin is essential for in vivo epidermal barrier function by regulating tight junctions. *EMBO Journal* 24, 1146-1156, doi: 10.1038/sj.emboj.7600605.
- 6 Itoh, M.; Nagafuchi, A.; Moroi, S. and Tsukita, S. (1997): Involvement of ZO-1 in cadherin-based cell adhesion through its direct binding to or catenin and actin filaments. *Journal of Cell Biology* 138, 181-192, doi: 10.1083/jcb.138.1.181.
- 7 Hartsock, A. and Nelson, W.J. (2008): Adherens and tight junctions: Structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes* 1778, 660-669, doi: 10.1016/j.bbamem.2007.07.012.
- 8 Baum, B. and Georgiou, M. (2011): Dynamics of adherens junctions in epithelial establishment, maintenance, and remodeling. *Journal of Cell Biology* 192, 907-917, doi: 10.1083/jcb.201009141.
- 9 Schulze, C. and Firth, J.A. (1993): Immunohistochemical localization of adherens junction components in blood-brain-barrier microvessels of the rat. *Journal of Cell Science* 104, 773-782.
- 10 Thomason, H.A.; Scothern, A.; McHarg, S. and Garrod, D.R. (2010): Desmosomes: adhesive strength and signalling in health and disease. *Biochemical Journal* 429, 419-433, doi: 10.1042/bj20100567.
- 11 Wagner, R. and Kachar, B. (1995): Linear gap and tight junctional assemblies between capillary endothelial-cells in the eel rete-mirabile. *Anatomical Record* 242, 545-552, doi: 10.1002/ar.1092420410.
- 12 Nagasawa, K.; Chiba, H.; Fujita, H.; Kojima, T.; Saito, T.; Endo, T. and Sawada, N. (2006): Possible involvement of gap junctions in the barrier function of tight junctions of brain and lung endothelial cells. *Journal of Cellular Physiology* 208, 123-132, doi: 10.1002/jcp.20647.
- 13 Kwak, B.R.; Pepper, M.S.; Gros, D.B. and Meda, P. (2001): Inhibition of endothelial wound repair by dominant negative connexin inhibitors. *Molecular Biology of the Cell* 12, 831-845, doi: 10.1091/mbc.12.4.831.
- 14 Chen, C.H.; Mayo, J.N.; Gourdie, R.G.; Johnstone, S.R.; Isakson, B.E. and Bearden, S.E. (2015): The connexin 43/ZO-1 complex regulates cerebral endothelial F-actin architecture and migration. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 309, C600-C607, doi: 10.1152/ajpcell.00155.2015.
- 15 Wang, X.Y. and Lo, E.H. (2003): Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia. *Molecular Neurobiology* 28, 229-244, doi: 10.1385/mn:28:3:229.
- 16 Neuwelt, E.A. (2004): Mechanisms of disease: The blood-brain barrier. *Neurosurgery* 54, 131-140, doi: 10.1227/01.Neu.0000097715.11966.8e.
- 17 Shen, L.; Weber, C.R.; Raleigh, D.R.; Yu, D. and Tumer, J.R. in *Annual Review of Physiology*, Vol.73 Eds.: D. Julius and D. E. Clapham), 2011, p. 283-309.
- 18 Kirschner, N.; Rosenthal, R.; Furuse, M.; Moll, I.; Fromm, M. and Brandner, J.M. (2013): Contribution of Tight Junction Proteins to Ion, Macromolecule, and Water Barrier in Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology* 133, 1161-1169, doi: 10.1038/jid.2012.507.
- 19 Staehelin, L.A. (1973): Further observations on fine-structure of freeze-cleaved tight junctions. *Journal of Cell Science* 13, 763-786.
- 20 Krause, G.; Winkler, L.; Mueller, S.L.; Haseloff, R.F.; Piontek, J. and Blasig, I.E. (2008): Structure and function of claudins. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes* 1778, 631-645.

- 21 Anderson, J.M. and Van Itallie, C.M. (2009): Physiology and Function of the Tight Junction. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 1, doi: 10.1101/cshperspect.a002584.
- 22 Kooij, G.; Kopplin, K.; Blasig, R.; Stuijver, M.; Koning, N.; Goverse, G.; van der Pol, S.M.A.; Hof, B.V.; Gollasch, M.; Drexhage, J.A.R.; Reijerkerk, A.; Meij, I.C.; Mebius, R.; Willnow, T.E.; Muller, D.; Blasig, I.E. and de Vries, H.E. (2014): Disturbed function of the blood-cerebrospinal fluid barrier aggravates neuro-inflammation. Acta Neuropathologica 128, 267-277, doi: 10.1007/s00401-013-1227-1.
- 23 Cao, X.W.; Surma, M.A. and Simons, K. (2012): Polarized sorting and trafficking in epithelial cells. Cell Research 22, 793-805, doi: 10.1038/cr.2012.64.
- 24 Cereijido, M.; Valdes, J.; Shoshani, L. and Contreras, R.G. (1998): Role of tight junctions in establishing and maintaining cell polarity. Annual Review of Physiology 60, 161-177, doi: 10.1146/annurev.physiol.60.1.161.
- 25 Matter, K.; Aijaz, S.; Tsapara, A. and Balda, M.S. (2005): Mammalian tight junctions in the regulation of epithelial differentiation and proliferation. Current Opinion in Cell Biology 17, 453-458, doi: 10.1016/j.ceb.2005.08.003.
- 26 Gonzalez-Mariscal, L.; Tapia, R. and Chamorro, D. (2008): Crosstalk of tight junction components with signaling pathways. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes 1778, 729-756, doi: 10.1016/j.bbamem.2007.08.018.
- 27 Boven, L.A.; Middel, J.; Verhoef, J.; De Groot, C.J.A. and Nottet, H. (2000): Monocyte infiltration is highly associated with loss of the tight junction protein zonula occludens in HIV-1-associated dementia. Neuropathology and Applied Neurobiology 26, 356-360, doi: 10.1046/j.1365-2990.2000.00255.x.
- 28 Liu, S.F.; Yang, W.; Shen, L.; Turner, J.R.; Coyne, C.B. and Wang, T.Y. (2009): Tight Junction Proteins Claudin-1 and Occludin Control Hepatitis C Virus Entry and Are Downregulated during Infection To Prevent Superinfection. Journal of Virology 83, 2011-2014, doi: 10.1128/jvi.01888-08.
- 29 Prasad, S.; Mingrino, R.; Kaukinen, K.; Hayes, K.L.; Powell, R.M.; MacDonald, T.T. and Collins, J.E. (2005): Inflammatory processes have differential effects on claudins 2, 3 and 4 in colonic epithelial cells. Laboratory Investigation 85, 1139-1162, doi: 10.1038/labinvest.3700316.
- 30 Martin, T.A. and Jiang, W.G. (2009): Loss of tight junction barrier function and its role in cancer metastasis. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes 1788, 872-891, doi: 10.1016/j.bbamem.2008.11.005.
- 31 Koval, M. in *Annual Review of Physiology*, Vol.75 (Ed.: D. Julius), 2013, p. 551-567.
- 32 Schellenberg, A.E.; Buist, R.; Del Bigio, M.R.; Toft-Hansen, H.; Khorrooshi, R.; Owens, T. and Peeling, J. (2012): Blood-brain barrier disruption in CCL2 transgenic mice during pertussis toxin-induced brain inflammation. Fluids Barriers CNS 9, 10, doi: 10.1186/2045-8118-9-10.
- 33 Xie, H.; Xue, Y.X.; Liu, L.B. and Liu, Y.H. (2010): Endothelial-monocyte-activating polypeptide II increases blood-tumor barrier permeability by down-regulating the expression levels of tight junction associated proteins. Brain Research 1319, 13-20, doi: 10.1016/j.brainres.2010.01.023.
- 34 Mehta, D. and Malik, A.B. (2006): Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. Physiological Reviews 86, 279-367, doi: 10.1152/physrev.00012.2005.
- 35 Furuse, M.; Fujita, K.; Hiiiragi, T.; Fujimoto, K. and Tsukita, S. (1998): Claudin-1 and -2: Novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. Journal of Cell Biology 141, 1539-1550, doi: 10.1083/jcb.141.7.1539.
- 36 Morita, K.; Furuse, M.; Fujimoto, K. and Tsukita, S. (1999): Claudin multigene family encoding four-transmembrane domain protein components of tight junction strands. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 96, 511-516.
- 37 Raleigh, D.R.; Marchiando, A.M.; Zhang, Y.; Shen, L.; Sasaki, H.; Wang, Y.M.; Long, M.Y. and Turner, J.R. (2010): Tight Junction-associated MARVEL Proteins MarvelD3, Tricellulin, and Occludin Have Distinct but Overlapping Functions. Molecular Biology of the Cell 21, 1200-1213, doi: 10.1091/mbc.E09-08-0734.
- 38 Martin-Padura, I.; Lostaglio, S.; Schneemann, M.; Williams, L.; Romano, M.; Fruscella, P.; Panzeri, C.; Stoppacciaro, A.; Ruco, L.; Villa, A.; Simmons, D. and Dejana, E. (1998): Junctional adhesion

- molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *Journal of Cell Biology* 142, 117-127.
- 39 Guillemot, L.; Paschoud, S.; Pulimeno, P.; Foglia, A. and Citi, S. (2008): The cytoplasmic plaque of tight junctions: A scaffolding and signalling center. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes* 1778, 601-613, doi: 10.1016/j.bbamem.2007.09.032.
- 40 Ivanov, A.I.; Nusrat, A. and Parkos, C.A. (2004): Endocytosis of epithelial apical junctional proteins by a clathrin-mediated pathway into a unique storage compartment. *Molecular Biology of the Cell* 15, 176-188, doi: 10.1091/mbc.E03-05-0319.
- 41 Zwanziger, D.; Staat, C.; Andjelkovic, A.V. and Blasig, I.E. in *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol.1257 Eds.: M. Fromm and J. D. Schulzke), 2012, p. 29-37.
- 42 Stamatovic, S.M.; Keep, R.F.; Wang, M.M.; Jankovic, I. and Andjelkovic, A.V. (2009): Caveolae-mediated Internalization of Occludin and Claudin-5 during CCL2-induced Tight Junction Remodeling in Brain Endothelial Cells. *Journal of Biological Chemistry* 284, 19053-19066, doi: 10.1074/jbc.M109.000521.
- 43 Bruewer, M.; Utech, M.; Ivanov, A.I.; Hopkins, A.M.; Parkos, C.A. and Nusrat, A. (2005): Interferon-gamma induces internalization of epithelial tight junction proteins via a macropinocytosis-like process. *Faseb Journal* 19, 923-933, doi: 10.1096/fj.04-3260com.
- 44 Takahashi, S.; Iwamoto, N.; Sasaki, H.; Ohashi, M.; Oda, Y.; Tsukita, S. and Furuse, M. (2009): The E3 ubiquitin ligase LNX1p80 promotes the removal of claudins from tight junctions in MDCK cells. *Journal of Cell Science* 122, 985-994, doi: 10.1242/jcs.040055.
- 45 Gehne, N.; Lamik, A.; Lehmann, M.; Haseloff, R.F.; Andjelkovic, A.V. and Blasig, I.E. (2017): Cross-over endocytosis of claudins is mediated by interactions via their extracellular loops. *Plos One* 12, doi: 10.1371/journal.pone.0182106.
- 46 Mineta, K.; Yamamoto, Y.; Yamazaki, Y.; Tanaka, H.; Tada, Y.; Saito, K.; Tamura, A.; Igarashi, M.; Endo, T.; Takeuchi, K. and Tsukita, S. (2011): Predicted expansion of the claudin multigene family. *Febs Letters* 585, 606-612, doi: 10.1016/j.febslet.2011.01.028.
- 47 Furuse, M. and Tsukita, S. (2006): Claudins in occluding junctions of humans and flies. *Trends in Cell Biology* 16, 181-188, doi: 10.1016/j.tcb.2006.02.006.
- 48 Suzuki, H.; Nishizawa, T.; Tani, K.; Yamazaki, Y.; Tamura, A.; Ishitani, R.; Dohmae, N.; Tsukita, S.; Nureki, O. and Fujiyoshi, Y. (2014): Crystal Structure of a Claudin Provides Insight into the Architecture of Tight Junctions. *Science* 344, 304-307, doi: 10.1126/science.1248571.
- 49 Shinoda, T.; Shinya, N.; Ito, K.; Ohsawa, N.; Terada, T.; Hirata, K.; Kawano, Y.; Yamamoto, M.; Kimura-Someya, T.; Yokoyama, S. and Shirouzu, M. (2016): Structural basis for disruption of claudin assembly in tight junctions by an enterotoxin. *Scientific Reports* 6, doi: 10.1038/srep33632.
- 50 Saitoh, Y.; Suzuki, H.; Tani, K.; Nishikawa, K.; Irie, K.; Ogura, Y.; Tamura, A.; Tsukita, S. and Fujiyoshi, Y. (2015): Structural insight into tight junction disassembly by *Clostridium perfringens* enterotoxin. *Science* 347, 775-778, doi: 10.1126/science.1261833.
- 51 Nitta, T.; Hata, M.; Gotoh, S.; Seo, Y.; Sasaki, H.; Hashimoto, N.; Furuse, M. and Tsukita, S. (2003): Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *Journal of Cell Biology* 161, 653-660, doi: 10.1083/jcb.200302070.
- 52 Alberini, G.; Benfenati, F. and Maragliano, L. (2018): Molecular Dynamics Simulations of Ion Selectivity in a Claudin-15 Paracellular Channel. *Journal of Physical Chemistry B* 122, 10783-10792, doi: 10.1021/acs.jpcc.8b06484.
- 53 Van Itallie, C.; Rahner, C. and Anderson, J.M. (2001): Regulated expression of claudin-4 decreases paracellular conductance through a selective decrease in sodium permeability. *Journal of Clinical Investigation* 107, 1319-1327, doi: 10.1172/jci12464.
- 54 Hou, J.H.; Renigunta, A.; Yang, J. and Waldegger, S. (2010): Claudin-4 forms paracellular chloride channel in the kidney and requires claudin-8 for tight junction localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107, 18010-18015, doi: 10.1073/pnas.1009399107.

- 55 Rahner, C.; Mitic, L.L. and Anderson, J.M. (2001): Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. *Gastroenterology* 120, 411-422, doi: 10.1053/gast.2001.21736.
- 56 Kirk, A.; Campbell, S.; Bass, P.; Mason, J. and Collins, J. (2010): Differential expression of claudin tight junction proteins in the human cortical nephron. *Nephrology Dialysis Transplantation* 25, 2107-2119, doi: 10.1093/ndt/gfq006.
- 57 Gunzel, D. and Yu, A.S.L. (2013): Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiological Reviews* 93, 525-569, doi: 10.1152/physrev.00019.2012.
- 58 Gregory, M.; Dufresne, J.; Hermo, L. and Cyr, D.G. (2001): Claudin-1 is not restricted to tight junctions in the rat epididymis. *Endocrinology* 142, 854-863, doi: 10.1210/en.142.2.854.
- 59 Inai, T.; Sengoku, A.; Hirose, E.; Iida, H. and Shibata, Y. (2007): Claudin-7 expressed on lateral membrane of rat epididymal epithelium does not form aberrant tight junction strands. *Anatomical Record-Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology* 290, 1431-1438, doi: 10.1002/ar.20597.
- 60 Van Itallie, C.M.; Mitic, L.L. and Anderson, J.M. (2011): Claudin-2 Forms Homodimers and Is a Component of a High Molecular Weight Protein Complex. *Journal of Biological Chemistry* 286, 3442-3450, doi: 10.1074/jbc.M110.195578.
- 61 Rossa, J.; Ploeger, C.; Vorreiter, F.; Saleh, T.; Protze, J.; Gunzel, D.; Wolburg, H.; Krause, G. and Piontek, J. (2014): Claudin-3 and Claudin-5 Protein Folding and Assembly into the Tight Junction Are Controlled by Non-conserved Residues in the Transmembrane 3 (TM3) and Extracellular Loop 2 (ECL2) Segments. *Journal of Biological Chemistry* 289, 7641-7653, doi: 10.1074/jbc.M113.531012.
- 62 Piontek, J.; Winkler, L.; Wolburg, H.; Müller, S.L.; Zuleger, N.; Piehl, C.; Wiesner, B.; Krause, G. and Blasig, I.E. (2008): Formation of tight junction: Determinants of homophilic interaction between classical claudins. *Faseb Journal* 22, 146-158.
- 63 Piehl, C.; Piontek, J.; Cording, J.; Wolburg, H. and Blasig, I.E. (2010): Participation of the second extracellular loop of claudin-5 in paracellular tightening against ions, small and large molecules. *Cellular and Molecular Life Sciences* 67, 2131-2140.
- 64 Colegio, O.R.; Van Itallie, C.; Rahner, C. and Anderson, J.M. (2003): Claudin extracellular domains determine paracellular charge selectivity and resistance but not tight junction fibril architecture. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 284, C1346-C1354, doi: 10.1152/ajpcell.00547.2002.
- 65 Wen, H.J.; Watry, D.D.; Marcondes, M.C.G. and Fox, H.S. (2004): Selective decrease in paracellular conductance of tight junctions: role of the first extracellular domain of claudin-5. *Molecular and Cellular Biology* 24, 8408-8417, doi: 10.1128/mcb.24.19.8408-8417.2004.
- 66 Colegio, O.R.; Van Itallie, C.M.; McCrea, H.J.; Rahner, C. and Anderson, J.M. (2002): Claudins create charge-selective channels in the paracellular pathway between epithelial cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 283, C142-C147, doi: 10.1152/ajpcell.00038.2002.
- 67 Veshnyakova, A.; Krug, S.M.; Mueller, S.L.; Piontek, J.; Protze, J.; Fromm, M. and Krause, G. in *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol.1257 Eds.: M. Fromm and J. D. Schulzke), 2012, p. 45-53.
- 68 Begley, D.J. (2003): Understanding and circumventing the blood-brain barrier. *Acta Paediatrica* 92, 83-91, doi: 10.1080/08035320310020904.
- 69 Cecchelli, R.; Berezowski, V.; Lundquist, S.; Culot, M.; Renftel, M.; Dehouck, M.P. and Fenart, L. (2007): Modelling of the blood-brain barrier in drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery* 6, 650-661, doi: 10.1038/nrd2368.
- 70 Abbott, N.J.; Patabendige, A.A.K.; Dolman, D.E.M.; Yusof, S.R. and Begley, D.J. (2010): Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease* 37, 13-25, doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
- 71 Risau, W. and Wolburg, H. (1990): Development of the blood-brain-barrier. *Trends in Neurosciences* 13, 174-178, doi: 10.1016/0166-2236(90)90043-a.

