

神经纤毛蛋白-1 与神经胶质母细胞瘤发生发展的相关性研究进展

倪 羽, 赵梓彤, 李 里, 姜秋颖

(哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘 要:神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP1)是一种广泛表达的跨膜蛋白,其在各种肿瘤组织中广泛表达,随肿瘤恶性程度的增加而上调,与肿瘤预后显著相关。胶质母细胞瘤(GBM)是脑恶性肿瘤中最常见、恶性程度最高的肿瘤类型。研究发现,NRP1 对于肿瘤的调控和促进作用在神经胶质母细胞瘤(GBM)中更为显著。体内实验表明,NRP1 以共受体的形式参与、调节了 GBM 中血管生长因子的激活,进而促进 GBM 的发展。全文综述了 NRP1 的结构与功能特点,以及 NRP1 参与 GBM 发生、发展过程的研究进展。

主题词:神经纤毛蛋白-1;神经胶质母细胞瘤;相关性

中图分类号:R739.41 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2021)07-0586-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.07.B013

Research Progress on Relationship Between Neurociliary Protein-1 and Occurrence and Development of Glioblastoma

NI Yu, ZHAO Zi-tong, LI Li, JIANG Qiu-ying

(Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract: Neurociliary protein-1 (neuropilin-1, NRP1) is a widely expressed transmembrane protein. In tumor tissues its expression is significantly related to the increased malignancy of tumor and prognosis of patients. Glioblastoma(GBM) is one of the most common and highly malignant brain tumors. Studies have revealed that NRP1, as a co-receptors, is involved in the regulation and activation of vascular growth factors to promote the development of GBM. This article reviews the structural and functional characteristics of NRP1, and the research progress on the relationship between NRP1 and the occurrence and development of GBM.

Subject words: neuropilin-1; glioblastoma; relationship

神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP1)来自一个保守的、广泛表达的跨膜蛋白小家族,最初研究中发现 NRP1 广泛分布于成人组织中并参与轴突引导和血管发育的调节^[1]。近年来研究发现,与正常对照相比,在不同来源的癌细胞和肿瘤活检组织中其水平常显著性升高^[2-3]。NRP1 表达随着肿瘤恶性程度的增加而上调,高表达 NRP1 与患者预后显著性相关^[4-5]。据报道,NRP1 在人类肿瘤组织中频繁上调,并通过与多种细胞外生长因子及其受体的相互作用促进肿

瘤的进展^[6-8]。NRP1 的调控和促进作用在神经胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)中更为显著,体内实验表明,NRP1 可以促进 GBM 的生长,其高水平表达与浸润行为和转移潜能相关^[9]。本文综述 NRP1 的结构与功能特点,以及 NRP1 在 GBM 发生、发展过程中的作用。

1 神经纤毛蛋白-1 结构及共受体功能

1.1 神经纤毛蛋白-1 的结构

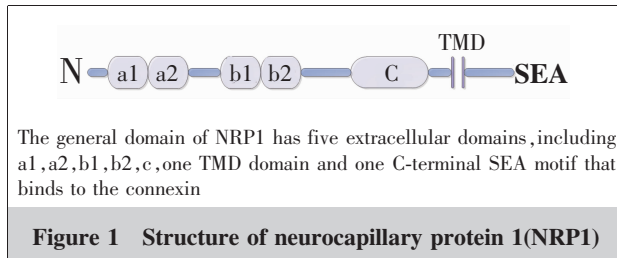
神经纤毛蛋白(NRP1)作为 I 型跨膜糖蛋白,其分子量为 120kD~130kD,包括由 5 个结构域组成的

基金项目:国家自然科学基金(81702464)

通信作者:姜秋颖,主任,主任医师,教授,硕士生导师;哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤内科,哈尔滨市南岗区学府路 246 号(150086);E-mail:jiangqiuying@medmail.com.cn

收稿日期:2020-10-20;**修回日期:**2020-12-07

胞外部分和一个跨膜片段以及由 44 个氨基酸(AA)组成的短胞质尾巴。胞外区由 a1/a2、b1/b2 和 c (MAM)结构域组成。a1/a2 结构域(或 CUB 结构域)分别由 110 个氨基酸组成;b1/b2 结构域各为 150 个氨基酸;c 结构域被认为与受体二聚有关,c-末端的 SEA 基序^[10-12](Figure 1)。



