

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.15.034

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200305.1154.008.html>(2020-03-05)

神经导向分子 SEMA5A 的研究进展*

龚琳 综述,潘国庆[△]审校

(昆明医科大学第一附属医院病理科,昆明 650032)

[摘要] 信号素 5A(SEMA5A)是一类神经导向分子,近年发现它在神经发育、机体免疫、血管生成及肿瘤发生等多种病理生理过程中发挥重要作用。目前关于 SEMA5A 的认识是比较零散的,该文就近年 SEMA5A 的研究进展作一综述。

[关键词] 信号素类;神经系统;免疫系统;新生血管化,生理性;致癌作用;SEMA5A;综述

[中图分类号] R730.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)15-2566-06

Advances in axon guidance molecule SEMA5A*

GONG Lin, PAN Guoqing[△]

(Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] Semaphorin5A (SEMA5A) is a class of neural-directed molecules. In recent years, it is found to play an important role in various pathophysiological processes such as neural development, body immunity, angiogenesis and tumorigenesis. The current understanding of SEMA5A is relatively fragmented, this article reviews the research progress of SEMA5A in recent years.

[Key words] semaphorins; nervous system; immune system; neovascularization, physiologic; carcinogenesis; SEMA5A; review

信号素(semaphorins, SEMA)也称神经导向分子,最初被认为是神经系统中调节轴突功能活动的轴突引导蛋白^[1],后来发现 SEMA 蛋白在多种生理和病理过程中起着主要作用,包括神经发育、免疫反应、肿瘤进展等^[2-3]。SEMA5A 是 SEMA 家族的一个成员,研究发现 SEMA5A 除了有控制细胞迁移和轴突生长锥导向方面的作用外,其还在机体免疫、血管生成、肿瘤生长转移等中发挥作用^[4-6],这些过程多数都与肿瘤病理有关,提示 SEMA5A 可能在肿瘤治疗与预后方面有前景。本文就 SEMA5A 在多种生理和病理过程中的作用作一综述,为深入了解 SEMA5A 提供一定的认识。

1 SEMA 家族

SEMA 家族已发现 30 多个成员,根据它们的结构相似性、起源种类及特定类别的羧基末端可分为 8 个子类。SEMA1 和 SEMA2 是在无脊椎动物中发现的,SEMA3~7 存在于脊椎动物中,SEMA8 存在于病毒中^[1]。它们的结构特征是在氨基末端有一个保守

的约 500 个氨基酸组成的 SEMA 结构域,这是与同源受体结合所必需的。与之紧密耦合的是富含半胱氨酸的结构域(CRD),也称 MET 相关序列(MRS),该序列与酪氨酸激酶受体亚家族有同源性。它也可称为 PSI 结构域,因其在从蛋白、SEMA 和整合蛋白中常见。SEMA 是以同源二聚体的形式发挥作用,大量 SEMA-SEMA 结构域相互作用形成同源二聚体,目前还未发现功能单体或异源二聚体^[3]。SEMA 家族还可分为分泌型(SEMA2、3、5)和膜结合型(SEMA1、4~7)。膜结合型 SEMA 可以由跨膜结构域(SEMA1、4~6)跨膜,也有通过糖基磷脂酰肌醇(GPI)序列锚定的结构域(SEMA7)跨膜^[2]。

SEMA 的主要受体有两种,即从蛋白和神经素(NRPs)。膜结合型 SEMA 仅与从蛋白相互作用,而目前已知的分泌型蛋白 SEMA3 则需结合作为协同受体的 NRPs^[7]。从蛋白是一类单次跨膜细胞表面受体,可分为 4 个亚类(从蛋白 A~D),每个亚类的从蛋白还可细分,即从蛋白 A1~4、从蛋白 B1~3、从蛋白