- 72 Wolburg, H. and Lippoldt, A. (2002): Tight junctions of the blood-brain barrier: Development, composition and regulation. *Vascular Pharmacology* 38, 323-337, doi: 10.1016/s1537-1891(02)00200-8.
- 73 Kimelberg, H.K. (2004): Water homeostasis in the brain: Basic concepts. *Neuroscience* 129, 851-860, doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.07.033.
- 74 Liebner, S.; Dijkhuizen, R.M.; Reiss, Y.; Plate, K.H.; Agalliu, D. and Constantin, G. (2018): Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathologica* 135, 311-336, doi: 10.1007/s00401-018-1815-1.
- 75 Mathiisen, T.M.; Lehre, K.P.; Danbolt, N.C. and Ottersen, O.P. (2010): The Perivascular Astroglial Sheath Provides a Complete Covering of the Brain Microvessels: An Electron Microscopic 3D Reconstruction. *Glia* 58, 1094-1103, doi: 10.1002/glia.20990.
- 76 Readnower, R.D.; Chavko, M.; Adeeb, S.; Conroy, M.D.; Pauly, J.R.; McCarron, R.M. and Sullivan, P.G. (2010): Increase in Blood-Brain Barrier Permeability, Oxidative Stress, and Activated Microglia in a Rat Model of Blast-Induced Traumatic Brain Injury. *Journal of Neuroscience Research* 88, 3530-3539, doi: 10.1002/jnr.22510.
- 77 Zhao, Y.N.; Wang, F.; Fan, Y.X.; Ping, G.F.; Yang, J.Y. and Wu, C.F. (2013): Activated microglia are implicated in cognitive deficits, neuronal death, and successful recovery following intermittent ethanol exposure. *Behavioural Brain Research* 236, 270-282, doi: 10.1016/j.bbr.2012.08.052.
- 78 Abbott, N.J.; Ronnback, L. and Hansson, E. (2006): Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience* 7, 41-53, doi: 10.1038/nrn1824.
- 79 Butt, A.M.; Jones, H.C. and Abbott, N.J. (1990): Electrical resistance across the blood-brain-barrier in anesthetized rats - a developmental-study. *Journal of Physiology-London* 429, 47-62, doi: 10.1113/jphysiol.1990.sp018243.
- 80 Lauschke, K.; Frederiksen, L. and Hall, V.J. (2017): Paving the Way Toward Complex Blood-Brain Barrier Models Using Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells and Development* 26, 857-874, doi: 10.1089/scd.2017.0003.
- 81 Villegas, J.C. and Broadwell, R.D. (1993): Transcytosis of protein through the mammalian cerebral epithelium and endothelium .2. Adsorptive transcytosis of WGA-HRP and the blood-brain and brain blood barriers. *Journal of Neurocytology* 22, 67-80, doi: 10.1007/bf01181571.
- 82 Mark, K.S. and Davis, T.P. (2002): Cerebral microvascular changes in permeability and tight junctions induced by hypoxia-reoxygenation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 282, H1485-H1494.
- 83 van der Goes, A.; Wouters, D.; van der Pol, S.M.A.; Huizinga, R.; Ronken, E.; Adamson, P.; Greenwood, J.; Dijkstra, C.D. and de Vries, H.E. (2001): Reactive oxygen species enhance the migration of monocytes across the blood-brain barrier in vitro. *Faseb Journal* 15, 1852-+, doi: 10.1096/fj.00-0881fje.
- 84 Lochhead, J.J.; Yang, J.Z.; Ronaldson, P.T. and Davis, T.P. (2020): Structure, Function, and Regulation of the Blood-Brain Barrier Tight Junction in Central Nervous System Disorders. *Frontiers in Physiology* 11, 17, doi: 10.3389/fphys.2020.00914.
- 85 Piontek, J.; Fritzsche, S.; Cording, J.; Richter, S.; Hartwig, J.; Walter, M.; Yu, D.; Turner, J.R.; Gehring, C.; Rahn, H.P.; Wolburg, H. and Blasig, I.E. (2011): Elucidating the principles of the molecular organization of heteropolymeric tight junction strands. *Cellular and Molecular Life Sciences* 68, 3903-3918.
- 86 Berndt, P.; Winkler, L.; Cording, J.; Breitzkreuz-Korff, O.; Rex, A.; Dithmer, S.; Rausch, V.; Blasig, R.; Richter, M.; Sporbert, A.; Wolburg, H.; Blasig, I.E. and Haseloff, R.F. (2019): Tight junction proteins at the blood-brain barrier: far more than claudin-5. *Cellular and Molecular Life Sciences* 76, 1987-2002, doi: 10.1007/s00018-019-03030-7.
- 87 Cording, J.; Berg, J.; Kading, N.; Bellmann, C.; Tscheik, C.; Westphal, J.K.; Milatz, S.; Gunzel, D.; Wolburg, H.; Piontek, J.; Huber, O. and Blasig, I.E. (2013): In tight junctions, claudins regulate the interactions between occludin, tricellulin and marvelD3, which, inversely, modulate claudin oligomerization. *Journal of Cell Science* 126, 554-564, doi: 10.1242/jcs.114306.

- 88 Milatz, S.; Piontek, J.; Schulzke, J.D.; Blasig, I.E.; Fromm, M. and Gunzel, D. (2015): Probing the cis-arrangement of prototype tight junction proteins claudin-1 and claudin-3. *Biochem J* 468, 449-458, doi: 10.1042/BJ20150148.
- 89 Breitzkreuz-Korff, O. (2018): Charakterisierung und Modulation von Claudinen zur Öffnung der Blut-Hirn-Schranke. Freie Universität Berlin, Germany, doi: 10.17169/refubium-8365.
- 90 Daugherty, B.L.; Ward, C.; Smith, T.; Ritzenthaler, J.D. and Koval, M. (2007): Regulation of heterotypic claudin compatibility. *Journal of Biological Chemistry* 282, 30005-30013, doi: 10.1074/jbc.M703547200.
- 91 Furuse, M.; Sasaki, H. and Tsukita, S. (1999): Manner of interaction of heterogeneous claudin species within and between tight junction strands. *Journal of Cell Biology* 147, 891-903.
- 92 Dabrowski, S.; Staat, C.; Zwanziger, D.; Sauer, R.S.; Bellmann, C.; Guenther, R.; Krause, E.; Haseloff, R.F.; Rittner, H. and Blasig, I.E. (2015): Redox-Sensitive Structure and Function of the First Extracellular Loop of the Cell-Cell Contact Protein Claudin-1: Lessons from Molecular Structure to Animals. *Antioxidants & Redox Signaling* 22, 1-14.
- 93 Tsukita, S.; Tanaka, H. and Tamura, A. (2019): The Claudins: From Tight Junctions to Biological Systems. *Trends in Biochemical Sciences* 44, 141-152, doi: 10.1016/j.tibs.2018.09.008.
- 94 Zhang, Y.N.; Yeh, S.; Appleton, B.A.; Held, H.A.; Kausalya, P.J.; Phua, D.C.Y.; Wong, W.L.; Lasky, L.A.; Wiesmann, C.; Hunziker, W. and Sidhu, S.S. (2006): Convergent and divergent ligand specificity among PDZ domains of the LAP and zonula occludens (ZO) families. *Journal of Biological Chemistry* 281, 22299-22311, doi: 10.1074/jbc.M602902200.
- 95 Itoh, M.; Furuse, M.; Morita, K.; Kubota, K.; Saitou, M. and Tsukita, S. (1999): Direct binding of three tight junction-associated MAGUKs, ZO-1, ZO-2 and ZO-3, with the COOH termini of claudins. *Journal of Cell Biology* 147, 1351-1363, doi: 10.1083/jcb.147.6.1351.
- 96 Ruffer, C. and Gerke, V. (2004): The C-terminal cytoplasmic tail of claudins 1 and 5 but not its PDZ-binding motif is required for apical localization at epithelial and endothelial tight junctions. *European Journal of Cell Biology* 83, 135-144, doi: 10.1078/0171-9335-00366.
- 97 Liu, J.; Weaver, J.; Jin, X.C.; Zhang, Y.; Xu, J.; Liu, K.J.; Li, W.P. and Liu, W.L. (2016): Nitric Oxide Interacts with Caveolin-1 to Facilitate Autophagy-Lysosome-Mediated Claudin-5 Degradation in Oxygen-Glucose Deprivation-Treated Endothelial Cells. *Molecular Neurobiology* 53, 5935-5947, doi: 10.1007/s12035-015-9504-8.
- 98 Tanaka, M.; Kamata, R. and Sakai, R. (2005): EphA2 phosphorylates the cytoplasmic tail of claudin-4 and mediates paracellular permeability. *Journal of Biological Chemistry* 280, 42375-42382.
- 99 Van Itallie, C.M.; Gambling, T.M.; Carson, J.L. and Anderson, J.M. (2005): Palmitoylation of claudins is required for efficient tight-junction localization. *Journal of Cell Science* 118, 1427-1436, doi: 10.1242/jcs.01735.
- 100 Morita, K.; Sasaki, H.; Furuse, M. and Tsukita, S. (1999): Endothelial claudin: Claudin-5/TMVCF constitutes tight junction strands in endothelial cells. *Journal of Cell Biology* 147, 185-194, doi: 10.1083/jcb.147.1.185.
- 101 Campbell, M.; Kiang, A.S.; Kenna, P.F.; Kerskens, C.; Blau, C.; O'Dwyer, L.; Tivnan, A.; Kelly, J.A.; Brankin, B.; Farrar, G.J. and Humphries, P. (2008): RNAi-mediated reversible opening of the blood-brain barrier. *Journal of Gene Medicine* 10, 930-947, doi: 10.1002/jgm.1211.
- 102 Amasheh, S.; Schmidt, T.; Mahn, M.; Florian, P.; Mankertz, J.; Tavalali, S.; Gitter, A.; Schulzke, J.D. and Fromm, M. (2005): Contribution of claudin-5 to barrier properties in tight junctions of epithelial cells. *Cell and Tissue Research* 321, 89-96, doi: 10.1007/s00441-005-1101-0.
- 103 Wolburg, H.; Noell, S.; Mack, A.; Wolburg-Buchholz, K. and Fallier-Becker, P. (2009): Brain endothelial cells and the glio-vascular complex. *Cell and Tissue Research* 335, 75-96, doi: 10.1007/s00441-008-0658-9.
- 104 Ramirez, S.H.; Fan, S.S.; Dykstra, H.; Rom, S.; Mercer, A.; Reichenbach, N.L.; Gofman, L. and Persidsky, Y. (2013): Inhibition of Glycogen Synthase Kinase 3 beta Promotes Tight Junction Stability in Brain Endothelial Cells by Half-Life Extension of Occludin and Claudin-5. *Plos One* 8, 15, doi: 10.1371/journal.pone.0055972.

- 105 Mandel, I.; Paperna, T.; Volkowich, A.; Merhav, M.; Glass-Marmor, L. and Miller, A. (2012): The Ubiquitin-Proteasome Pathway Regulates Claudin 5 Degradation. *Journal of Cellular Biochemistry* 113, 2415-2423, doi: 10.1002/jcb.24118.
- 106 Bocsik, A.; Walter, F.R.; Gyebrovski, A.; Fulop, L.; Blasig, I.; Dabrowski, S.; Otvos, F.; Toth, A.; Rakhely, G.; Veszeka, S.; Vastag, M.; Szabo-Revesz, P. and Deli, M.A. (2016): Reversible Opening of Intercellular Junctions of Intestinal Epithelial and Brain Endothelial Cells With Tight Junction Modulator Peptides. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105, 754-765, doi: 10.1016/j.xphs.2015.11.018.
- 107 Uchida, Y.; Sumiya, T.; Tachikawa, M.; Yamakawa, T.; Murata, S.; Yagi, Y.; Sato, K.; Stephan, A.; Ito, K.; Ohtsuki, S.; Couraud, P.O.; Suzuki, T. and Terasaki, T. (2019): Involvement of Claudin-11 in Disruption of Blood-Brain, -Spinal Cord, and -Arachnoid Barriers in Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol* 56, 2039-2056, doi: 10.1007/s12035-018-1207-5.
- 108 Cording, J.; Gunther, R.; Vigolo, E.; Tscheik, C.; Winkler, L.; Schlattner, I.; Lorenz, D.; Haseloff, R.F.; Schmidt-Ott, K.M.; Wolburg, H. and Blasig, I.E. (2015): Redox Regulation of Cell Contacts by Tricellulin and Occludin: Redox-Sensitive Cysteine Sites in Tricellulin Regulate Both Tri- and Bicellular Junctions in Tissue Barriers as Shown in Hypoxia and Ischemia. *Antioxidants & Redox Signaling* 23, 1035-1049, doi: 10.1089/ars.2014.6162.
- 109 Fanning, A.S.; Jameson, B.J.; Jesaitis, L.A. and Anderson, J.M. (1998): The tight junction protein ZO-1 establishes a link between the transmembrane protein occludin and the actin cytoskeleton. *Journal of Biological Chemistry* 273, 29745-29753.
- 110 Ohnishi, M.; Ochiai, H.; Matsuoka, K.; Akagi, M.; Nakayama, Y.; Shima, A.; Uda, A.; Matsuoka, H.; Kamishikiryo, J.; Michihara, A. and Inoue, A. (2017): Claudin Domain Containing 1 Contributing to Endothelial Cell Adhesion Decreases in Presence of Cerebellar Hemorrhage. *Journal of Neuroscience Research* 95, 2051-2058, doi: 10.1002/jnr.24040.
- 111 Wollscheid, B.; Bausch-Fluck, D.; Henderson, C.; O'Brien, R.; Bibel, M.; Schiess, R.; Aebersold, R. and Watts, J.D. (2009): Mass-spectrometric identification and relative quantification of N-linked cell surface glycoproteins (vol 27, pg 378, 2009). *Nature Biotechnology* 27, 864-864, doi: 10.1038/nbt0909-864a.
- 112 Berndt, P. (2017): Claudins and tight junction-associated MARVEL proteins at the blood-brain barrier – contribution to paracellular barrier formation. Freie Universität Berlin, Germany, doi: 10.17169/refubium-12348.
- 113 Moremen, K.W.; Tiemeyer, M. and Nairn, A.V. (2012): Vertebrate protein glycosylation: diversity, synthesis and function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 13, 448-462, doi: 10.1038/nrm3383.
- 114 Furuse, M.; Hata, M.; Furuse, K.; Yoshida, Y.; Haratake, A.; Sugitani, Y.; Noda, T.; Kubo, A. and Tsukita, S. (2002): Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *Journal of Cell Biology* 156, 1099-1111, doi: 10.1083/jcb.200110122.
- 115 Fletcher, N.F.; Wilson, G.K.; Murray, J.; Hu, K.; Lewis, A.; Reynolds, G.M.; Stamatakis, Z.; Meredith, L.W.; Rowe, I.A.; Luo, G.X.; Lopez-Ramirez, M.A.; Baumert, T.F.; Weksler, B.; Couraud, P.O.; Kim, K.S.; Romero, I.A.; Jopling, C.; Morgello, S.; Balfe, P. and McKeating, J.A. (2012): Hepatitis C Virus Infects the Endothelial Cells of the Blood-Brain Barrier. *Gastroenterology* 142, 634-643, doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.028.
- 116 Hartz, A.M.S.; Bauer, B.; Soldner, E.L.B.; Wolf, A.; Boy, S.; Backhaus, R.; Mihaljevic, I.; Bogdahn, U.; Klunemann, H.H.; Schuierer, G. and Schlachetzki, F. (2012): Amyloid-beta Contributes to Blood-Brain Barrier Leakage in Transgenic Human Amyloid Precursor Protein Mice and in Humans With Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke* 43, 514-523, doi: 10.1161/strokeaha.111.627562.
- 117 Kratzer, I.; Vasiljevic, A.; Rey, C.; Fevre-Montange, M.; Saunders, N.; Strazielle, N. and Ghersi-Egea, J.F. (2012): Complexity and developmental changes in the expression pattern of claudins at the blood-CSF barrier. *Histochemistry and Cell Biology* 138, 861-879, doi: 10.1007/s00418-012-1001-9.
- 118 Wolburg, H.; Wolburg-Buchholz, K.; Kraus, J.; Rascher-Eggstein, G.; Liebner, S.; Hamm, S.; Duffner, F.; Grote, E.H.; Risau, W. and Engelhardt, B. (2003): Localization of claudin-3 in tight junctions of