1.2 神经纤毛蛋白-1 的共受体功能

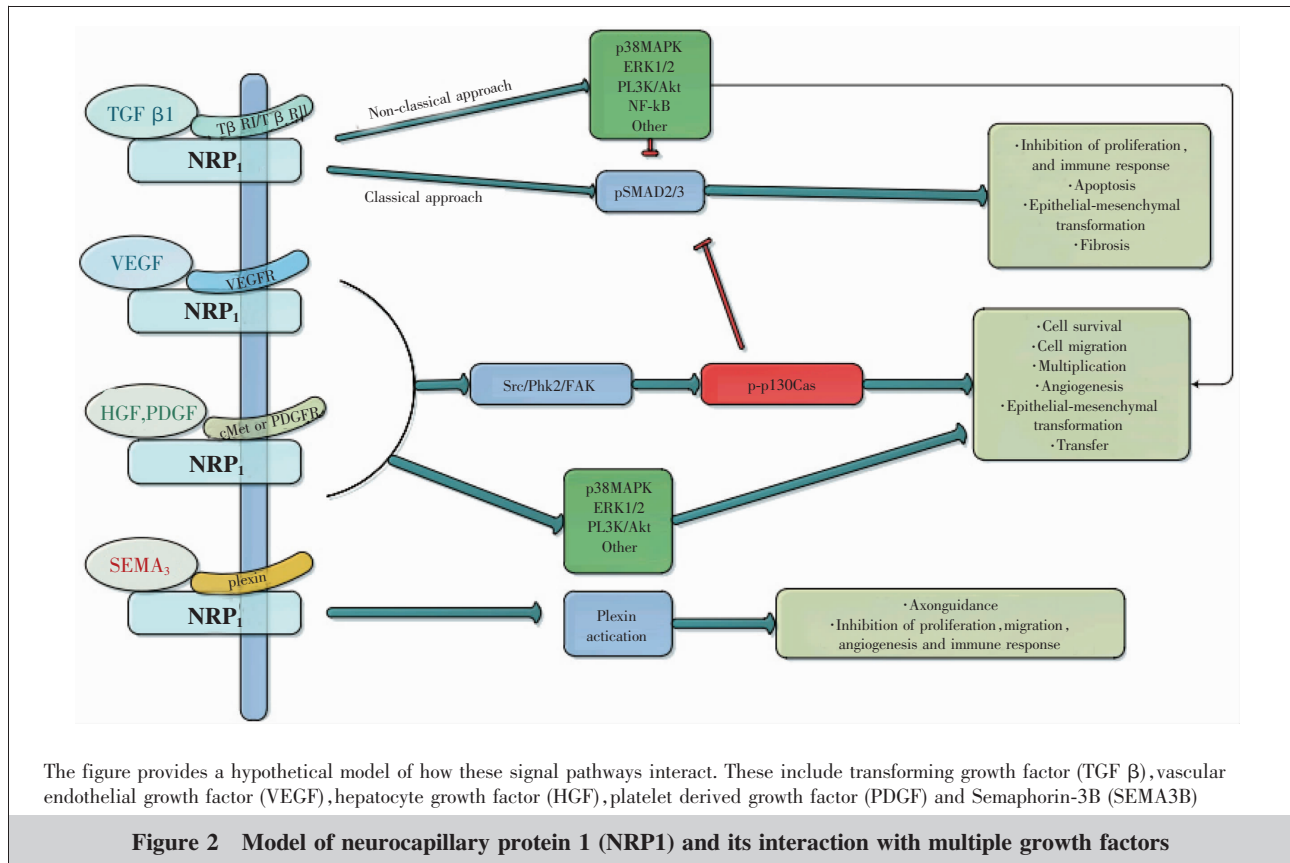
由于 NRP1 内缺少催化结构域,使其缺乏内在的信号传导能力。因此,NRP1 主要作为共受体来行使其活动。NRP1 通过其胞质 C 末端基序(SEA)与胞浆结构域(PDZ)中的联结蛋白(GIPC)结合^[13-14]形成一个分子平台,使小 G 蛋白 Ras、Rac1 或 RhoA 募集到膜上。这是刺激细胞外调节蛋白激酶(ERK)和蛋白激酶 B(AKT)信号通路的起点^[15]。NRP1 与至少 5 个不同