C 和 D。它们的基本结构也非常类似,包括 1 个 N 端的 SEMA 结构域,3 个 PSI 结构域等。从蛋白主要参与细胞运动、血管生成、免疫应答和致癌作用等生物学过程。SEMA 与从蛋白作用位点由两者 SEMA 域的 β 螺旋桨叶之间的特征性插入形成。这些插入片段的不同长度和构象,组成了从蛋白的结合特异性。B 类从蛋白还包括 1 个与 Rho GEF 的 PDZ 域相互作用的 C 末端共有序列。SEMA5A 可激活从蛋白 B3^[3,6]。从蛋白可以是膜结合的或分泌的,它们可以通过结合各自的 SEMA 来介导自分泌或旁分泌进行信号传导^[8]。此外,它们既可以单独介导信号,也可以与它们的协同受体 NRPs 共同介导信号。

NRPs 是一种多功能的跨膜蛋白,是分泌型 SEMA 和血管内皮生长因子(VEGF)家族成员的受体。目前,已在脊椎动物中发现了两个成员,即 NRP1 和 NRP2。NRPs 已被证明参与了许多信号通路,尤其是生长因子酪氨酸激酶受体(RTKs)介导的,如肝细胞生长因子(HGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)和表皮生长因子(EGF)。这使得 NRPs 能够控制一系列关键的肿瘤机制,即肿瘤细胞增殖转移、肿瘤血管生成和免疫逃逸等^[7]。

2 SEMA5A

目前已发现 3 种 5 类 SEMA:SEMA5A、5B 和 5C,其中 SEMA5A 和 5B 是该家族的脊椎动物成员,SEMA5C 是在果蝇中发现的^[9]。SEMA5A 和 5B 最初在小鼠胚胎中被确定为 semF 和 semG。1999 年,SEMAPHORIN 命名委员会在统一的命名系统下将其重命名为 SEMA5A(小鼠)/SEMA5A(人类)和 SEMA5B(小鼠)/SEMA5B(人类)^[1]。

SEMA5A 定位于人染色体 5p15.2,全长 51.8 kb。SEMA5A 的细胞外结构域中存在 1 个特异性重复羧基末端,与血小板反应蛋白 1 和 2 上发现的 1 型重复序列具有高度相似性。血小板反应蛋白重复序列(TSP)可促进各种细胞与细胞外基质底物的附着和生长侵袭^[6,9],因此,推断 SEMA5A 可能在致瘤性和转移中发挥作用。而越来越多研究表明,SEMA5A 是一种双功能轴突指导分子,还可作为血管生成、转移过程中细胞迁移和癌细胞器官特异性归巢所必需分子^[10-12]。

3 SEMA5A 与神经系统

KANTOR 等^[13]研究发现 SEMA5A 可基于与细胞外基质中特定蛋白多糖的作用而发挥双向作用。SEMA5A 与硫酸软骨素蛋白聚糖(CSPGs)作用发挥抑制功能,而当其与轴突表达的硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPGs)作用时发挥引导功能。这种双功能可归因于 SEMA5A 存在两个功能相反的结构域:TSP 结构域通过吸引生长锥来介导运动轴突延伸,SEMA 结

构域通过阻止周围组织中轴突的分支来调节抑制过程^[14]。

发育过程中背根神经节(DRG)神经元的传出纤维会向其周围目标靶点伸长,有研究显示 SEMA5A 对 DRG 轴突具有吸引作用^[15-16]。在小鼠胚胎中,SEMA5A 在 DRG 传出纤维的路径中及其周围表达,且分泌 SEMA5A 的细胞聚集体在体外吸引了 DRG 轴突,拉长了 DRG 纤维,可帮助早期感觉网络的形成,然而 SEMA5A 对神经突向外生长却有抑制作用。在小鼠胚胎发育的视神经上皮细胞中检测到 SEMA5A,其引导信号通过约束内层神经元的内部丛状层来控制视网膜内层。SEMA5A 缺失的小鼠中,视网膜神经节细胞及无长素和双极细胞均表现出严重缺陷,可导致神经突误定位到视网膜的外部,这表明 SEMA5A 可抑制视网膜轴突的失调。