- the blood-brain barrier is selectively lost during experimental autoimmune encephalomyelitis and human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathologica* 105, 586-592, doi: 10.1007/s00401-003-0688-z.
- 119 Milatz, S.; Krug, S.M.; Rosenthal, R.; Gunzel, D.; Muller, D.; Schulzke, J.D.; Amasheh, S. and Fromm, M. (2010): Claudin-3 acts as a sealing component of the tight junction for ions of either charge and uncharged solutes. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes* 1798, 2048-2057, doi: 10.1016/j.bbamem.2010.07.014.
- 120 Bauer, H.C.; Krizbai, I.A.; Bauer, H. and Traweger, A. (2014): "You Shall Not Pass"-tight junctions of the blood brain barrier. *Frontiers in Neuroscience* 8, 21, doi: 10.3389/fnins.2014.00392.
- 121 Haseloff, R.F.; Dithmer, S.; Winkler, L.; Wolburg, H. and Blasig, I.E. (2015): Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood-brain barrier: Structural and functional aspects. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 38, 16-25.
- 122 Sladojevic, N.; Stamatovic, S.M.; Johnson, A.M.; Choi, J.; Hu, A.N.; Dithmer, S.; Blasig, I.E.; Keep, R.F. and Andjelkovic, A.V. (2019): Claudin-1-Dependent Destabilization of the Blood-Brain Barrier in Chronic Stroke. *Journal of Neuroscience* 39, 743-757, doi: 10.1523/jneurosci.1432-18.2018.
- 123 Wang, X.H.; Matsumoto, H.; Zhao, X.M.; Das, S.K. and Paria, B.C. (2004): Embryonic signals direct the formation of tight junctional permeability barrier in the decidualizing stroma during embryo implantation. *Journal of Cell Science* 117, 53-62, doi: 10.1242/jcs.00826.
- 124 Paganelli, M.; Stephenne, X.; Gilis, A.; Jacquemin, E.; Henrion-Caude, A.; Girard, M.; Gonzales, E.; Revencu, N.; Reding, R.; Wanty, C.; Smets, F. and Sokal, E.M. (2011): Neonatal Ichthyosis and Sclerosing Cholangitis Syndrome: Extremely Variable Liver Disease Severity From Claudin-1 Deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 53, 350-354, doi: 10.1097/MPG.0b013e3182169433.
- 125 Pfeiffer, F.; Schafer, J.; Lyck, R.; Makrides, V.; Brunner, S.; Schaeren-Wiemers, N.; Deutsch, U. and Engelhardt, B. (2011): Claudin-1 induced sealing of blood-brain barrier tight junctions ameliorates chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Acta Neuropathologica* 122, 601-614, doi: 10.1007/s00401-011-0883-2.
- 126 Staat, C.; Coisne, C.; Dabrowski, S.; Stamatovic, S.M.; Andjelkovic, A.V.; Wolburg, H.; Engelhardt, B. and Blasig, I.E. (2015): Mode of action of claudin peptidomimetics in the transient opening of cellular tight junction barriers. *Biomaterials* 54, 9-20, doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.007.
- 127 Winkler, L.; Blasig, R.; Breitzkreuz-Korff, O.; Berndt, P.; Dithmer, S.; Helms, H.C.; Puchkov, D.; Devraj, K.; Kaya, M.; Qin, Z.; Liebner, S.; Wolburg, H.; Andjelkovic, A.V.; Rex, A.; Blasig, I.E. and Haseloff, R.F. (2020): Tight junctions in the blood-brain barrier promote edema formation and infarct size in stroke - Ambivalent effects of sealing proteins. *J Cereb Blood Flow Metab*, doi: 10.1177/0271678X20904687.
- 128 Dithmer, S.; Staat, C.; Muller, C.; Ku, M.C.; Pohlmann, A.; Niendorf, T.; Gehne, N.; Fallier-Becker, P.; Kittel, A.; Walter, F.R.; Veszelka, S.; Deli, M.A.; Blasig, R.; Haseloff, R.F.; Blasig, I.E. and Winkler, L. (2017): Claudin peptidomimetics modulate tissue barriers for enhanced drug delivery. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1397, 169-184, doi: 10.1111/nyas.13359.
- 129 Furuse, M.; Hirase, T.; Itoh, M.; Nagafuchi, A.; Yonemura, S.; Tsukita, S. and Tsukita, S. (1993): Occludin - a novel integral membrane-protein localizing at tight junctions. *Journal of Cell Biology* 123, 1777-1788, doi: 10.1083/jcb.123.6.1777.
- 130 Wong, V. (1997): Phosphorylation of occludin correlates with occludin localization and function at the tight junction. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 273, C1859-C1867.
- 131 Ikenouchi, J.; Furuse, M.; Furuse, K.; Sasaki, H.; Tsukita, S. and Tsukita, S. (2005): Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *Journal of Cell Biology* 171, 939-945, doi: 10.1083/jcb.200510043.
- 132 Bellmann, C.; Schreivogel, S.; Gunther, R.; Dabrowski, S.; Schumann, M.; Wolburg, H. and Blasig, I.E. (2014): Highly Conserved Cysteines Are Involved in the Oligomerization of Occludin-Redox Dependency of the Second Extracellular Loop. *Antioxidants & Redox Signaling* 20, 855-867, doi: 10.1089/ars.2013.5288.

- 133 Blasig, I.E.; Bellmann, C.; Cording, J.; del Vecchio, G.; Zwanziger, D.; Huber, O. and Haseloff, R.F. (2011): Occludin Protein Family: Oxidative Stress and Reducing Conditions. *Antioxidants & Redox Signaling* 15, 1195-1219, doi: 10.1089/ars.2010.3542.
- 134 Balda, M.S.; Whitney, J.A.; Flores, C.; Gonzalez, S.; Cereijido, M. and Matter, K. (1996): Functional dissociation of paracellular permeability and transepithelial electrical resistance and disruption of the apical-basolateral intramembrane diffusion barrier by expression of a mutant tight junction membrane protein. *Journal of Cell Biology* 134, 1031-1049, doi: 10.1083/jcb.134.4.1031.
- 135 Hirase, T.; Staddon, J.M.; Saitou, M.; AndoAkatsuka, Y.; Itoh, M.; Furuse, M.; Fujimoto, K.; Tsukita, S. and Rubin, L.L. (1997): Occludin as a possible determinant of tight junction permeability in endothelial cells. *Journal of Cell Science* 110, 1603-1613.
- 136 Saitou, M.; Fujimoto, K.; Doi, Y.; Itoh, M.; Fujimoto, T.; Furuse, M.; Takano, H.; Noda, T. and Tsukita, S. (1998): Occludin-deficient embryonic stem cells can differentiate into polarized epithelial cells bearing tight junctions. *Journal of Cell Biology* 141, 397-408, doi: 10.1083/jcb.141.2.397.
- 137 Schulzke, J.D.; Gitter, A.H.; Mankertz, J.; Spiegel, S.; Seidler, U.; Amasheh, S.; Saitou, M.; Tsukita, S. and Fromm, M. (2005): Epithelial transport and barrier function in occludin-deficient mice. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes* 1669, 34-42, doi: 10.1016/j.bbmem.2005.01.008.
- 138 Li, D.X. and Mrsny, R.J. (2000): Oncogenic Raf-1 disrupts epithelial tight junctions via downregulation of occludin. *Journal of Cell Biology* 148, 791-800, doi: 10.1083/jcb.148.4.791.
- 139 Saitou, M.; Furuse, M.; Sasaki, H.; Schulzke, J.D.; Fromm, M.; Takano, H.; Noda, T. and Tsukita, S. (2000): Complex phenotype of mice lacking occludin, a component of tight junction strands. *Molecular Biology of the Cell* 11, 4131-4142, doi: 10.1091/mbc.11.12.4131.
- 140 Tash, B.R.; Bewley, M.C.; Russo, M.; Keil, J.M.; Griffin, K.A.; Sundstrom, J.M.; Antonetti, D.A.; Tian, F. and Flanagan, J.M. (2012): The occludin and ZO-1 complex, defined by small angle X-ray scattering and NMR, has implications for modulating tight junction permeability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, 10855-10860, doi: 10.1073/pnas.1121390109.
- 141 Mariano, C.; Palmela, I.; Pereira, P.; Fernandes, A.; Falcao, A.S.; Cardoso, F.L.; Vaz, A.R.; Campos, A.R.; Goncalves-Ferreira, A.; Kim, K.S.; Brites, D. and Brito, M.A. (2013): Tricellulin expression in brain endothelial and neural cells. *Cell and Tissue Research* 351, 397-407, doi: 10.1007/s00441-012-1529-y.
- 142 Iwamoto, N.; Higashi, T. and Furuse, M. (2014): Localization of Angulin-1/LSR and Tricellulin at Tricellular Contacts of Brain and Retinal Endothelial Cells in vivo. *Cell Structure and Function* 39, 1-8.
- 143 Krug, S.M.; Amasheh, S.; Richter, J.F.; Milatz, S.; Gunzel, D.; Westphal, J.K.; Huber, O.; Schulzke, J.D. and Fromm, M. (2009): Tricellulin Forms a Barrier to Macromolecules in Tricellular Tight Junctions without Affecting Ion Permeability. *Molecular Biology of the Cell* 20, 3713-3724, doi: 10.1091/mbc.E09-01-0080.
- 144 Kojima, T.; Ninomiya, T.; Konno, T.; Kohno, T.; Taniguchi, M. and Sawada, N. (2013): Expression of tricellulin in epithelial cells and non-epithelial cells. *Histology and Histopathology* 28, 1383-1392.
- 145 Yeung, D.; Manias, J.L.; Stewart, D.J. and Nag, S. (2008): Decreased junctional adhesion molecule-A expression during blood-brain barrier breakdown. *Acta Neuropathologica* 115, 635-642, doi: 10.1007/s00401-008-0364-4.
- 146 Aurrand-Lions, M.; Johnson-Leger, C.; Wong, C.; Du Pasquier, L. and Imhof, B.A. (2001): Heterogeneity of endothelial junctions is reflected by differential expression and specific subcellular localization of the three JAM family members. *Blood* 98, 3699-3707, doi: 10.1182/blood.V98.13.3699.
- 147 Jia, W.; Martin, T.A.; Zhang, G.B. and Jiang, W.G. (2013): Junctional Adhesion Molecules in Cerebral Endothelial Tight Junction and Brain Metastasis. *Anticancer Research* 33, 2353-2359.
- 148 Kummer, D. and Ebnet, K. (2018): Junctional Adhesion Molecules (JAMs): The JAM-Integrin Connection. *Cells* 7, 12, doi: 10.3390/cells7040025.

- 149 Severson, E.A.; Jiang, L.; Ivanov, A.I.; Mandell, K.J.; Nusrat, A. and Parkos, C.A. (2008): Cis-dimerization mediates function of junctional adhesion molecule A. *Molecular Biology of the Cell* 19, 1862-1872, doi: 10.1091/mbc.E07-09-0869.
- 150 Itoh, M.; Sasaki, H.; Furuse, M.; Ozaki, H.; Kita, T. and Tsukita, S. (2001): Junctional adhesion molecule (JAM) binds to PAR-3: a possible mechanism for the recruitment of PAR-3 to tight junctions. *Journal of Cell Biology* 154, 491-497, doi: 10.1083/jcb.200103047.
- 151 Bazzoni, G.; Martinez-Estrada, O.M.; Mueller, F.; Nelboeck, P.; Schmid, G.; Bartfai, T.; Dejana, E. and Brockhaus, M. (2000): Homophilic interaction of junctional adhesion molecule. *J Biol Chem* 275, 30970-30976, doi: 10.1074/jbc.M003946200.
- 152 Lamagna, C.; Meda, P.; Mandicourt, G.; Brown, J.; Gilbert, R.J.C.; Jones, E.Y.; Kiefer, F.; Ruga, P.; Imhof, B.A. and Aurrand-Lions, M. (2005): Dual interaction of JAM-C with JAM-B and alpha(M)beta(2) integrin: Function in junctional complexes and leukocyte adhesion. *Molecular Biology of the Cell* 16, 4992-5003, doi: 10.1091/mbc.E05-04-0310.
- 153 Naik, M.U. and Naik, U.P. (2006): Junctional adhesion molecule-A-induced endothelial cell migration on vitronectin is integrin alpha(v)beta(3) specific. *Journal of Cell Science* 119, 490-499, doi: 10.1242/jcs.02771.
- 154 Ostermann, G.; Weber, K.S.C.; Zerneck, A.; Schroder, A. and Weber, C. (2002): JAM-1 is a ligand of the beta(2) integrin LFA-1 involved in transendothelial migration of leukocytes. *Nature Immunology* 3, 151-158, doi: 10.1038/ni755.
- 155 Santoso, S.; Sachs, U.J.H.; Kroll, H.; Linder, M.; Ruf, A.; Preissner, K.T. and Chavakis, T. (2002): The junctional adhesion molecule 3 (JAM-3) on human platelets is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1. *Journal of Experimental Medicine* 196, 679-691, doi: 10.1084/jem.20020267.
- 156 Tornavaca, O.; Chia, M.; Dufton, N.; Almagro, L.O.; Conway, D.E.; Randi, A.M.; Schwartz, M.A.; Matter, K. and Balda, M.S. (2015): ZO-1 controls endothelial adherens junctions, cell-cell tension, angiogenesis, and barrier formation. *Journal of Cell Biology* 208, 821-838, doi: 10.1083/jcb.201404140.
- 157 Bazzoni, G. (2003): The JAM family of junctional adhesion molecules. *Current Opinion in Cell Biology* 15, 525-530, doi: 10.1016/s0955-0674(03)00104-2.
- 158 Ebnert, K. (2017): Junctional adhesion molecules (JAMs): cell adhesion receptors with pleiotropic functions in cell physiology and development. *Physiological Reviews* 97, 1529-1554, doi: 10.1152/physrev.00004.2017.
- 159 Kakogiannos, N.; Ferrari, L.; Giampietro, C.; Scalise, A.A.; Maderna, C.; Rava, M.; Taddei, A.; Lampugnani, M.G.; Pisati, F.; Malinverno, M.; Martini, E.; Costa, I.; Lupia, M.; Cavallaro, U.; Beznoussenko, G.V.; Mironov, A.A.; Fernandes, B.; Rudini, N.; Dejana, E. and Giannotta, M. (2020): JAM-A Acts via C/EBP-alpha to Promote Claudin-5 Expression and Enhance Endothelial Barrier Function. *Circulation Research* 127, 1056-1073, doi: 10.1161/circresaha.120.316742.
- 160 Ishida, T.; Kundu, R.K.; Yang, E.; Hirata, K.; Ho, Y.D. and Quertermous, T. (2003): Targeted disruption of endothelial cell-selective adhesion molecule inhibits angiogenic processes in vitro and in vivo. *Journal of Biological Chemistry* 278, 34598-34604, doi: 10.1074/jbc.M304890200.
- 161 Wegmann, F.; Petri, B.; Khandoga, A.G.; Moser, C.; Khandoga, A.; Volkery, S.; Li, H.; Nasdala, I.; Brandau, O.; Fassler, R.; Butz, S.; Krombach, F. and Vestweber, D. (2006): ESAM supports neutrophil extravasation, activation of Rho, and VEGF-induced vascular permeability. *Journal of Experimental Medicine* 203, 1671-1677, doi: 10.1084/jem.20060565.
- 162 Duong, C.N.; Nottebaum, A.F.; Butz, S.; Volkery, S.; Zeuschner, D.; Stehling, M. and Vestweber, D. (2020): Interference With ESAM (Endothelial Cell-Selective Adhesion Molecule) Plus Vascular Endothelial-Cadherin Causes Immediate Lethality and Lung-Specific Blood Coagulation. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 40, 378-393, doi: 10.1161/atvbaha.119.313545.
- 163 Stevenson, B.R.; Siliciano, J.D.; Mooseker, M.S. and Goodenough, D.A. (1986): Identification of ZO-1 - a high-molecular-weight polypeptide associated with the tight junction (Zonula occludens) in a variety of epithelia. *Journal of Cell Biology* 103, 755-766, doi: 10.1083/jcb.103.3.755.
- 164 Anderson, J.M.; Stevenson, B.R.; Jesaitis, L.A.; Goodenough, D.A. and Mooseker, M.S. (1988): Characterization of ZO-1, a Protein-Component of the Tight Junction from Mouse Liver and