特异性的介体家族的配体和受体相互作用(Figure 2)。

在信号素 3B(SEMA3B)重组蛋白中 NRP1 通过 a1、a2、b1 和 b2 结构域与 plexins (SEMA 的特异性受体)相互作用介导轴突引导和信号传导途径的激活^[18]。在血管内皮生长因子(VEGF)家族中,NRP1 与在许多癌症中表达最多且活性最高的 VEGF165 结合形成复合物,将受体 VEGFR1 和 VEGFR2 结合在一起,放大 VEGF 诱导的信号,从而刺激血管生成^[16]。此外,无论是在肝细胞生长因子(HGF)还是转化生长因子 β 1,以及血小板衍生生长因子、成纤维细胞生长因子信号通路中 NRP1 都发挥其共受体作用,参与肿瘤的发生、发展以及肿瘤血管生成^[16-21]。

2 神经纤毛蛋白-1 参与神经胶质母细胞瘤的生长、转移

胶质母细胞瘤是脑恶性肿瘤中最常见,恶性程度最高的肿瘤类型^[22]。根据 2016 年中国癌症统计数据,中国男性恶性脑肿瘤发病率逐年上升,年增长率为 2.1%^[23]。尽管临床使用了手术加术后放疗和替莫



唑胺化疗的标准治疗方案^[24],但中位生存期只有15个月,不到5%的患者在确诊后存活超过5年。GBM的高度异质性、血脑屏障的存在、高复发率以及对化疗药物的耐药性是其预后差和治疗失败的主要原因^[25-28]。

2.1 跨膜蛋白信号通路的激活

GBM是高度血管化的肿瘤,因为血管生成、新生血管的形成是肿瘤生长所必需的,可以为肿瘤组织提供氧气和营养^[29]。血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等微血管生长因子的上调造成了胶质瘤血管的生成和肿瘤的进展。

血管内皮生长因子(VEGF)作为血管生成的主要调节因子,它与内皮细胞上的血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR2)结合诱导了一系列不同的信号通路^[30-31]。血管生成中断会导致肿瘤消退的想法导致了靶向VEGF/VEGFR2信号通路的药物的开发,如抗VEGF的单克隆抗体贝伐单抗和其他酪氨酸激酶抑制剂^[32]。但无论是贝伐单抗还是其他VEGF抑制剂(如西地尼布)始终没有总生存期获益^[33]。

研究中使用替莫唑胺(TMZ)和抗VEGF处理四种不同细胞系的GBM细胞时,发现这种联合治疗并不会减少VEGF的核心受体VEGFR1和VEGFR2的表达,而其中的NRP1表达明显下降^[34]。研究发现NRP1增强了VEGF与VEGFR2的亲合力,并增加其VEGFR2的磷酸化,从而增强下游信号^[35]。其中,NRP1内的PDZ结合域为VEGF-VEGFR2和NRP1的结合提供了可能^[36]。VEGF-VEGFR2和NRP1相互作用保证了VEGFR2持续分泌,刺激下游信号分子p130Cas(p130 Crk-associated substance)的磷酸化^[37],从而促进GBM肿瘤的生长、侵袭性,增强对某些治疗的抵抗力^[38-39](Figure 2)。