- Madin-Darby Canine Kidney Cells. *Journal of Cell Biology* 106, 1141-1149, doi: 10.1083/jcb.106.4.1141.
- 165 Jesaitis, L.A. and Goodenough, D.A. (1994): Molecular characterization and tissue distribution of ZO-2, a tight junction protein homologous to ZO-1 and the drosophila disks-large tumor-suppressor protein. *Journal of Cell Biology* 124, 949-961, doi: 10.1083/jcb.124.6.949.
- 166 Haskins, J.; Gu, L.J.; Wittchen, E.S.; Hibbard, J. and Stevenson, B.R. (1998): ZO-3, a novel member of the MAGUK protein family found at the tight junction, interacts with ZO-1 and occludin. *Journal of Cell Biology* 141, 199-208, doi: 10.1083/jcb.141.1.199.
- 167 Ikenouchi, J.; Umeda, K.; Tsukita, S.; Furuse, M. and Tsukita, S. (2007): Requirement of ZO-1 for the formation of belt-like adherens junctions during epithelial cell polarization. *Journal of Cell Biology* 176, 779-786, doi: 10.1083/jcb.200612080.
- 168 Giepmans, B.N.G. and Moolenaar, W.H. (1998): The gap junction protein connexin43 interacts with the second PDZ domain of the zona occludens-1 protein. *Current Biology* 8, 931-934, doi: 10.1016/s0960-9822(07)00375-2.
- 169 Fanning, A.S. and Anderson, J.M. in *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol.1165 Eds.: M. Fromm and J. D. Schulzke), 2009, p. 113-120.
- 170 Wu, J.W.; Yang, Y.S.; Zhang, J.H.; Ji, P.; Du, W.J.; Jiang, P.; Xie, D.H.; Huang, H.D.; Wu, M.; Zhang, G.Z.; Wu, J.H. and Shi, Y.Y. (2007): Domain-swapped dimerization of the second PDZ domain of ZO2 may provide a structural basis for the polymerization of claudins. *Journal of Biological Chemistry* 282, 35988-35999, doi: 10.1074/jbc.M703826200.
- 171 Fanning, A.S.; Lye, M.F.; Anderson, J.M. and Lavie, A. (2007): Domain swapping within PDZ2 is responsible for dimerization of ZO proteins. *J Biol Chem* 282, 37710-37716, doi: 10.1074/jbc.M707255200.
- 172 Muller, S.L.; Portwich, M.; Schmidt, A.; Utepbergenov, D.I.; Huber, O.; Blasig, I.E. and Krause, G. (2005): The tight junction protein occludin and the adherens junction protein alpha-catenin share a common interaction mechanism with ZO-1. *Journal of Biological Chemistry* 280, 3747-3756.
- 173 Fanning, A.S.; Ma, T.Y. and Anderson, J.M. (2002): Isolation and functional characterization of the actin-binding region in the tight junction protein ZO-1. *Faseb Journal* 16, 1835-+, doi: 10.1096/fj.02-0121fje.
- 174 Umeda, K.; Ikenouchi, J.; Katahira-Tayama, S.; Furuse, K.; Sasaki, H.; Nakayama, M.; Matsui, T.; Tsukita, S.; Furuse, M. and Tsukita, S. (2006): ZO-1 and ZO-2 independently determine where claudins are polymerized in tight-junction strand formation. *Cell* 126, 741-754, doi: 10.1016/j.cell.2006.06.043.
- 175 Fanning, A.S.; Van Itallie, C.M. and Anderson, J.M. (2012): Zonula occludens-1 and-2 regulate apical cell structure and the zonula adherens cytoskeleton in polarized epithelia. *Molecular Biology of the Cell* 23, 577-590, doi: 10.1091/mbc.E11-09-0791.
- 176 Gottardi, C.J.; Arpin, M.; Fanning, A.S. and Louvard, D. (1996): The junction-associated protein, zonula occludens-1, localizes to the nucleus before the maturation and during the remodeling of cell-cell contacts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 10779-10784, doi: 10.1073/pnas.93.20.10779.
- 177 Traweger, A.; Fuchs, R.; Krizbai, I.A.; Weiger, T.M.; Bauer, H.C. and Bauer, H. (2003): The tight junction protein ZO-2 localizes to the nucleus and interacts with the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein scaffold attachment factor-B. *Journal of Biological Chemistry* 278, 2692-2700, doi: 10.1074/jbc.M206821200.
- 178 Huxham, J.; Tabaries, S. and Siegel, P.M. (2020): Afadin (AF6) in cancer progression: A multidomain scaffold protein with complex and contradictory roles. *Bioessays*, 17, doi: 10.1002/bies.202000221.
- 179 Vasileva, E.; Sluysmans, S.; Bochaton-Piallat, M.L. and Citi, S. (2017): Cell-specific diversity in the expression and organization of cytoplasmic plaque proteins of apical junctions. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1405, 160-176, doi: 10.1111/nyas.13391.
- 180 Zhai, X.; Li, Y.L.; Liang, P.; Li, L.S.; Zhou, Y.D.; Zhang, W.D.; Wang, D.F. and Wei, G.H. (2018): PI3K/AKT/Afadin signaling pathway contributes to pathological vascularization in glioblastomas. *Oncology Letters* 15, 1893-1899, doi: 10.3892/ol.2017.7461.

- 181 Coureuil, M.; Mikaty, G.; Miller, F.; Lecuyer, H.; Bernard, C.; Bourdoulous, S.; Dumenil, G.; Mege, R.M.; Weksler, B.B.; Romero, I.A.; Couraud, P.O. and Nassif, X. (2009): Meningococcal Type IV Pili Recruit the Polarity Complex to Cross the Brain Endothelium. *Science* 325, 83-87, doi: 10.1126/science.1173196.
- 182 Worzfeld, T. and Schwaninger, M. (2016): Apicobasal polarity of brain endothelial cells. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 36, 340-362, doi: 10.1177/0271678x15608644.
- 183 Cho, C.; Wang, Y.; Smallwood, P.M.; Williams, J. and Nathans, J. (2019): Dlg1 activates beta-catenin signaling to regulate retinal angiogenesis and the blood-retina and blood-brain barriers. *Elife* 8, doi: 10.7554/eLife.45542.
- 184 Sewduth, R.N.; Kovacic, H.; Jaspard-Vinassa, B.; Jecko, V.; Wavasseur, T.; Fritsch, N.; Pernot, M.; Jeaningros, S.; Roux, E.; Dufourcq, P.; Couffinhal, T. and Duplaa, C. (2017): PDZRN3 destabilizes endothelial cell-cell junctions through a PKC zeta-containing polarity complex to increase vascular permeability. *Science Signaling* 10, doi: 10.1126/scisignal.aag3209.
- 185 Chrifi, I.; Hermkens, D.; Brandt, M.M.; van Dijk, C.G.M.; Burgisser, P.E.; Haasdijk, R.; Pei, J.Y.; van de Kamp, E.H.M.; Zhu, C.B.; Blonden, L.; Kros, J.M.; Duncker, D.J.; Duckers, H.J. and Cheng, C. (2017): Cgnl1, an endothelial junction complex protein, regulates GTPase mediated angiogenesis. *Cardiovascular Research* 113, 1776-1788, doi: 10.1093/cvr/cvx175.
- 186 Mikitsh, J.L. and Chacko, A.M. (2014): Pathways for small molecule delivery to the central nervous system across the blood-brain barrier. *Perspect Medicin Chem* 6, 11-24, doi: 10.4137/PMC.S13384.
- 187 Pulgar, V.M. (2019): Transcytosis to Cross the Blood Brain Barrier, New Advancements and Challenges. *Frontiers in Neuroscience* 12, 9, doi: 10.3389/fnins.2018.01019.
- 188 Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W. and Feeney, P.J. (1997): Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 23, 3-25, doi: 10.1016/s0169-409x(96)00423-1.
- 189 Tsuji, A. (2005): Small molecular drug transfer across the blood-brain barrier via carrier-mediated transport systems. *NeuroRx* 2, 54-62, doi: 10.1602/neurorx.2.1.54.
- 190 Nalecz, K.A. (2017): Solute Carriers in the Blood-Brain Barrier: Safety in Abundance. *Neurochemical Research* 42, 795-809, doi: 10.1007/s11064-016-2030-x.
- 191 Morris, M.E.; Rodriguez-Cruz, V. and Felmler, M.A. (2017): SLC and ABC Transporters: Expression, Localization, and Species Differences at the Blood-Brain and the Blood-Cerebrospinal Fluid Barriers. *Aaps Journal* 19, 1317-1331, doi: 10.1208/s12248-017-0110-8.
- 192 Gao, P.; Stieger, B.; Noe, B.; Fritschy, J.M. and Meier, P.J. (1999): Localization of the organic anion transporting polypeptide 2 (Oatp2) in capillary endothelium and choroid plexus epithelium of rat brain. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 47, 1255-1263, doi: 10.1177/002215549904701005.
- 193 Thompson, B.J.; Sanchez-Covarrubias, L.; Slosky, L.M.; Zhang, Y.F.; Laracuenta, M.L. and Ronaldson, P.T. (2014): Hypoxia/reoxygenation stress signals an increase in organic anion transporting polypeptide 1a4 (Oatp1a4) at the blood-brain barrier: relevance to CNS drug delivery. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 34, 699-707, doi: 10.1038/jcbfm.2014.4.
- 194 Hagenbuch, B. and Meier, P.J. (2003): The superfamily of organic anion transporting polypeptides. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes* 1609, 1-18, doi: 10.1016/s0005-2736(02)00633-8.
- 195 Hladky, S.B. and Barrand, M.A. (2016): Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids Barriers CNS* 13, 19, doi: 10.1186/s12987-016-0040-3.
- 196 Bjorbaek, C.; Elmquist, J.K.; Michl, P.; Ahima, R.S.; van Bueren, A.; McCall, A.L. and Flier, J.S. (1998): Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology* 139, 3485-3491, doi: 10.1210/en.139.8.3485.
- 197 Gruzdeva, O.; Borodkina, D.; Uchasova, E.; Dyleva, Y. and Barbarash, O. (2019): Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity-Targets and Therapy* 12, 191-198, doi: 10.2147/dms.o.s182406.

- 198 Zhang, Y. and Pardridge, W.M. (2001): Rapid transferrin efflux from brain to blood across the blood-brain barrier. *Journal of Neurochemistry* 76, 1597-1600, doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00222.x.
- 199 Prasad, S.; Sajja, R.K.; Naik, P. and Cucullo, L. (2014): Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview. *J Pharmacovigil* 2, 125, doi: 10.4172/2329-6887.1000125.
- 200 Zhao, Y.H.; Li, D.D.; Zhao, J.J.; Song, J.N. and Zhao, Y.L. (2016): The role of the low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) in regulating blood-brain barrier integrity. *Reviews in the Neurosciences* 27, 623-634, doi: 10.1515/revneuro-2015-0069.
- 201 Moura, R.P.; Martins, C.; Pinto, S.; Sousa, F. and Sarmento, B. (2019): Blood-brain barrier receptors and transporters: an insight on their function and how to exploit them through nanotechnology. *Expert Opinion on Drug Delivery* 16, 271-285, doi: 10.1080/17425247.2019.1583205.
- 202 Wang, Q.; Yang, H.; Miller, D.W. and Elmquist, W.F. (1995): Effect of the P-Glycoprotein Inhibitor, Cyclosporine-A, on the Distribution of Rhodamine-123 to the Brain - An in-vivo Microdialysis Study in Freely Moving Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 211, 719-726, doi: 10.1006/bbrc.1995.1872.
- 203 Loscher, W. and Potschka, H. (2005): Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Progress in Neurobiology* 76, 22-76.
- 204 Loscher, W. and Potschka, H. (2005): Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nature Reviews Neuroscience* 6, 591-602, doi: 10.1038/nrn1728.
- 205 Feldmann, M. and Koeppe, M. (2016): ABC Transporters and Drug Resistance in Patients with Epilepsy. *Current Pharmaceutical Design* 22, 5793-5807, doi: 10.2174/1381612822666160810150416.
- 206 Ohnishi, T.; Tamai, I.; Sakanaka, K.; Sakata, A.; Yamashima, T.; Yamashita, J. and Tsuji, A. (1995): In vivo and in vitro evidence for ATP dependency of P-glycoprotein-mediated efflux of doxorubicin at the blood-brain barrier. *Biochemical Pharmacology* 49, 1541-1544, doi: 10.1016/0006-2952(95)00082-b.
- 207 Sparreboom, A.; vanAsperen, J.; Mayer, U.; Schinkel, A.H.; Smit, J.W.; Meijer, D.K.F.; Borst, P.; Nooijen, W.J.; Beijnen, J.H. and vanTellingen, O. (1997): Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94, 2031-2035, doi: 10.1073/pnas.94.5.2031.
- 208 Wang, Z.; Chen, Y.Y.; Liang, H.; Bender, A.; Glen, R.C. and Yan, A.X. (2011): P-glycoprotein Substrate Models Using Support Vector Machines Based on a Comprehensive Data set. *Journal of Chemical Information and Modeling* 51, 1447-1456, doi: 10.1021/ci2001583.
- 209 Hoosain, F.G.; Choonara, Y.E.; Tomar, L.K.; Kumar, P.; Tyagi, C.; du Toit, L.C. and Pillay, V. (2015): Bypassing P-Glycoprotein Drug Efflux Mechanisms: Possible Applications in Pharmacoresistant Schizophrenia Therapy. *Biomed Research International* 2015, doi: 10.1155/2015/484963.
- 210 Cen, J.; Liu, L.; Li, M.S.; He, L.; Wang, L.J.; Liu, Y.Q.; Liu, M. and Ji, B.S. (2013): Alteration in P-glycoprotein at the bloodbrain barrier in the early period of MCAO in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 65, 665-672, doi: 10.1111/jphp.12033.
- 211 Tsuji, A. (1998): P-glycoprotein-mediated efflux transport of anticancer drugs at the blood-brain barrier. *Therapeutic Drug Monitoring* 20, 588-590, doi: 10.1097/00007691-199810000-00024.
- 212 El-Bacha, R.S. and Minn, A. (1999): Drug metabolizing enzymes in cerebrovascular endothelial cells afford a metabolic protection to the brain. *Cellular and Molecular Biology* 45, 15-23.
- 213 Rosenberg, G.A. (2012): Neurological diseases in relation to the blood-brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32, 1139-1151, doi: 10.1038/jcbfm.2011.197.
- 214 Michinaga, S. and Koyama, Y. (2015): Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs. *International Journal of Molecular Sciences* 16, 9949-9975, doi: 10.3390/ijms16059949.
- 215 Weiss, N.; Miller, F.; Cazaubon, S. and Couraud, P.O. (2009): The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes* 1788, 842-857, doi: 10.1016/j.bbmem.2008.10.022.

- 216 Jiao, H.X.; Wang, Z.H.; Liu, Y.H.; Wang, P. and Xue, Y.X. (2011): Specific Role of Tight Junction Proteins Claudin-5, Occludin, and ZO-1 of the Blood-Brain Barrier in a Focal Cerebral Ischemic Insult. *Journal of Molecular Neuroscience* 44, 130-139, doi: 10.1007/s12031-011-9496-4.
- 217 Sandoval, K.E. and Witt, K.A. (2008): Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. *Neurobiology of Disease* 32, 200-219, doi: 10.1016/j.nbd.2008.08.005.
- 218 Li, C.; Jiang, Z.; Lu, W.; Arrick, D.; McCarter, K. and Sun, H. (2016): Effect of obesity on early blood-brain barrier disruption following transient focal cerebral ischemia. *Obesity Science & Practice* 2, 58-68, doi: 10.1002/osp4.30.
- 219 Venkat, P.; Chopp, M. and Chen, J. (2017): Blood-Brain Barrier Disruption, Vascular Impairment, and Ischemia/Reperfusion Damage in Diabetic Stroke. *Journal of the American Heart Association* 6, doi: 10.1161/jaha.117.005819.
- 220 Arba, F.; Leigh, R.; Inzitari, D.; Warach, S.J.; Luby, M.; Lees, K.R. and Collaboration, S.V.I. (2017): Blood-brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke. *Neurology* 89, 2143-2150, doi: 10.1212/wnl.0000000000004677.
- 221 On, N.H.; Mitchell, R.; Savant, S.D.; Bachmeier, C.J.; Hatch, G.M. and Miller, D.W. (2013): Examination of blood-brain barrier (BBB) integrity in a mouse brain tumor model. *Journal of Neuro-Oncology* 111, 133-143, doi: 10.1007/s11060-012-1006-1.
- 222 Liebner, S.; Fischmann, A.; Rascher, G.; Duffner, F.; Grote, E.H.; Kalbacher, H. and Wolburg, H. (2000): Claudin-1 and claudin-5 expression and tight junction morphology are altered in blood vessels of human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathologica* 100, 323-331, doi: 10.1007/s004010000180.
- 223 Ishihara, H.; Kubota, H.; Lindberg, R.L.P.; Leppert, D.; Gloor, S.M.; Errede, M.; Virgintino, D.; Fontana, A.; Yonekawa, Y. and Frei, K. (2008): Endothelial cell barrier impairment induced by glioblastomas and transforming growth factor beta(2) involves matrix metalloproteinases and tight junction proteins. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 67, 435-448, doi: 10.1097/NEN.0b013e31816fd622.
- 224 Schouten, L.J.; Rutten, J.; Huvneers, H.A.M. and Twijnstra, A. (2002): Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 94, 2698-2705, doi: 10.1002/cncr.10541.
- 225 Patchell, R.A. (2003): The management of brain metastases. *Cancer Treatment Reviews* 29, 533-540, doi: 10.1016/s0305-7372(03)00105-1.
- 226 Ferlay, J.; Parkin, D.M. and Steliarova-Foucher, E. (2010): Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal of Cancer* 46, 765-781, doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.014.
- 227 Nayak, L.; Lee, E.Q. and Wen, P.Y. (2012): Epidemiology of Brain Metastases. *Current Oncology Reports* 14, 48-54, doi: 10.1007/s11912-011-0203-y.
- 228 Wen, L.J.; Tan, Y.A.; Dai, S.H.; Zhu, Y.; Meng, T.T.; Yang, X.Q.; Liu, Y.P.; Liu, X.; Yuan, H. and Hu, F.Q. (2017): VEGF-mediated tight junctions pathological fenestration enhances doxorubicin-loaded glycolipid-like nanoparticles traversing BBB for glioblastoma-targeting therapy. *Drug Delivery* 24, 1843-1855, doi: 10.1080/10717544.2017.1386731.
- 229 Argaw, A.T.; Asp, L.; Zhang, J.Y.; Navrazhina, K.; Pham, T.; Mariani, J.N.; Mahase, S.; Dutta, D.J.; Seto, J.; Kramer, E.G.; Ferrara, N.; Sofroniew, M.V. and John, G.R. (2012): Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *Journal of Clinical Investigation* 122, 2454-2468, doi: 10.1172/jci60842.
- 230 Siddiqui, M.R.; Mayanil, C.S.; Kim, K.S. and Tomita, T. (2015): Angiopoietin-1 Regulates Brain Endothelial Permeability through PTPN-2 Mediated Tyrosine Dephosphorylation of Occludin. *Plos One* 10, 13, doi: 10.1371/journal.pone.0130857.
- 231 Yanagida, K.; Liu, C.H.; Faraco, G.; Galvani, S.; Smith, H.K.; Burg, N.; Anrather, J.; Sanchez, T.; Iadecola, C. and Hla, T. (2017): Size-selective opening of the blood-brain barrier by targeting endothelial sphingosine 1-phosphate receptor 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114, 4531-4536, doi: 10.1073/pnas.1618659114.

- 232 Biron, K.E.; Dickstein, D.L.; Gopaul, R. and Jefferies, W.A. (2011): Amyloid Triggers Extensive Cerebral Angiogenesis Causing Blood Brain Barrier Permeability and Hypervascularity in Alzheimer's Disease. *Plos One* 6, doi: 10.1371/journal.pone.0023789.
- 233 Costea, L.; Meszaros, A.; Bauer, H.; Bauer, H.C.; Traweger, A.; Wilhelm, I.; Farkas, A.E. and Krizbai, I.A. (2019): The Blood-Brain Barrier and Its Intercellular Junctions in Age-Related Brain Disorders. *International Journal of Molecular Sciences* 20, 28, doi: 10.3390/ijms20215472.
- 234 Pardridge, W.M. (2005): The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx* 2, 3-14, doi: 10.1602/neurorx.2.1.3.
- 235 Heimans, J.J.; Vermorken, J.B.; Wolbers, J.G.; Eeltink, C.M.; Meijer, O.W.M.; Taphoorn, M.J.B. and Beijnen, J.H. (1994): Paclitaxel (TAXOL®) concentrations in brain-tumor tissue. *Annals of Oncology* 5, 951-953, doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058736.
- 236 Lesniak, M.S.; Upadhyay, U.; Goodwin, R.; Tyler, B. and Brem, H. (2005): Local delivery of doxorubicin for the treatment of malignant brain tumors in rats. *Anticancer Research* 25, 3825-3831.
- 237 Kaitlin, K.I. (2014): CNS drugs take longer to develop, have lower success rates, than other drugs. Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, Boston, MA, USA.
- 238 Ghose, A.K.; Viswanadhan, V.N. and Wendoloski, J.J. (1999): A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry* 1, 55-68, doi: 10.1021/cc9800071.
- 239 Pardridge, W.M. (2012): Drug transport across the blood-brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32, 1959-1972, doi: 10.1038/jcbfm.2012.126.
- 240 Kobrinsky, N.L.; Packer, R.J.; Boyett, J.M.; Stanley, P.; Shiminski-Maher, T.; Allen, J.C.; Garvin, J.H.; Stewart, D.J. and Finlay, J.L. (1999): Etoposide with or without mannitol for the treatment of recurrent or primarily unresponsive brain tumors: A Children's Cancer Group Study, CCG-9881. *Journal of Neuro-Oncology* 45, 47-54, doi: 10.1023/a:1006333811437.
- 241 Cosolo, W.C.; Martinello, P.; Louis, W.J. and Christophidis, N. (1989): Blood-brain-barrier disruption using mannitol - time course and electron-microscopy studies. *American Journal of Physiology* 256, R443-R447.
- 242 Kanner, A.A.; Marchi, N.; Fazio, V.; Mayberg, M.R.; Koltz, M.T.; Siomin, V.; Stevens, G.H.J.; Masaryk, T.; Ayumar, B.; Vogelbaum, M.A.; Barnett, G.H. and Janigro, D. (2003): Serum s100 beta - A noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer* 97, 2806-2813, doi: 10.1002/cncr.11409.
- 243 Chu, C.Y.; Jablonska, A.; Lesniak, W.G.; Thomas, A.M.; Lan, X.Y.; Linville, R.M.; Li, S.; Searson, P.C.; Liu, G.S.; Pearl, M.; Pomper, M.G.; Janowski, M.; Magnus, T. and Walczak, P. (2020): Optimization of osmotic blood-brain barrier opening to enable intravital microscopy studies on drug delivery in mouse cortex. *Journal of Controlled Release* 317, 312-321, doi: 10.1016/j.jconrel.2019.11.019.
- 244 Burgess, A.; Ayala-Grosso, C.A.; Ganguly, M.; Jordao, J.F.; Aubert, I. and Hynynen, K. (2011): Targeted Delivery of Neural Stem Cells to the Brain Using MRI-Guided Focused Ultrasound to Disrupt the Blood-Brain Barrier. *Plos One* 6, 6, doi: 10.1371/journal.pone.0027877.
- 245 Liu, H.L.; Hua, M.Y.; Chen, P.Y.; Chu, P.C.; Pan, C.H.; Yang, H.W.; Huang, C.Y.; Wang, J.J.; Yen, T.C. and Wei, K.C. (2010): Blood-Brain Barrier Disruption with Focused Ultrasound Enhances Delivery of Chemotherapeutic Drugs for Glioblastoma Treatment. *Radiology* 255, 415-425, doi: 10.1148/radiol.10090699.
- 246 Idbaih, A.; Canney, M.; Belin, L.; Desseaux, C.; Vignot, A.; Bouchoux, G.; Asquier, N.; Law-Ye, B.; Leclercq, D.; Bissery, A.; De Rycke, Y.; Trosch, C.; Capelle, L.; Sanson, M.; Hoang-Xuan, K.; Dehais, C.; Houillier, C.; Laigle-Donadey, F.; Mathon, B.; Andre, A.; Lafon, C.; Chapelon, J.Y.; Delattre, J.Y. and Carpentier, A. (2019): Safety and Feasibility of Repeated and Transient Blood-Brain Barrier Disruption by Pulsed Ultrasound in Patients with Recurrent Glioblastoma. *Clinical Cancer Research* 25, 3793-3801, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-18-3643.
- 247 Hulper, P.; Veszelka, S.; Walter, F.R.; Wolburg, H.; Fallier-Becker, P.; Piontek, J.; Blasig, I.E.; Lakomek, M.; Kugler, W. and Deli, M.A. (2013): Acute effects of short-chain alkylglycerols on

- blood-brain barrier properties of cultured brain endothelial cells. *British Journal of Pharmacology* 169, 1561-1573, doi: 10.1111/bph.12218.
- 248 Ibegbu, D.M.; Boussahel, A.; Cragg, S.M.; Tsibouklis, J. and Barbu, E. (2017): Nanoparticles of alkylglyceryl dextran and poly(ethyl cyanoacrylate) for applications in drug delivery: Preparation and characterization. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 66, 265-279, doi: 10.1080/00914037.2016.1201827.
- 249 Del Vecchio, G.; Tscheik, C.; Tenz, K.; Helms, H.C.; Winkler, L.; Blasig, R. and Blasig, I.E. (2012): Sodium Caprate Transiently Opens Claudin-5-Containing Barriers at Tight Junctions of Epithelial and Endothelial Cells. *Molecular Pharmaceutics* 9, 2523-2533, doi: 10.1021/mp3001414.
- 250 Preston, E.; Slinn, J.; Vinokourov, I. and Stanimirovic, D. (2008): Graded reversible opening of the rat blood-brain barrier by intracarotid infusion of sodium caprate. *Journal of Neuroscience Methods* 168, 443-449, doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.11.004.
- 251 Lundy, D.J.; Lee, K.J.; Peng, I.C.; Hsu, C.H.; Lin, J.H.; Chen, K.H.; Tien, Y.W. and Hsieh, P.C.H. (2019): Inducing a Transient Increase in Blood-Brain Barrier Permeability for Improved Liposomal Drug Therapy of Glioblastoma Multiforme. *Acs Nano* 13, 97-113, doi: 10.1021/acsnano.8b03785.
- 252 Jiang, S.Z.; Xia, R.; Jiang, Y.; Wang, L. and Gao, F.B. (2014): Vascular Endothelial Growth Factors Enhance the Permeability of the Mouse Blood-brain Barrier. *Plos One* 9, 7, doi: 10.1371/journal.pone.0086407.
- 253 Soni, V.; Kohli, D.V. and Jain, S.K. (2008): Transferrin-conjugated liposomal system for improved delivery of 5-fluorouracil to brain. *Journal of Drug Targeting* 16, 73-78, doi: 10.1080/10611860701725381.
- 254 Lakkadwala, S.; Rodrigues, B.D.; Sun, C.W. and Singh, J. (2019): Dual functionalized liposomes for efficient co-delivery of anti-cancer chemotherapeutics for the treatment of glioblastoma. *Journal of Controlled Release* 307, 247-260, doi: 10.1016/j.jconrel.2019.06.033.
- 255 Kristensen, M. and Brodin, B. (2017): Routes for Drug Translocation Across the Blood-Brain Barrier: Exploiting Peptides as Delivery Vectors. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 106, 2326-2334, doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.080.
- 256 Yang, S.Y.; Chen, Y.; Feng, M.; Rodriguez, L.; Wu, J.Q. and Wang, M.Z. (2019): Improving Eflornithine Oral Bioavailability and Brain Uptake by Modulating Intercellular Junctions With an E-cadherin Peptide. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 108, 3870-3878, doi: 10.1016/j.xphs.2019.09.015.
- 257 Oller-Salvia, B.; Sanchez-Navarro, M.; Ciudad, S.; Guiu, M.; Arranz-Gibert, P.; Garcia, C.; Gomis, R.R.; Cecchelli, R.; Garcia, J.; Giralt, E. and Teixido, M. (2016): MiniAp-4: A Venom-Inspired Peptidomimetic for Brain Delivery. *Angewandte Chemie-International Edition* 55, 572-575, doi: 10.1002/anie.201508445.
- 258 Diaz-Perlas, C.; Sanchez-Navarro, M.; Oller-Salvia, B.; Moreno, M.; Teixido, M. and Giralt, E. (2017): Phage display as a tool to discover blood-brain barrier (BBB)-shuttle peptides: panning against a human BBB cellular model. *Biopolymers* 108, doi: 10.1002/bip.22928.
- 259 Petri, B.; Bootz, A.; Khalansky, A.; Hekmatara, T.; Muller, R.; Uhl, R.; Kreuter, J. and Gelperina, S. (2007): Chemotherapy of brain tumour using doxorubicin bound to surfactant-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles: Revisiting the role of surfactants. *Journal of Controlled Release* 117, 51-58, doi: 10.1016/j.jconrel.2006.10.015.
- 260 Li, C.H.; Shyu, M.K.; Jhan, C.; Cheng, Y.W.; Tsai, C.H.; Liu, C.W.; Lee, C.C.; Chen, R.M. and Kang, J.J. (2015): Gold Nanoparticles Increase Endothelial Paracellular Permeability by Altering Components of Endothelial Tight Junctions, and Increase Blood-Brain Barrier Permeability in Mice. *Toxicological Sciences* 148, 192-203, doi: 10.1093/toxsci/kfv176.
- 261 Loureiro, J.A.; Ramalho, M.J. and Pereira, M.D. (2020): Immuno-nanocarriers for brain delivery: limitations from in vitro to preclinical and clinical studies. *Nanomedicine* 15, 543-545, doi: 10.2217/nnm-2019-0402.
- 262 Agrawal, M.; Saraf, S.; Saraf, S.; Antimisiaris, S.G.; Chougule, M.B.; Shoyele, S.A. and Alexander, A. (2018): Nose-to-brain drug delivery: An update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs. *Journal of Controlled Release* 281, 139-177, doi: 10.1016/j.jconrel.2018.05.011.

- 263 Bruinsmann, F.A.; Vaz, G.R.; Alves, A.D.S.; Aguirre, T.; Pohlmann, A.R.; Guterres, S.S. and Sonvico, F. (2019): Nasal Drug Delivery of Anticancer Drugs for the Treatment of Glioblastoma: Preclinical and Clinical Trials. *Molecules* 24, doi: 10.3390/molecules24234312.
- 264 Gelperina, S.; Maksimenko, O.; Khalansky, A.; Vanchugova, L.; Shipulo, E.; Abbasova, K.; Berdiev, R.; Wohlfart, S.; Chepurnova, N. and Kreuter, J. (2010): Drug delivery to the brain using surfactant-coated poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: Influence of the formulation parameters. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 74, 157-163, doi: 10.1016/j.ejpb.2009.09.003.
- 265 Fornaguera, C.; Dols-Perez, A.; Caldero, G.; Garcia-Celma, M.J.; Camarasa, J. and Solans, C. (2015): PLGA nanoparticles prepared by nano-emulsion templating using low-energy methods as efficient nanocarriers for drug delivery across the blood-brain barrier. *Journal of Controlled Release* 211, 134-143, doi: 10.1016/j.jconrel.2015.06.002.
- 266 Pottou, F.H.; Sharma, S.; Javed, M.N.; Barkat, M.A.; Harshita; Alam, M.S.; Naim, M.J.; Alam, M.O.; Ansari, M.A.; Barreto, G.E. and Ashraf, G.M. (2020): Lipid-based nanoformulations in the treatment of neurological disorders. *Drug Metabolism Reviews* 52, 185-204, doi: 10.1080/03602532.2020.1726942.
- 267 Wunsch, A.; Mulac, D. and Langer, K. (2020): Lipoprotein imitating nanoparticles: Lecithin coating binds ApoE and mediates non-lysosomal uptake leading to transcytosis over the blood-brain barrier. *International Journal of Pharmaceutics* 589, 11, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119821.
- 268 Ansari, M.A.; Chung, I.M.; Rajakumar, G.; Alzohairy, M.A.; Alomary, M.N.; Thiruvengadam, M.; Pottou, F.H. and Ahmad, N. (2020): Current Nanoparticle Approaches in Nose to Brain Drug Delivery and Anticancer Therapy - A Review. *Current Pharmaceutical Design* 26, 1128-1137, doi: 10.2174/1381612826666200116113912.
- 269 Ose, A.; Kusuhara, H.; Endo, C.; Tohyama, K.; Miyajima, M.; Kitamura, S. and Sugiyama, Y. (2010): Functional Characterization of Mouse Organic Anion Transporting Peptide 1a4 in the Uptake and Efflux of Drugs Across the Blood-Brain Barrier. *Drug Metabolism and Disposition* 38, 168-176, doi: 10.1124/dmd.109.029454.
- 270 Ronaldson, P.T.; Finch, J.D.; DeMarco, K.M.; Quigley, C.E. and Davis, T.P. (2011): Inflammatory Pain Signals an Increase in Functional Expression of Organic Anion Transporting Polypeptide 1a4 at the Blood-Brain Barrier. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 336, 827-839, doi: 10.1124/jpet.110.174151.
- 271 Montaser, A.B.; Jarvinen, J.; Loffler, S.; Huttunen, J.; Auriola, S.; Lehtonen, M.; Jalkanen, A. and Huttunen, K.M. (2020): L-Type Amino Acid Transporter 1 Enables the Efficient Brain Delivery of Small-Sized Prodrug across the Blood-Brain Barrier and into Human and Mouse Brain Parenchymal Cells. *Acs Chemical Neuroscience* 11, 4301-4315, doi: 10.1021/acschemneuro.0c00564.
- 272 Anraku, Y.; Kuwahara, H.; Fukusato, Y.; Mizoguchi, A.; Ishii, T.; Nitta, K.; Matsumoto, Y.; Toh, K.; Miyata, K.; Uchida, S.; Nishina, K.; Osada, K.; Itaka, K.; Nishiyama, N.; Mizusawa, H.; Yamasoba, T.; Yokota, T. and Kataoka, K. (2017): Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain. *Nature Communications* 8, 9, doi: 10.1038/s41467-017-00952-3.
- 273 Wang, J.Z.; Xiao, N.; Zhang, Y.Z.; Zhao, C.X.; Guo, X.H. and Lu, L.M. (2016): Mfsd2a-based pharmacological strategies for drug delivery across the blood brain barrier. *Pharmacological Research* 104, 124-131, doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.024.
- 274 Ben-Zvi, A.; Lacoste, B.; Kur, E.; Andreone, B.J.; Mayshar, Y.; Yan, H. and Gu, C.H. (2014): Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature* 509, 507+, doi: 10.1038/nature13324.
- 275 Wu, X. and Reddy, D.S. (2012): Integrins as receptor targets for neurological disorders. *Pharmacology & Therapeutics* 134, 68-81, doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.12.008.
- 276 Sarada, S.K.; Titto, M.; Himadri, P.; Saumya, S. and Vijayalakshmi, V. (2015): Curcumin prophylaxis mitigates the incidence of hypobaric hypoxia-induced altered ion channels expression and impaired tight junction proteins integrity in rat brain. *J Neuroinflammation* 12, 113, doi: 10.1186/s12974-015-0326-4.
- 277 Bartus, R.T.; Snodgrass, P.; Marsh, J.; Agostino, M.; Perkins, A. and Emerich, D.F. (2000): Intravenous cereport (RMP-7) modifies topographic uptake profile of carboplatin within rat