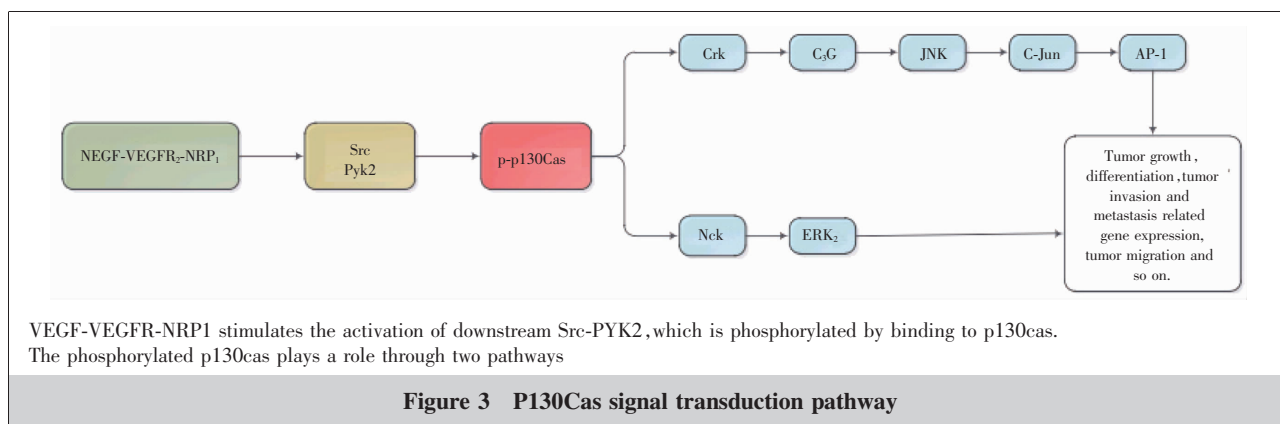
p130Cas是一种参与细胞骨架重组的适配蛋白,它既可被酪氨酸磷酸化,也可以被丝氨酸磷酸化。磷酸化后的p130cas与Crk结合,进一步激活转录因子AP-1进而刺激肿瘤侵袭相关基因的表达;此外它还可以与Nck结合促进ERK2通路,加强肿瘤的增生和迁移^[40](Figure 3)。在GBM中,除VEGFR2对于p130Cas的磷酸化作用外,研究发现PDGFR与cMet也可以刺激p130Cas的磷酸化^[37]。

肝细胞生长因子/散射因子(HGF/SF)通过其同源表面受体cMet调节细胞增殖、迁移和形态。HGF/SF/cMet信号通路的激活与人脑胶质瘤的恶性程度相关。细胞外信号调节激酶(ERK)和bcl-2细胞死亡拮抗剂(Bad)等信号分子的激活参与了癌细胞的HGF/SF/cMet通路^[41]。NRP1在胶质瘤细胞中的表达可能通过自分泌环增强HGF/SF/cMet对肿瘤进展的刺激作用^[42]。

转化生长因子 β 信号通路是GBM发病机制的主要驱动因子之一^[43]。转化生长因子 β 信号主要由I型和II型跨膜受体介导,这些受体具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性,并通过多种细胞内效应蛋白(包括“典型的”smad转录因子)传递信号^[44]。GBM细胞中NRP1可以刺激转化生长因子 β 受体的内化和信号传递,促进肿瘤的进展^[45]。

2.2 MiRNA介导的信号通路

MicroRNA是一种长度约为20~25个核苷酸的小分子非编码RNA,miRNA可降解目标mRNA,也可抑制其翻译成蛋白质。因此,miRNA一直被认为是治疗各种疾病的较有前途的分子药物。目前的证据表明,miRNA在细胞发育和生物学过程中起着重要的作用,包括调节肿瘤的发生发展,对肿瘤细胞的增殖、凋亡和侵袭有积极或消极的作用(作为癌基因



或抑癌基因)^[46]。此外,已有各种 miRNA 被报道与胶质瘤有关,如 miR-21、miR-23a、miR-124 等,特别是 miR-124 在许多研究中得到了广泛的研究,与正常组织相比,它在包括人脑胶质瘤在内的各种癌症中的表达明显下调^[47]。

研究发现 NRP-1 可通过促进 G1/S 期转变而促进胶质瘤细胞增殖,而 miR-124-3p 是 NRP1 的上游调控因子,其可以与 NRP-1 的 3'UTR 区特异性结合来影响 NRP1 通过的胞质 C 末端基序(SEA)与胞浆结构域(PDZ)中的联结蛋白(GIPC)结合。miR-124-3p 过表达使胶质瘤细胞阻滞于 G1/S 期。此外,研究还发现 miR124-3p/NRP1/GIPC1 在胶质瘤中发挥重要作用,通过介导下游的 PI3K/AKT/NFκB 和 KRAS/ERK 信号通路促进肿瘤的发生和肿瘤血管的生成^[48]。在另一项研究中通过荧光素酶检测,发现 *Nrp1* 是 hsa-mir-218-5p 的靶基因。*Nrp1* 和 hsa-mir-218-5p 之间相互作用通过调节血管生成、凋亡和磷酸化等过程参与了 GBM 的产生和发展^[49]。