- glioma and brain surrounding tumor, elevates platinum levels, and enhances survival. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 293, 903-911.
- 278 Warren, K.; Jakacki, R.; Widemann, B.; Aikin, A.; Libucha, M.; Packer, R.; Vezina, G.; Reaman, G.; Shaw, D.; Krailo, M.; Osborne, C.; Cehelsky, J.; Caldwell, D.; Stanwood, J.; Steinberg, S.M. and Balis, F.M. (2006): Phase II trial of intravenous lobaridomil and carboplatin in childhood brain tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 58, 343-347, doi: 10.1007/s00280-005-0172-7.
- 279 Candela, P.; Saint-Pol, J.; Kuntz, M.; Boucau, M.C.; Lamartiniere, Y.; Gosselet, F. and Fenart, L. (2015): In vitro discrimination of the role of LRP1 at the BBB cellular level: Focus on brain capillary endothelial cells and brain pericytes. *Brain Research* 1594, 15-26, doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.047.
- 280 Demeule, M.; Currie, J.C.; Bertrand, Y.; Che, C.; Nguyen, T.; Regina, A.; Gabathuler, R.; Castaigne, J.P. and Beliveau, R. (2008): Involvement of the low-density lipoprotein receptor-related protein in the transcytosis of the brain delivery vector Angiopep-2. *Journal of Neurochemistry* 106, 1534-1544, doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05492.x.
- 281 Regina, A.; Demeule, M.; Che, C.; Lavallee, I.; Poirier, J.; Gabathuler, R.; Beliveau, R. and Castaigne, J.P. (2008): Antitumour activity of ANG1005, a conjugate between paclitaxel and the new brain delivery vector Angiopep-2. *British Journal of Pharmacology* 155, 185-197, doi: 10.1038/bjp.2008.260.
- 282 Kumthekar, P.; Tang, S.C.; Brenner, A.J.; Kesari, S.; Piccioni, D.E.; Anders, C.; Carrillo, J.; Chalasani, P.; Kabos, P.; Puhalla, S.; Tkaczuk, K.; Garcia, A.A.; Ahluwalia, M.S.; Wefel, J.S.; Lakhani, N. and Ibrahim, N. (2020): ANG1005, a Brain-Penetrating Peptide-Drug Conjugate, Shows Activity in Patients with Breast Cancer with Leptomeningeal Carcinomatosis and Recurrent Brain Metastases. *Clinical Cancer Research* 26, 2789-2799, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-19-3258.
- 283 Wouters, Y.; Jaspers, T.; De Strooper, B. and Dewilde, M. (2020): Identification and in vivo characterization of a brain-penetrating nanobody. *Fluids and Barriers of the CNS* 17, 10, doi: 10.1186/s12987-020-00226-z.
- 284 Leandro, K.; Bicker, J.; Alves, G.; Falcao, A. and Fortuna, A. (2019): ABC transporters in drug-resistant epilepsy: mechanisms of upregulation and therapeutic approaches. *Pharmacological Research* 144, 357-376, doi: 10.1016/j.phrs.2019.04.031.
- 285 Hughes, C.S.; Vaden, S.L.; Manaugh, C.A.; Price, G.S. and Hudson, L.C. (1998): Modulation of doxorubicin concentration by cyclosporin A in brain and testicular barrier tissues expressing P-glycoprotein in rats. *Journal of Neuro-Oncology* 37, 45-54, doi: 10.1023/a:1005900908540.
- 286 Palmeira, A.; Sousa, E.; Vasconcelos, M.H. and Pinto, M.M. (2012): Three Decades of P-gp Inhibitors: Skimming Through Several Generations and Scaffolds. *Current Medicinal Chemistry* 19, 1946-2025, doi: 10.2174/092986712800167392.
- 287 Callaghan, R.; Luk, F. and Bebawy, M. (2014): Inhibition of the Multidrug Resistance P-Glycoprotein: Time for a Change of Strategy? *Drug Metabolism and Disposition* 42, 623-631, doi: 10.1124/dmd.113.056176.
- 288 Dewanjee, S.; Dua, T.K.; Bhattacharjee, N.; Das, A.; Gangopadhyay, M.; Khanra, R.; Joardar, S.; Riaz, M.; De Feo, V. and Zia-Ul-Haq, M. (2017): Natural Products as Alternative Choices for P-Glycoprotein (P-gp) Inhibition. *Molecules* 22, 93, doi: 10.3390/molecules22060871.
- 289 Zahra, R.; Furqan, M.; Ullah, R.; Mithani, A.; Saleem, R.S.Z. and Faisal, A. (2020): A cell-based high-throughput screen identifies inhibitors that overcome P-glycoprotein (Pgp)-mediated multidrug resistance. *Plos One* 15, 17, doi: 10.1371/journal.pone.0233993.
- 290 Campbell, M.; Hanrahan, F.; Gobbo, O.L.; Kelly, M.E.; Kiang, A.S.; Humphries, M.M.; Nguyen, A.T.H.; Ozaki, E.; Keaney, J.; Blau, C.W.; Kerskens, C.M.; Cahalan, S.D.; Callanan, J.J.; Wallace, E.; Grant, G.A.; Doherty, C.P. and Humphries, P. (2012): Targeted suppression of claudin-5 decreases cerebral oedema and improves cognitive outcome following traumatic brain injury. *Nature Communications* 3, doi: 10.1038/ncomms1852.
- 291 Campbell, M.; Humphries, M.M.; Kiang, A.S.; Nguyen, A.T.; Gobbo, O.L.; Tam, L.C.; Suzuki, M.; Hanrahan, F.; Ozaki, E.; Farrar, G.J.; Kenna, P.F. and Humphries, P. (2011): Systemic low-molecular

- weight drug delivery to pre-selected neuronal regions. *EMBO Mol Med* 3, 235-245, doi: 10.1002/emmm.201100126.
- 292 Hashimoto, Y.; Shirakura, K.; Okada, Y.; Takeda, H.; Endo, K.; Tamura, M.; Watari, A.; Sadamura, Y.; Sawasaki, T.; Doi, T.; Yagi, K. and Kondoh, M. (2017): Claudin-5-Binders Enhance Permeation of Solutes across the Blood-Brain Barrier in a Mammalian Model. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 363, 275-283, doi: 10.1124/jpet.117.243014.
- 293 Tanaka, H.; Imasato, M.; Yamazaki, Y.; Matsumoto, K.; Kunimoto, K.; Delpierre, J.; Meyer, K.; Zerial, M.; Kitamura, N.; Watanabe, M.; Tamura, A. and Tsukita, S. (2018): Claudin-3 regulates bile canalicular paracellular barrier and cholesterol gallstone core formation in mice. *Journal of Hepatology* 69, 1308-1316, doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.025.
- 294 Johnson, P.H. and Quay, S.C. (2005): Advances in nasal drug delivery through tight junction technology. *Expert Opin Drug Deliv* 2, 281-298, doi: 10.1517/17425247.2.2.281.
- 295 Herman, R.E.; Makienko, E.G.; Prieve, M.G.; Fuller, M.; Houston, M.E. and Johnson, P.H. (2007): Phage display screening of epithelial cell monolayers treated with EGTA: Identification of peptide FDFWITP that modulates tight junction activity. *Journal of Biomolecular Screening* 12, 1092-1101, doi: 10.1177/1087057107310216.
- 296 Chen, S.C.; Eiting, K.; Cui, K.Y.; Leonard, A.K.; Morris, D.; Li, C.Y.; Farber, K.; Sileno, A.P.; Houston, M.E.; Johnson, P.H.; Quay, S.C. and Costantino, H.R. (2006): Therapeutic utility of a novel tight junction modulating peptide for enhancing intranasal drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 95, 1364-1371, doi: 10.1002/jps.20510.
- 297 Peplow, P.V. (2015): Neuroimmunomodulatory effects of transcranial laser therapy combined with intravenous tPA administration for acute cerebral ischemic injury. *Neural Regeneration Research* 10, 1186-1190, doi: 10.4103/1673-5374.162687.
- 298 Inai, T.; Kobayashi, J. and Shibata, Y. (1999): Claudin-1 contributes to the epithelial barrier function in MDCK cells. *European Journal of Cell Biology* 78, 849-855, doi: 10.1016/s0171-9335(99)80086-7.
- 299 Furuse, M.; Furuse, K.; Sasaki, H. and Tsukita, S. (2001): Conversion of Zonulae occludentes from tight to leaky strand type by introducing claudin-2 into Madin-Darby canine kidney I cells. *Journal of Cell Biology* 153, 263-272, doi: 10.1083/jcb.153.2.263.
- 300 Amasheh, S.; Meiri, N.; Gitter, A.H.; Schoneberg, T.; Mankertz, J.; Schulzke, J.D. and Fromm, M. (2002): Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. *Journal of Cell Science* 115, 4969-4976, doi: 10.1242/jcs.00165.
- 301 Hou, J.H.; Gomes, A.S.; Paul, D.L. and Goodenough, D.A. (2006): Study of claudin function by RNA interference. *Journal of Biological Chemistry* 281, 36117-36123, doi: 10.1074/jbc.M608853200.
- 302 Alexandre, M.D.; Lu, Q. and Chen, Y.H. (2005): Overexpression of claudin-7 decreases the paracellular Cl⁻ conductance and increases the paracellular Na⁺ conductance in LLC-PK1 cells. *Journal of Cell Science* 118, 2683-2693, doi: 10.1242/jcs.02406.
- 303 Van Itallie, C.M.; Rogan, S.; Yu, A.; Vidal, L.S.; Holmes, J. and Anderson, J.M. (2006): Two splice variants of claudin-10 in the kidney create paracellular pores with different ion selectivities. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 291, F1288-F1299, doi: 10.1152/ajprenal.00138.2006.
- 304 Sas, D.; Hu, M.C.; Moe, O.W. and Baum, M. (2008): Effect of claudins 6 and 9 on paracellular permeability in MDCK II cells. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 295, R1713-R1719, doi: 10.1152/ajpregu.90596.2008.
- 305 Abuazza, G.; Becker, A.; Williams, S.S.; Chakravarty, S.; Truong, H.T.; Lin, F.M. and Baum, M. (2006): Claudins 6, 9, and 13 are developmentally expressed renal tight junction proteins. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 291, F1132-F1141, doi: 10.1152/ajprenal.00063.2006.
- 306 Yu, A.S.L.; Enck, A.H.; Lencer, W.I. and Schneeberger, E.E. (2003): Claudin-8 expression in Madin-Darby canine kidney cells augments the paracellular barrier to cation permeation. *Journal of Biological Chemistry* 278, 17350-17359, doi: 10.1074/jbc.M213286200.

- 307 Krug, S.M.; Gunzel, D.; Conrad, M.P.; Rosenthal, R.; Fromm, A.; Amasheh, S.; Schulzke, J.D. and Fromm, M. (2012): Claudin-17 forms tight junction channels with distinct anion selectivity. *Cellular and Molecular Life Sciences* 69, 2765-2778, doi: 10.1007/s00018-012-0949-x.
- 308 Ben-Yosef, T.; Belyantseva, I.A.; Saunders, T.L.; Hughes, E.D.; Kawamoto, K.; Van Itallie, C.M.; Beyer, L.A.; Halsey, K.; Gardner, D.J.; Wilcox, E.R.; Rasmussen, J.; Anderson, J.M.; Dolan, D.F.; Forge, A.; Raphael, Y.; Camper, S.A. and Friedman, T.B. (2003): Claudin 14 knockout mice, a model for autosomal recessive deafness DFNB29, are deaf due to cochlear hair cell degeneration. *Human Molecular Genetics* 12, 2049-2061, doi: 10.1093/hmg/ddg210.
- 309 Hou, J.H.; Renigunta, A.; Konrad, M.; Gornes, A.S.; Schneeberger, E.E.; Paul, D.L.; Waldegger, S. and Goodenough, D.A. (2008): Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *Journal of Clinical Investigation* 118, 619-628, doi: 10.1172/jci33970.
- 310 McCabe, M.J.; Foo, C.F.H.; Dinger, M.E.; Smooker, P.M. and Stanton, P.G. (2016): Claudin-11 and occludin are major contributors to Sertoli cell tight junction function, in vitro. *Asian Journal of Andrology* 18, 620-626, doi: 10.4103/1008-682x.163189.
- 311 Jovov, B.; Van Itallie, C.M.; Shaheen, N.J.; Carson, J.L.; Gambling, T.M.; Anderson, J.M. and Orlando, R.C. (2007): Claudin-18: a dominant tight junction protein in Barrett's esophagus and likely contributor to its acid resistance. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 293, G1106-G1113, doi: 10.1152/ajpgi.00158.2007.
- 312 Tanaka, H.; Yamamoto, Y.; Kashihara, H.; Yamazaki, Y.; Tani, K.; Fujiyoshi, Y.; Mineta, K.; Takeuchi, K.; Tamura, A. and Tsukita, S. (2016): Claudin-21 Has a Paracellular Channel Role at Tight Junctions. *Molecular and Cellular Biology* 36, 954-964, doi: 10.1128/mcb.00758-15.
- 313 Burek, M.; Konig, A.; Lang, M.; Fiedler, J.; Oerter, S.; Roewer, N.; Bohnert, M.; Thal, S.C.; Blecharz-Lang, K.G.; Woitzik, J.; Thum, T. and Forster, C.Y. (2019): Hypoxia-Induced MicroRNA-212/132 Alter Blood-Brain Barrier Integrity Through Inhibition of Tight Junction-Associated Proteins in Human and Mouse Brain Microvascular Endothelial Cells. *Translational Stroke Research* 10, 672-683, doi: 10.1007/s12975-018-0683-2.
- 314 D'Souza, T.; Sherman-Baust, C.A.; Poosala, S.; Mullin, J.M. and Morin, P.J. (2009): Age-Related Changes of Claudin Expression in Mouse Liver, Kidney, and Pancreas. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences* 64, 1146-1153, doi: 10.1093/gerona/64.11.1146.
- 315 McCarthy, K.M.; Francis, S.A.; McCormack, J.M.; Lai, J.; Rogers, R.A.; Skare, I.B.; Lynch, R.D. and Schneeberger, E.E. (2000): Inducible expression of claudin-1-myc but not occludin-VSV-G results in aberrant tight junction strand formation in MDCK cells. *Journal of Cell Science* 113, 3387-3398.
- 316 Mailly, L. and Baumert, T.F. (2020): Hepatitis C virus infection and tight junction proteins: The ties that bind. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes* 1862, 12, doi: 10.1016/j.bbmem.2020.183296.
- 317 Rajapakse, H.E.; Gahlaut, N.; Mohandessi, S.; Yu, D.; Turner, J.R. and Miller, L.W. (2010): Time-resolved luminescence resonance energy transfer imaging of protein-protein interactions in living cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107, 13582-13587, doi: 10.1073/pnas.1002025107.
- 318 Saeedi, B.J.; Kao, D.J.; Kitzenberg, D.A.; Dobrinskikh, E.; Schwisow, K.D.; Masterson, J.C.; Kendrick, A.A.; Kelly, C.J.; Bayless, A.J.; Kominsky, D.J.; Campbell, E.L.; Kuhn, K.A.; Furuta, G.T.; Colgan, S.P. and Glover, L.E. (2015): HIF-dependent regulation of claudin-1 is central to intestinal epithelial tight junction integrity. *Molecular Biology of the Cell* 26, 2252-2262, doi: 10.1091/mbc.E14-07-1194.
- 319 Upmanyu, N.; Buldan, A.; Papadopoulos, D.; Dietze, R.; Malviya, V.N. and Scheiner-Bobis, G. (2018): Impairment of the Gn alpha 11-controlled expression of claudin-1 and MMP-9 and collective migration of human breast cancer MCF-7 cells by DHEAS. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 182, 50-61, doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.010.
- 320 Akimoto, T.; Takasawa, A.; Takasawa, K.; Aoyama, T.; Murata, M.; Osanai, M.; Saito, T. and Sawada, N. (2018): Estrogen/GPR30 Signaling Contributes to the Malignant Potentials of ER-Negative Cervical Adenocarcinoma via Regulation of Claudin-1 Expression. *Neoplasia* 20, 1083-1093, doi: 10.1016/j.neo.2018.08.010.

- 321 Velandia-Romero, M.L.; Calderon-Pelaez, M.A. and Castellanos, J.E. (2016): In Vitro Infection with Dengue Virus Induces Changes in the Structure and Function of the Mouse Brain Endothelium. *Plos One* 11, doi: 10.1371/journal.pone.0157786.
- 322 Blackmon, A.M.; Como, C.N.; Bubak, A.N.; Mescher, T.; Jones, D. and Nagel, M.A. (2019): Varicella Zoster Virus Alters Expression of Cell Adhesion Proteins in Human Perineurial Cells via Interleukin 6. *Journal of Infectious Diseases* 220, 1453-1461, doi: 10.1093/infdis/jiz095.
- 323 Yumine, N.; Matsumoto, Y.; Ohta, K.; Fukasawa, M. and Nishio, M. (2019): Claudin-1 inhibits human parainfluenza virus type 2 dissemination. *Virology* 531, 93-99, doi: 10.1016/j.virol.2019.01.031.
- 324 Tian, T.; Zi, X.; Peng, Y.; Wang, Z.; Hong, H.; Yan, Y.; Guan, W.; Tan, K.S.; Liu, J.; Ong, H.H.; Kang, X.; Yu, J.; Ong, Y.K.; Thong, K.T.; Shi, L.; Ye, J. and Wang, D.Y. (2018): H3N2 influenza virus infection enhances oncostatin M expression in human nasal epithelium. *Experimental Cell Research* 371, 322-329, doi: 10.1016/j.yexcr.2018.08.022.
- 325 Kast, J.I.; McFarlane, A.J.; Globinska, A.; Sokolowska, M.; Wawrzyniak, P.; Sanak, M.; Schwarze, J.; Akdis, C.A. and Wanke, K. (2017): Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. *Clinical and Experimental Immunology* 190, 351-359, doi: 10.1111/cei.13042.
- 326 Mahajan, S.D.; Aalinkeel, R.; Sykes, D.E.; Reynolds, J.L.; Bindukumar, B.; Adal, A.; Qi, M.S.; Toh, J.; Xu, G.X.; Prasad, P.N. and Schwartz, S.A. (2008): 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 Research* 1203, 133-148, doi: 10.1016/j.brainres.2008.01.093.
- 327 Hanske, S.; Dyrna, F.; Bechmann, I. and Krueger, M. (2017): Different segments of the cerebral vasculature reveal specific endothelial specifications, while tight junction proteins appear equally distributed. *Brain Structure & Function* 222, 1179-1192, doi: 10.1007/s00429-016-1267-0.
- 328 Li, W.S.; Li, R.; Zhao, S.; Jiang, C.; Liu, Z. and Tang, X.B. (2018): Lithium Posttreatment Alleviates Blood-Brain Barrier Injury After Intracerebral Hemorrhage in Rats. *Neuroscience* 383, 129-137, doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.05.001.
- 329 Wachter, B.; Schurger, S.; Schmid, A.; Groger, A.; Sadler, R.; Speidel, A.; Rolinger, J.; Pichler, B.J.; Berg, D.; Wagner, H.J.; von Ameln-Mayerhofer, A. and Kuppers, E. (2012): 6-Hydroxydopamine leads to T2 hyperintensity, decreased claudin-3 immunoreactivity and altered aquaporin 4 expression in the striatum. *Behavioural Brain Research* 232, 148-158, doi: 10.1016/j.bbr.2012.04.005.
- 330 Dias, M.C.; Coisne, C.; Lazarevic, I.; Baden, P.; Hata, M.; Iwamoto, N.; Francisco, D.M.F.; Vanlandewijck, M.; He, L.Q.; Baier, F.A.; Stroka, D.; Bruggmann, R.; Lyck, R.; Enzmann, G.; Deutsch, U.; Betsholtz, C.; Furuse, M.; Tsukita, S. and Engelhardt, B. (2019): Claudin-3-deficient C57BL/6J mice display intact brain barriers. *Scientific Reports* 9, 16, doi: 10.1038/s41598-018-36731-3.
- 331 Hashimoto, K.; Oshima, T.; Tomita, T.; Kim, Y.; Matsumoto, T.; Joh, T. and Miwa, H. (2008): Oxidative stress induces gastric epithelial permeability through claudin-3. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 376, 154-157.
- 332 Zuo, S.L.; Ge, H.F.; Li, Q.; Zhang, X.; Hu, R.; Hu, S.L.; Liu, X.; Zhang, J.H.; Chen, Y.J. and Feng, H. (2017): Artesunate Protected Blood-Brain Barrier via Sphingosine 1 Phosphate Receptor 1/Phosphatidylinositol 3 Kinase Pathway After Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Molecular Neurobiology* 54, 1213-1228, doi: 10.1007/s12035-016-9732-6.
- 333 Liebner, S.; Corada, M.; Bangsow, T.; Babbage, J.; Taddei, A.; Czupalla, C.J.; Reis, M.; Felici, A.; Wolburg, H.; Fruttiger, M.; Taketo, M.M.; von Melchner, H.; Plate, K.H.; Gerhardt, H. and Dejana, E. (2008): Wnt/beta-catenin signaling controls development of the blood-brain barrier. *Journal of Cell Biology* 183, 409-417.
- 334 Markov, A.G.; Fedorova, A.A.; Kravtsova, V.V.; Bikmurzina, A.E.; Okorokova, L.S.; Matchkov, V.V.; Cornelius, V.; Amasheh, S. and Krivoi, II (2020): Circulating Ouabain Modulates Expression of Claudins in Rat Intestine and Cerebral Blood Vessels. *International Journal of Molecular Sciences* 21, 16, doi: 10.3390/ijms21145067.
- 335 Ohtsuki, S.; Ikeda, C.; Uchida, Y.; Sakamoto, Y.; Miller, F.; Glacial, F.; Decleves, X.; Scherrmann, J.M.; Couraud, P.O.; Kubo, Y.; Tachikawa, M. and Terasaki, T. (2013): Quantitative Targeted

- Absolute Proteomic Analysis of Transporters, Receptors and Junction Proteins for Validation of Human Cerebral Microvascular Endothelial Cell Line hCMEC/D3 as a Human Blood-Brain Barrier Model. *Molecular Pharmaceutics* 10, 289-296.
- 336 Ek, C.J.; Dziegielewska, K.M.; Stolp, H. and Saunders, N.R. (2006): Functional effectiveness of the blood brain barrier to small water-soluble molecules in developing and adult opossum (*Monodelphis domestica*). *Journal of Comparative Neurology* 496, 13-26, doi: 10.1002/cne.20885.
- 337 Luissint, A.C.; Federici, C.; Guillonneau, F.; Chretien, F.; Camoin, L.; Glacial, F.; Ganeshamoorthy, K. and Couraud, P.O. (2012): Guanine nucleotide-binding protein G alpha i2: a new partner of claudin-5 that regulates tight junction integrity in human brain endothelial cells. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32, 860-873.
- 338 Honda, M.; Nakagawa, S.; Hayashi, K.; Kitagawa, N.; Tsutsumi, K.; Nagata, I. and Niwa, M. (2006): Adrenomedullin improves the blood-brain barrier function through the expression of claudin-5. *Cellular and Molecular Neurobiology* 26, 109-118, doi: 10.1007/s10571-006-9028-x.
- 339 Watabe, T.; Nishihara, A.; Mishima, K.; Yamashita, J.; Shimizu, K.; Miyazawa, K.; Nishikawa, S. and Miyazono, K. (2003): TGF-beta receptor kinase inhibitor enhances growth and integrity of embryonic stem cell-derived endothelial cells. *Journal of Cell Biology* 163, 1303-1311, doi: 10.1083/jcb.200305147.
- 340 Taddei, A.; Giampietro, C.; Conti, A.; Orsenigo, F.; Breviario, F.; Pirazzoli, V.; Potente, M.; Daly, C.; Dimmeler, S. and Dejana, E. (2008): Endothelial adherens junctions control tight junctions by VE-cadherin-mediated upregulation of claudin-5. *Nature Cell Biology* 10, 923-934, doi: 10.1038/ncb1752.
- 341 Sadowska, G.B.; Malaeb, S.N. and Stonestreet, B.S. (2010): Maternal glucocorticoid exposure alters tight junction protein expression in the brain of fetal sheep. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 298, H179-H188.
- 342 Felinski, E.A.; Cox, A.E.; Phillips, B.E. and Antonetti, D.A. (2008): Glucocorticoids induce transactivation of tight junction genes occludin and claudin-5 in retinal endothelial cells via a novel cis-element. *Experimental Eye Research* 86, 867-878, doi: 10.1016/j.exer.2008.01.002.
- 343 Burek, M.; Arias-Loza, P.A.; Roewer, N. and Forster, C.Y. (2010): Claudin-5 as a Novel Estrogen Target in Vascular Endothelium. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 30, 298-U317, doi: 10.1161/atvbaha.109.197582.
- 344 Zhao, Y.L.; Li, W.M.; Song, J.N.; Zhang, M.; Huang, T.Q. and Wei, X. (2020): High expression of EphA2 led to secondary injury by destruction of BBB integrity through the ROCK pathway after diffuse axonal injury. *Neuroscience Letters* 736, 10, doi: 10.1016/j.neulet.2020.135234.
- 345 Chow, E.; Mottahedeh, J.; Prins, M.; Ridder, W.; Nusinowitz, S. and Bronstein, J.M. (2005): Disrupted compaction of CNS myelin in an OSP/claudin-11 and PLP/DM20 double knockout mouse. *Molecular and Cellular Neuroscience* 29, 405-413, doi: 10.1016/j.mcn.2005.03.007.
- 346 Gow, A.; Davies, C.; Southwood, C.M.; Frolenkov, G.; Chrustowski, M.; Ng, L.; Yamauchi, D.; Marcus, D.C. and Kachar, B. (2004): Deafness in Claudin 11-null mice reveals the critical contribution of basal cell tight junctions to stria vascularis function. *Journal of Neuroscience* 24, 7051-7062, doi: 10.1523/jneurosci.1640-04.2004.
- 347 Ohtsuki, S.; Yamaguchi, H.; Katsukura, Y.; Asashima, T. and Terasaki, T. (2008): mRNA expression levels of tight junction protein genes in mouse brain capillary endothelial cells highly purified by magnetic cell sorting. *Journal of Neurochemistry* 104, 147-154, doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05008.x.
- 348 Wang, J.; Chen, J.Q.; Tang, Z.X.; Li, Y.; Hu, L.M. and Pan, J.Q. (2016): The Effects of Copper on Brain Microvascular Endothelial Cells and Claudin Via Apoptosis and Oxidative Stress. *Biological Trace Element Research* 174, 132-141, doi: 10.1007/s12011-016-0685-4.
- 349 Kanoski, S.E.; Zhang, Y.S.; Zheng, W. and Davidson, T.L. (2010): The Effects of a High-Energy Diet on Hippocampal Function and Blood-Brain Barrier Integrity in the Rat. *Journal of Alzheimers Disease* 21, 207-219, doi: 10.3233/jad-2010-091414.
- 350 Belanger, M.; Asashima, T.; Ohtsuki, S.; Yamaguchi, H.; Ito, S. and Terasaki, T. (2007): Hyperammonemia induces transport of taurine and creatine and suppresses claudin-12 gene

- expression in brain capillary endothelial cells in vitro. *Neurochemistry International* 50, 95-101, doi: 10.1016/j.neuint.2006.07.005.
- 351 Hao, N.; Lee, K.L.; Furness, S.G.B.; Bosdotter, C.; Poellinger, L. and Whitelaw, M.L. (2012): Xenobiotics and Loss of Cell Adhesion Drive Distinct Transcriptional Outcomes by Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling. *Molecular Pharmacology* 82, 1082-1093, doi: 10.1124/mol.112.078873.
- 352 Matsuoka, H.; Shima, A.; Uda, A.; Ezaki, H. and Michihara, A. (2017): The retinoic acid receptor-related orphan receptor alpha positively regulates tight junction protein claudin domain-containing 1 mRNA expression in human brain endothelial cells. *Journal of Biochemistry* 161, 441-450, doi: 10.1093/jb/mvw092.
- 353 Shima, A.; Matsuoka, H.; Yamaoka, A. and Michihara, A. (2021): Transcription of CLDN1 in human brain endothelial cells is regulated by the myeloid zinc finger 1. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 10, doi: 10.1111/1440-1681.13416.
- 354 Matsuoka, H.; Tamura, A.; Kinehara, M.; Shima, A.; Uda, A.; Tahara, H. and Michihara, A. (2018): Levels of tight junction protein CLDN1 are regulated by microRNA-124 in the cerebellum of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 498, 817-823, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.063.
- 355 Hori, S.; Ohtsuki, S.; Hosoya, K.; Nakashima, E. and Terasaki, T. (2004): A pericyte-derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occludin gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation in vitro. *Journal of Neurochemistry* 89, 503-513, doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02343.x.
- 356 Savettieri, G.; Di Liegro, I.; Catania, C.; Licata, L.; Pitarresi, G.L.; D'Agostino, S.; Schiera, G.; De Caro, V.; Giandalia, G.; Giannola, L.I. and Cestelli, A. (2000): Neurons and ECM regulate occludin localization in brain endothelial cells. *Neuroreport* 11, 1081-1084, doi: 10.1097/00001756-200004070-00035.
- 357 Lohmann, C.; Krischke, M.; Wegener, J. and Galla, H.J. (2004): Tyrosine phosphatase inhibition induces loss of blood-brain barrier integrity by matrix metalloproteinase-dependent and -independent pathways. *Brain Research* 995, 184-196, doi: 10.1016/j.brainres.2003.10.002.
- 358 Liu, J.; Jin, X.C.; Liu, K.J. and Liu, W.L. (2012): Matrix Metalloproteinase-2-Mediated Occludin Degradation and Caveolin-1-Mediated Claudin-5 Redistribution Contribute to Blood-Brain Barrier Damage in Early Ischemic Stroke Stage. *Journal of Neuroscience* 32, 3044-3057, doi: 10.1523/jneurosci.6409-11.2012.
- 359 Miyoshi, Y.; Tanabe, S. and Suzuki, T. (2016): Cellular zinc is required for intestinal epithelial barrier maintenance via the regulation of claudin-3 and occludin expression. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 311, G105-G116, doi: 10.1152/ajpgi.00405.2015.
- 360 Traweger, A.; Fang, D.; Liu, Y.C.; Stelzhammer, W.; Krizbai, I.A.; Fresser, F.; Bauer, H.C. and Bauer, H. (2002): The tight junction-specific protein occludin is a functional target of the E3 ubiquitin-protein ligase itch. *Journal of Biological Chemistry* 277, 10201-10208, doi: 10.1074/jbc.M111384200.
- 361 Li, R.R.; Qi, Y.N.; Jiang, M.; Zhang, T.H.; Wang, H.W.; Wang, L.G. and Han, M.Y. (2019): Primary tumor-secreted VEGF induces vascular hyperpermeability in premetastatic lung via the occludin phosphorylation/ubiquitination pathway. *Molecular Carcinogenesis* 58, 2316-2326, doi: 10.1002/mc.23120.
- 362 Torices, S.; Roberts, S.A.; Park, M.; Malhotra, A. and Toborek, M. (2020): Occludin, caveolin-1, and Alix form a multi-protein complex and regulate HIV-1 infection of brain pericytes. *Faseb Journal* 34, 16319-16332, doi: 10.1096/fj.202001562R.
- 363 Van Itallie, C.M.; Fanning, A.S.; Holmes, J. and Anderson, J.M. (2010): Occludin is required for cytokine-induced regulation of tight junction barriers. *Journal of Cell Science* 123, 2844-2852, doi: 10.1242/jcs.065581.
- 364 Buschmann, M.M.; Shen, L.; Rajapakse, H.; Raleigh, D.R.; Wang, Y.T.; Wang, Y.M.; Lingaraju, A.; Zha, J.M.; Abbott, E.; McAuley, E.M.; Breskin, L.A.; Wu, L.C.; Anderson, K.; Turner, J.R. and Weber, C.R. (2013): Occludin OCEL-domain interactions are required for maintenance and regulation of