2.3 胶质母细胞瘤干细胞

胶质母细胞瘤干细胞 (glioblastoma stem cells, GSCs)是一种多功能肿瘤起始细胞,具有可广泛自我更新、多系分化,以及在体内驱动恶性生长的潜力。GSCs 在促进肿瘤治疗耐药、肿瘤侵袭、肿瘤血管生成、免疫逃避、肿瘤支持巨噬细胞的募集以促进恶性生长中都发挥着至关重要的作用。GSCs 的标志物包括 CD133、CD15、L1CAM 和 SOX2 等^[50]。

GSCs 的生长依赖于一种自分泌、高度动态的信号通路,其中包括:VEGF 及其持续的分泌、VEGFR2 及其与 NRP1 的相互作用以及动态 VEGFR2 和 NRP1 内化/再循环,以生存、增殖、形成肿瘤(包括与血管生态位的串扰)。VEGF-VEGFR2-NRP1 介导的 GSCs 信号通路通过 VEGF 配体(VEGFR2)的持续分泌而保持自分泌,从而持续激活细胞内的下游存活通路,促进 GBM 肿瘤的生长、侵袭性,增强对某些治疗的抵抗力^[35]。

GSCs 分泌的引导分子 Sema3A(Sema3A)是另一种在肿瘤血管生成中功能模糊的促渗透因子,Sema3A/NRP1 可募集的髓样细胞可以通过分泌促血管生成因子来促进血管的形成,从而进一步促进 GBM 的复发和侵袭性,这种促血管作用不依赖于 VEGF/NRP1 作用^[51]。

3 小结与展望

NRP1 作为一种跨膜蛋白广泛分布于成人组织中并参与轴突引导和血管发育的调节,它在多种肿瘤中高度表达与预后显著相关。由于 NRP1 在血管生成和肿瘤发展中的作用,NRP1 已成为肿瘤治疗中的重要靶点。针对 NRP1 的单克隆抗体 MNRP-1685A 正在临床实验中,几种 NRP1 抑制剂(小分子、肽等)目前也处于临床前期^[52]。

NRP1 在神经胶质母细胞瘤的高表达,参与多种信号通路调控 GBM 的发生、发展,与预后相关。除作为共受体调节经典的 VEGF/VEGFR2 信号通路外,NRP1 还可以通过调控 PDGF、HGF、TGFβ 等微血管增殖因子达到促进 GBM 进展的目的。MiR124-3p 作为 NRP1 的上游信号通过介导下游的 PI3K/AKT/NFκB 和 KRAS/ERK 信号通路影响肿瘤的生成和血管生长。一些研究还通过下调 NRP1 的 RNA 水平,下调 Bcl-2 家族的表达,阻断丝裂原活化蛋白激酶信号通路,抑制胶质瘤细胞的增殖和诱导细胞凋亡^[53],这些特征都提醒 NRP1 是治疗 GBM 的重要靶点。

参考文献:

- [1] Guttman-Raviv N, Kessler O, Shraga-Heled N, et al. The neuropilins and their role in tumorigenesis and tumor progression[J]. Cancer Lett, 2006, 231(1): 1-11.
- [2] Chaudhary B, Khaled YS, Ammori BJ, et al. Neuropilin 1: function and therapeutic potential in cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(2): 81-99.
- [3] Napolitano V, Tamagnone L. Neuropilins controlling cancer therapy responsiveness responsiveness[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8): 21-33.
- [4] G  rald J Prud'homme, Glinka Y. Neuropilins are multifunctional coreceptors involved in tumor initiation, growth, metastasis and immunity[J]. Oncotarget, 2012, 3(9): 921-939.
- [5] Rizzolio S, Tamagnone L. Multifaceted role of neuropilins in cancer[J]. Curr Med Chem, 2011, 18(23): 3563-3575.
- [6] Lampropoulou A, Ruhrberg C. Neuropilin regulation of angiogenesis[J]. Biochem Soc Trans, 2014, 42(6): 1623-1628.
- [7] Plein A, Fantin A, Ruhrberg C. Neuropilin regulation of angiogenesis, arteriogenesis, and vascular permeability [J].

- Microcirculation, 2014, 21(4): 315–323.
- [8] Sohini R, Bag AK, Singh RK, et al. Multifaceted role of neuropilins in the immune system; potential targets for immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2017, 8(3): 1228.
- [9] Nasarre C, Roth M, Jacob L, et al. Peptide-based interference of the transmembrane domain of neuropilin-1 inhibits glioma growth in vivo [J]. *Oncogene*, 2010, 29(16): 2381–2392.
- [10] Pellet-Many C, Frankel P, Jia H, et al. Neuropilins: structure, function and role in disease [J]. *Biochem J*, 2008, 411(2): 211–226.
- [11] Wu YN, He LH, Bai ZT, et al. NRP1 is a prognostic factor and promotes the growth and migration of cells in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 7021–7032.
- [12] Roth L, Nasarre C, Dirrigrosch S, et al. Transmembrane domain interactions control biological functions of neuropilin-1 [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(2): 646–654.
- [13] Valdembré D, Caswell PT, Anderson KI, et al. Neuropilin-1/GIPC1 signaling regulates $\alpha 5 \beta 1$ integrin traffic and function in endothelial cells [J]. *PLoS Biol*, 2009, 27(1): e25.
- [14] Zhang G, Chen L, Sun K, et al. Neuropilin-1 (NRP-1)/GIPC1 pathway mediates glioma progression [J]. *Tumour Biol*, 2016, 34(3): 311–324.
- [15] Cao Y, E G, Wang E, et al. VEGF exerts an angiogenesis-independent function in cancer cells to promote their malignant progression [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(16): 3912–3918.
- [16] Auriau J, Roujeau C, Belaid Choucair Z, et al. Gain of affinity for VEGF165 binding within the VEGFR2/NRP1 cellular complex detected by an HTRF-based binding assay [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 158: 45–59.
- [17] Tomida C, Yamagishi N, Nagano H, et al. VEGF pathway-targeting drugs induce evasive adaptation by activation of neuropilin-1/cMet in colon cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(4): 1350–1362.
- [18] Chen Z, Gao H, Dong Z, et al. NRP1 regulates radiation-induced EMT via TGF- β /Smad signaling in lung adenocarcinoma cells [J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(10): 1281–1295.
- [19] Glinka Y, Stoilova S, Mohammed N, et al. Neuropilin-1 exerts co-receptor function for TGF- β 1 on the membrane of cancer cells and enhances responses to both latent and active TGF- β [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(4): 613–621.
- [20] Muhl L, Folestad EB, Gladh H, et al. Neuropilin 1 binds PDGF-D and is a co-receptor in PDGF-D-PDGFR β signaling [J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(8): 1365–1378.
- [21] Mercurio A. VEGF/neuropilin signaling in cancer stem cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 524–531.
- [22] Lopez-Bertoni H, Kotchetkov IS, Mihelson N, et al. A Sox2:miR-486-5p axis regulates survival of GBM cells by inhibiting tumor suppressor networks [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8): 1644–1655.
- [23] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 123–134.
- [24] Klautke G, Schütze M, Bombor I, et al. Concurrent chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with Topotecan for patients with glioblastoma multiforme [J]. *J Neurooncol*, 2006, 77(2): 199–205.
- [25] Qiu J, Shi Z, Jiang J. Cyclooxygenase-2 in glioblastoma multiforme [J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(1): 148–156.
- [26] Lefranc F, Le Rhun E, Kiss R, et al. Glioblastoma quo vadis: Will migration and invasiveness reemerge as therapeutic targets? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 68: 145–154.
- [27] Reardon DA, Wen PY. Glioma in 2014: unravelling tumour heterogeneity-implications for therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(2): 69–70.
- [28] Xiong Y, Chen R, Wang L, et al. Downregulation of miR186 promotes the proliferation and drug resistance of glioblastoma cells by targeting Twist1 [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 5301–5308.
- [29] Bastien JI, McNeill KA, Fine HA. Molecular characterizations of glioblastoma targeted therapy, and clinical results to date [J]. *Cancer*, 2015, 121(4): 502–516.
- [30] Olar A, Aldape KD. Using the molecular classification of glioblastoma to inform personalized treatment [J]. *J Pathol*, 2013, 232(2): 165–177.
- [31] Stiver SI, Tan X, Brown LF, et al. VEGF-A angiogenesis induces a stable neovasculature in adult murine brain [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004, 63(8): 841–855.
- [32] Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5): 740–750.
- [33] Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1954–1963.
- [34] Lee J, Kim E, Ryu SW, et al. Combined inhibition of vascular endothelial growth factor receptor signaling with temozolomide enhances cytotoxicity against human glioblastoma cells via downregulation of neuropilin-1 [J]. *J Neurooncol*, 2016, 128(1): 29–34.