- the tight junction barrier to macromolecular flux. *Molecular Biology of the Cell* 24, 3056-3068, doi: 10.1091/mbc.E12-09-0688.
- 365 Castro, V.; Bertrand, L.; Luethen, M.; Dabrowski, S.; Lombardi, J.; Morgan, L.; Sharova, N.; Stevenson, M.; Blasig, I.E. and Toborek, M. (2016): Occludin controls HIV transcription in brain pericytes via regulation of SIRT-1 activation. *Faseb Journal* 30, 1234-1246, doi: 10.1096/fj.15-277673.
- 366 Castro, V.; Skowronska, M.; Lombardi, J.; He, J.; Seth, N.; Velichkovska, M. and Toborek, M. (2018): Occludin regulates glucose uptake and ATP production in pericytes by influencing AMP-activated protein kinase activity. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 38, 317-332, doi: 10.1177/0271678x17720816.
- 367 Kuo, W.T.; Shen, L.; Zuo, L.; Shashikanth, N.; Ong, M.; Wu, L.C.; Zha, J.M.; Edelblum, K.L.; Wang, Y.T.; Wang, Y.M.; Nilsen, S.P. and Turner, J.R. (2019): Inflammation-induced Occludin Downregulation Limits Epithelial Apoptosis by Suppressing Caspase-3 Expression. *Gastroenterology* 157, 1323-1337, doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.058.
- 368 Bendriem, R.M.; Singh, S.; Aleem, A.A.; Antonetti, D.A. and Ross, M.E. (2019): Tight junction protein occludin regulates progenitor Self-Renewal and survival in developing cortex. *Elife* 8, 26, doi: 10.7554/eLife.49376.
- 369 Li, Y.H.; Fanning, A.S.; Anderson, J.M. and Lavie, A. (2005): Structure of the conserved cytoplasmic C-terminal domain of occludin: Identification of the ZO-1 binding surface. *Journal of Molecular Biology* 352, 151-164, doi: 10.1016/j.jmb.2005.07.017.
- 370 Yaffe, Y.; Shepshelovitch, J.; Nevo-Yassaf, I.; Yeheskel, A.; Shmerling, H.; Kwiatek, J.M.; Gaus, K.; Pasmanik-Chor, M. and Hirschberg, K. (2012): The MARVEL transmembrane motif of occludin mediates oligomerization and targeting to the basolateral surface in epithelia. *Journal of Cell Science* 125, 3545-3556, doi: 10.1242/jcs.100289.
- 371 Dorfel, M.J. and Huber, O. in *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol.1257 Eds.: M. Fromm and J. D. Schulzke), Blackwell Science Publ, Oxford, 2012, p. 38-44.
- 372 Nusrat, A.; Chen, J.A.; Foley, C.S.; Liang, T.W.; Tom, J.; Cromwell, M.; Quan, C. and Mrsny, R.J. (2000): The coiled-coil domain of occludin can act to organize structural and functional elements of the epithelial tight junction. *Journal of Biological Chemistry* 275, 29816-29822, doi: 10.1074/jbc.M002450200.
- 373 Raikwar, N.S.; Vandewalle, A. and Thomas, C.P. (2010): Nedd4-2 interacts with occludin to inhibit tight junction formation and enhance paracellular conductance in collecting duct epithelia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 299, F436-F444, doi: 10.1152/ajprenal.00674.2009.
- 374 Zhang, G.S.; Tian, Y.; Huang, J.Y.; Tao, R.R.; Liao, M.H.; Lu, Y.M.; Ye, W.F.; Wang, R.; Fukunaga, K.; Lou, Y.J. and Han, F. (2013): The γ -Secretase Blocker DAPT Reduces the Permeability of the Blood-Brain Barrier by Decreasing the Ubiquitination and Degradation of Occludin During Permanent Brain Ischemia. *Cns Neuroscience & Therapeutics* 19, 53-60, doi: 10.1111/cns.12032.
- 375 Fischer, S.; Wiesnet, M.; Marti, H.H.; Renz, D. and Schaper, W. (2004): Simultaneous activation of several second messengers in hypoxia-induced hyperpermeability of brain derived endothelial cells. *Journal of Cellular Physiology* 198, 359-369, doi: 10.1002/jcp.10417.
- 376 Titchenell, P.M.; Lin, C.M.; Keil, J.M.; Sundstrom, J.M.; Smith, C.D. and Antonetti, D.A. (2012): Novel atypical PKC inhibitors prevent vascular endothelial growth factor-induced blood-retinal barrier dysfunction. *Biochem J* 446, 455-467, doi: 10.1042/BJ20111961.
- 377 Wang, L.F.; Li, X.; Gao, Y.B.; Wang, S.M.; Zhao, L.; Dong, J.; Yao, B.W.; Xu, X.P.; Chang, G.M.; Zhou, H.M.; Hu, X.J. and Peng, R.Y. (2015): Activation of VEGF/Flk-1-ERK Pathway Induced Blood-Brain Barrier Injury After Microwave Exposure. *Molecular Neurobiology* 52, 478-491, doi: 10.1007/s12035-014-8848-9.
- 378 Muthusamy, A.; Lin, C.M.; Shanmugam, S.; Lindner, H.M.; Abcouwer, S.F. and Antonetti, D.A. (2014): Ischemia-reperfusion injury induces occludin phosphorylation/ubiquitination and retinal vascular permeability in a VEGFR-2-dependent manner. *J Cereb Blood Flow Metab* 34, 522-531, doi: 10.1038/jcbfm.2013.230.

- 379 Chen, F.; Hori, T.; Ohashi, N.; Baine, A.M.; Eckman, C.B. and Nguyen, J.H. (2011): Occludin Is Regulated by Epidermal Growth Factor Receptor Activation in Brain Endothelial Cells and Brains of Mice with Acute Liver Failure. *Hepatology* 53, 1294-1305, doi: 10.1002/hep.24161.
- 380 Leclair, H.M.; Andre-Gregoire, G.; Treps, L.; Azzi, S.; Bidere, N. and Gavard, J. (2016): The E3 ubiquitin ligase MARCH3 controls the endothelial barrier. *Febs Letters* 590, 3660-3668, doi: 10.1002/1873-3468.12417.
- 381 Kebir, H.; Kreyborg, K.; Ifergan, I.; Dodelet-Devillers, A.; Cayrol, R.; Bernard, M.; Giuliani, F.; Arbour, N.; Becher, B. and Prat, A. (2007): Human T(H)17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nature Medicine* 13, 1173-1175, doi: 10.1038/nm1651.
- 382 Su, P.; Zhao, F.; Cao, Z.P.; Zhang, J.B.; Aschner, M. and Luo, W.J. (2015): Mir-203-mediated tricellulin mediates lead-induced in vitro loss of blood-cerebrospinal fluid barrier (BCB) function. *Toxicology in Vitro* 29, 1185-1194, doi: 10.1016/j.tiv.2015.05.002.
- 383 Ikenouchi, J.; Sasaki, H.; Tsukita, S.; Furuse, M. and Tsukita, S. (2008): Loss of Occludin Affects Tricellular Localization of Tricellulin. *Molecular Biology of the Cell* 19, 4687-4693, doi: 10.1091/mbc.E08-05-0530.
- 384 Kamitani, T.; Sakaguchi, H.; Tamura, A.; Miyashita, T.; Yamazaki, Y.; Tokumasu, R.; Inamoto, R.; Matsubara, A.; Mori, N.; Hisa, Y. and Tsukita, S. (2015): Deletion of Tricellulin Causes Progressive Hearing Loss Associated with Degeneration of Cochlear Hair Cells. *Scientific Reports* 5, 12, doi: 10.1038/srep18402.
- 385 Eum, S.Y.; Jarak, D.; Bertrand, L.; Andras, I.E. and Toborek, M. (2014): Disruption of epithelial barrier by quorum-sensing N-3-(oxododecanoyl)-homoserine lactone is mediated by matrix metalloproteinases. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 306, G992-G1001, doi: 10.1152/ajpgi.00016.2014.
- 386 Janke, S.; Mittag, S.; Reiche, J. and Huber, O. (2019): Apoptotic Fragmentation of Tricellulin. *International Journal of Molecular Sciences* 20, 15, doi: 10.3390/ijms20194882.
- 387 Ayala-Torres, C.; Krug, S.M.; Schulzke, J.D.; Rosenthal, R. and Fromm, M. (2019): Tricellulin Effect on Paracellular Water Transport. *International Journal of Molecular Sciences* 20, 15, doi: 10.3390/ijms20225700.
- 388 Schuetz, A.; Radusheva, V.; Krug, S.M. and Heinemann, U. (2017): Crystal structure of the tricellulin C-terminal coiled-coil domain reveals a unique mode of dimerization. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1405, 147-159, doi: 10.1111/nyas.13408.
- 389 Higashi, T.; Tokuda, S.; Kitajiri, S.; Masuda, S.; Nakamura, H.; Oda, Y. and Furuse, M. (2013): Analysis of the 'angulin' proteins LSR, ILDR1 and ILDR2-tricellulin recruitment, epithelial barrier function and implication in deafness pathogenesis. *Journal of Cell Science* 126, 966-977, doi: 10.1242/jcs.116442.
- 390 Oda, Y.; Otani, T.; Ikenouchi, J. and Furuse, M. (2014): Tricellulin regulates junctional tension of epithelial cells at tricellular contacts through Cdc42. *Journal of Cell Science* 127, 4201-4212, doi: 10.1242/jcs.150607.
- 391 Cording, J.; Arslan, B.; Staat, C.; Dithmer, S.; Krug, S.M.; Kruger, A.; Berndt, P.; Gunther, R.; Winkler, L.; Blasig, I.E. and Haseloff, R.F. (2017): Trictide, a tricellulin-derived peptide to overcome cellular barriers. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1405, 89-101, doi: 10.1111/nyas.13392.
- 392 Sumitomo, T.; Nakata, M.; Higashino, M.; Yamaguchi, M. and Kawabata, S. (2016): Group A Streptococcus exploits human plasminogen for bacterial translocation across epithelial barrier via tricellular tight junctions. *Scientific Reports* 6, 13, doi: 10.1038/srep20069.
- 393 Jennek, S.; Mittag, S.; Reiche, J.; Westphal, J.K.; Seelk, S.; Dorfel, M.J.; Pfirrmann, T.; Friedrich, K.; Schutz, A.; Heinemann, U. and Huber, O. (2017): Tricellulin is a target of the ubiquitin ligase Itch. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1397, 157-168, doi: 10.1111/nyas.13349.
- 394 Takasawa, A.; Murata, M.; Takasawa, K.; Ono, Y.; Osanai, M.; Tanaka, S.; Nojima, M.; Kono, T.; Hirata, K.; Kojima, T. and Sawada, N. (2016): Nuclear localization of tricellulin promotes the oncogenic property of pancreatic cancer. *Scientific Reports* 6, 12, doi: 10.1038/srep33582.
- 395 Morampudi, V.; Graef, F.A.; Stahl, M.; Dalwadi, U.; Conlin, V.S.; Huang, T.; Vallance, B.A.; Yu, H.B. and Jacobson, K. (2017): Tricellular Tight Junction Protein Tricellulin Is Targeted by the

- Enteropathogenic *Escherichia coli* Effector EspG1, Leading to Epithelial Barrier Disruption. *Infection and Immunity* 85, 20, doi: 10.1128/iai.00700-16.
- 396 Krug, S.M.; Bojarski, C.; Fromm, A.; Lee, I.M.; Dames, P.; Richter, J.F.; Turner, J.R.; Fromm, M. and Schulzke, J.D. (2018): Tricellulin is regulated via interleukin-13-receptor alpha 2, affects macromolecule uptake, and is decreased in ulcerative colitis. *Mucosal Immunology* 11, 345-356, doi: 10.1038/mi.2017.52.
- 397 Markov, A.G.; Vishnevskaya, O.N.; Okorokova, L.S.; Fedorova, A.A.; Kruglova, N.M.; Rybalchenko, O.V.; Aschenbach, J.R. and Amasheh, S. (2019): Cholera toxin perturbs the paracellular barrier in the small intestinal epithelium of rats by affecting claudin-2 and tricellulin. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 471, 1183-1189, doi: 10.1007/s00424-019-02294-z.
- 398 Tornabene, E.; Helms, H.C.C.; Pedersen, S.F. and Brodin, B. (2019): Effects of oxygen-glucose deprivation (OGD) on barrier properties and mRNA transcript levels of selected marker proteins in brain endothelial cells/astrocyte co-cultures. *Plos One* 14, 20, doi: 10.1371/journal.pone.0221103.
- 399 Montagne, A.; Zhao, Z. and Zlokovic, B.V. (2017): Alzheimer's disease: A matter of blood-brain barrier dysfunction? *Journal of Experimental Medicine* 214, 3151-3169, doi: 10.1084/jem.20171406.
- 400 Zlokovic, B.V. (2011): Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 12, 723-738, doi: 10.1038/nrn3114.
- 401 Alvarez, J.I.; Cayrol, R. and Prat, A. (2011): Disruption of central nervous system barriers in multiple sclerosis. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease* 1812, 252-264, doi: 10.1016/j.bbadis.2010.06.017.
- 402 Henkel, J.S.; Beers, D.R.; Wen, S.; Bowser, R. and Appel, S.H. (2009): Decreased mRNA expression of tight junction proteins in lumbar spinal cords of patients with ALS. *Neurology* 72, 1614-1616, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a41228.
- 403 Brylev, L.V.; Zakharova, M.N.; Zavalishin, I.A. and Gulyaeva, N.V. (2012): Disruption of Blood-Brain Barrier in Amyotrophic Lateral Sclerosis: an Update. *Neurochemical Journal* 6, 64-70, doi: 10.1134/s1819712411040064.
- 404 Gray, M.T. and Woulfe, J.M. (2015): Striatal blood-brain barrier permeability in Parkinson's disease. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 35, 747-750, doi: 10.1038/jcbfm.2015.32.
- 405 Drouin-Ouellet, J.; Sawiak, S.J.; Cisbani, G.; Lagace, M.; Kuan, W.L.; Saint-Pierre, M.; Dury, R.J.; Alata, W.; St-Amour, I.; Mason, S.L.; Calon, F.; Lacroix, S.; Gowland, P.A.; Francis, S.T.; Barker, R.A. and Cicchetti, F. (2015): Cerebrovascular and blood-brain barrier impairments in Huntington's disease: Potential implications for its pathophysiology. *Annals of Neurology* 78, 160-177, doi: 10.1002/ana.24406.
- 406 Marchi, N.; Granata, T.; Ghosh, C. and Janigro, D. (2012): Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: Pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia* 53, 1877-1886, doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03637.x.
- 407 Greene, C.; Kealy, J.; Humphries, M.M.; Gong, Y.; Hou, J.; Hudson, N.; Cassidy, L.M.; Martiniano, R.; Shashi, V.; Hooper, S.R.; Grant, G.A.; Kenna, P.F.; Norris, K.; Callaghan, C.K.; Islam, M.N.; O'Mara, S.M.; Najda, Z.; Campbell, S.G.; Pachter, J.S.; Thomas, J.; Williams, N.M.; Humphries, P.; Murphy, K.C. and Campbell, M. (2018): Dose-dependent expression of claudin-5 is a modifying factor in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 23, 2156-2166, doi: 10.1038/mp.2017.156.
- 408 Kealy, J.; Greene, C. and Campbell, M. (2020): Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. *Neuroscience Letters* 726, 14, doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.033.
- 409 Higashida, T.; Kreipke, C.W.; Rafols, J.A.; Peng, C.Y.; Schafer, S.; Schafer, P.; Ding, J.Y.; Dornbos, D.; Li, X.H.; Guthikonda, M.; Rossi, N.F. and Ding, Y.C. (2011): The role of hypoxia-inducible factor-1 α , aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury Laboratory investigation. *Journal of Neurosurgery* 114, 92-101, doi: 10.3171/2010.6.Jns10207.
- 410 Jungner, M.; Siemund, R.; Venturoli, D.; Reinstrup, P.; Schalen, W. and Bentzer, P. (2016): Blood-brain barrier permeability following traumatic brain injury. *Minerva Anestesiologica* 82, 525-533.

- 411 Merali, Z.; Huang, K.; Mikulis, D.; Silver, F. and Kassner, A. (2017): Evolution of blood-brain-barrier permeability after acute ischemic stroke. *Plos One* 12, doi: 10.1371/journal.pone.0171558.
- 412 Spindler, K.R. and Hsu, T.H. (2012): Viral disruption of the blood brain barrier. *Trends in Microbiology* 20, 282-290, doi: 10.1016/j.tim.2012.03.009.
- 413 van Sorge, N.M. and Doran, K.S. (2012): Defense at the border: the blood-brain barrier versus bacterial foreigners. *Future Microbiology* 7, 383-394, doi: 10.2217/fmb.12.1.
- 414 Huber, J.D.; Witt, K.A.; Hom, S.; Egleton, R.D.; Mark, K.S. and Davis, T.P. (2001): Inflammatory pain alters blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 280, H1241-H1248.
- 415 Brooks, T.A.; Hawkins, B.T.; Huber, J.D.; Egleton, R.D. and Davis, T.P. (2005): Chronic inflammatory pain leads to increased blood-brain barrier permeability and tight junction protein alterations. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 289, H738-H743, doi: 10.1152/ajpheart.01288.2004.
- 416 Mohammadi, M.T. and Dehghani, G.A. (2014): Acute hypertension induces brain injury and blood-brain barrier disruption through reduction of claudins mRNA expression in rat. *Pathology Research and Practice* 210, 985-990, doi: 10.1016/j.prp.2014.05.007.
- 417 Setiadi, A.; Korim, W.S.; Elsaafien, K. and Yao, S.T. (2018): The role of the blood-brain barrier in hypertension. *Experimental Physiology* 103, 337-342, doi: 10.1113/ep086434.
- 418 Sajja, R.K.; Rahman, S. and Cucullo, L. (2016): Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction: A focus on the role of oxidative stress. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 36, 539-554, doi: 10.1177/0271678x15616978.
- 419 Rubio-Araiz, A.; Porcu, F.; Perez-Hernandez, M.; Garcia-Gutierrez, M.S.; Aracil-Fernandez, M.A.; Gutierrez-Lopez, M.D.; Guerri, C.; Manzanares, J.; O'Shea, E. and Colado, M.I. (2017): Disruption of blood-brain barrier integrity in postmortem alcoholic brain: preclinical evidence of TLR4 involvement from a binge-like drinking model. *Addiction Biology* 22, 1103-1116, doi: 10.1111/adb.12376.
- 420 Gabathuler, R. (2010): Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases. *Neurobiology of Disease* 37, 48-57, doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.028.
- 421 Pollard, T.D.; Earnshaw, W.C.; Lippincott-Schwartz, J. and Johnson, G., 2017, *Cell Biology (3rd Edition)*, Elsevier, B.V., Philadelphia, PA, USA.
- 422 Kondoh, M.; Takahashi, A.; Fujii, M.; Yagi, K. and Watanabe, Y. (2006): A novel strategy for a drug delivery system using a claudin modulator. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 29, 1783-1789, doi: 10.1248/bpb.29.1783.
- 423 Castro, V. (2011): The interplay between occludin and ZO-1 is redox sensitive. Freie Universität Berlin, Germany, doi: 10.17169/refubium-12742.

Adresse des Verfassers: iblasig@berlincures.com