- [35] Hamerlik P, Lathia JD, Rasmussen R, et al. Autocrine VEGF-VEGFR2-Neuropilin-1 signaling promotes glioma stem-like cell viability and tumor growth [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(3):507–520.
- [36] Prahst C, Herault M, Lanahan AA, et al. Neuropilin-1-VEGFR-2 complexing requires the PDZ-binding domain of neuropilin-1 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (37):25110–25114.
- [37] Evans IM, Yamaji M, Britton G, et al. Neuropilin-1 signaling through p130Cas tyrosine phosphorylation is essential for growth factor-dependent migration of glioma and endothelial cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(6):1174–1185.
- [38] Huang X, Ye Q, Chen M, et al. N-glycosylation-defective splice variants of neuropilin-1 promote metastasis by activating endosomal signals[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):76–86.
- [39] Reardon DA, Turner S, Peters KB, et al. A review of VEGF/VEGFR-targeted therapeutics for recurrent glioblastoma[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9(4):414–427.
- [40] Barrett A, Pellet-Mary C, Zachary IC, et al. P130Cas: a key signalling node in health and disease [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(4):766–777.
- [41] Cruickshanks N, Zhang Y, Yuan F, et al. Role and therapeutic targeting of the HGF/MET pathway in glioblastoma [J]. *Cancers*, 2017, 9(7):87.
- [42] Hu B, Guo P, Bar-Joseph I, et al. Neuropilin-1 promotes human glioma progression through potentiating the activity of the HGF/SF autocrine pathway [J]. *Oncogene*, 2007, 26(38):5577–5586.
- [43] Tang J, Yu B, Li Y, et al. TGF- β -activated lncRNA LINC00115 is a critical regulator of glioma stem-like cell tumorigenicity[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(12):e48170.
- [44] Colby DW, Prusiner SB. Signaling by the TGF β superfamily [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(1):13363–13383.
- [45] Kwiatkowski SC, Guerrero PA, Hirota S, et al. Neuropilin-1 modulates TGF β signaling to drive glioblastoma growth and recurrence after anti-angiogenic therapy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9):e0185065.
- [46] Yu J, Li A, Hong SM, et al. MicroRNA alterations of pancreatic intraepithelial neoplasias [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(4):981–992.
- [47] Li H, Xie S, Liu M, et al. The clinical significance of downregulation of miR-124-3p miR-146a-5p miR-155-5p and miR-335-5p in gastric cancer tumorigenesis[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(1):197–208.
- [48] Zhang G, Chen L, Khan AA, et al. MiRNA-124-3p/neuropilin-1(NRP-1) axis plays an important role in mediating glioblastoma growth and angiogenesis[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(3):635–644.
- [49] Xue L, Liu H, Chen Y, et al. Computational analysis and verification of molecular genetic targets for glioblastoma[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6):44–56.
- [50] Sattiraju A, Sai KKS, Mintz A. Glioblastoma stem cells and their microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1041:119–140.
- [51] Treps L, Edmond S, Harford-Wright E, et al. Extracellular vesicle-transported Semaphorin3A promotes vascular permeability in glioblastoma[J]. *Oncogene*, 2016, 35(20):2615–2623.
- [52] Weekes CD, Beeram M, Tolcher AW, et al. A phase I study of the human monoclonal anti-NRP1 antibody MN-RP1685A in patients with advanced solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(4):653–660.
- [53] Li X, Tang T, Lu X, et al. RNA interference targeting NRP-1 inhibits human glioma cell proliferation and enhances cell apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(6):1261–1266.