对 SEMA5A 突变小鼠的研究表明,SEMA5A 在出生后的海马中稳定表达,并持续到整个成年期,而缺乏 SEMA5A 的小鼠由于径向迁移受损而导致皮质形成异常^[17],说明 SEMA5A 在大脑正常发育中起着重要作用。FUS 基因突变引起毒性增加可导致肌萎缩性侧索硬化症(ALS)的发病,而 FUS 可直接与 SEMA5A mRNA 结合并以 FUS 剂量依赖性方式调节 SEMA5A 表达,因此 FUS 驱动的 SEMA5A 失调可能是 FUS 转基因小鼠认知缺陷的基础^[18]。临床研究还证实 SEMA5A 基因的多态性位点(SNP)与多种精神疾病有关,如 rs7702187 与帕金森病有关^[19]、rs194085 与自闭症有关^[20]等。全基因组关联分析也发现人染色体上 SEMA5A 附近的基因间 SNP 与自闭症谱系障碍(ASD)显著关联^[21]。

4 SEMA5A 与免疫系统

SEMA 是一个多样化的免疫调节剂家族,它在免疫反应的各个阶段可发挥重要作用^[22]。有研究通过基因芯片筛选了 SEMA5A 转染的细胞,发现 SEMA5A 与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(IL)-8 基因有关^[23],提示 SEMA5A 与先天性免疫有关。

研究发现 SEMA5A 在类风湿关节炎患者血清中的表达高于正常。SEMA5A 通过 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞可诱导细胞增殖和产生促炎性细胞因子,增强 IL-2/IL-15 刺激的作用。SEMA5A 还能诱导 CD4⁺ T 细胞向 Th1/Th17 亚群倾斜。因为 SEMA5A 诱导的 Th1/Th17 细胞和细胞因子(TNF- α 、IL-8)水平升高在类风湿性关节炎的发病机制中起着重要作用,表明 SEMA5A 可能促进类风湿性关节炎的发生、发展^[24]。在慢性原发性免疫性血小板减少症(ITP)患者中也发现 SEMA5A 升高可能促进 Th1 细胞导致炎性因子的分泌^[25]。而在系统性红斑狼疮^[26]、

表 1 SEMA5A 在常见几种肿瘤中的作用

项目	作用机制	对肿瘤的作用	临床及预后意义
多发性骨髓瘤、大肠癌	不详	不详	预后不良与 SEMA5A 的高表达有关
肺腺癌	不详	不详	SEMA5A 表达增高与死亡率降低有关
神经胶质瘤	Rac1 失活、GFAP 表达、PKC/fascin-1 磷酸化	抑制细胞侵袭并促进星形胶质细胞分化	SEMA5A 表达水平降低与存活率降低有关
胰腺癌	IL-8 和 VEGF 分泌增加、cMET 激活 (SEMA5A 缺失可通过 PI3K/Akt 途径抑制 GSK-3 β 的磷酸化且激活 TGF β)	肿瘤血管生成增加、促进肿瘤迁移、维持肿瘤细胞上皮表型	较高级别肿瘤和肝转移中 SEMA5A 的水平较高
胃癌	激活 MEK/细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 通路使 MMP9 上调、激活 PI3K/Akt/uPA 通路	促进肿瘤侵袭迁移	原发及淋巴结转移肿瘤中 SEMA5A 升高
宫颈癌	激活 Met 和 VEGF-C 表达、PI3K/Akt 途径上调 MMP2 和 MMP9	促进淋巴管生成、增加癌细胞侵袭能力	SEMA5A 表达水平高的患者更有可能发生转移
黑色素瘤	Akt/ERK 磷酸化、miR-204/c-Myb 轴和 Bcl-2 激活	促进黑色素瘤细胞体外迁移、侵袭及血管生成	SEMA5A 与肿瘤的恶性程度呈正相关

桥本甲状腺炎^[27]等疾病患者中也发现 SEMA5A 水平升高,提示 SEMA5A 可能在这些自身免疫性疾病中起关键作用。

5 SEMA5A 与血管生成

敲除小鼠 SEMA5A 基因导致的缺失突变体在胚胎发育第 11~12 天会死亡。检查突变体心血管系统后发现,虽然毛细血管网络没有受到影响,但颅区血管的二级和三级分支数量减少了^[28]。SEMA5A 基因缺失小鼠在颅脑血管结构中显示出缺陷,这为其在病理性血管生成中的作用奠定了基础^[29]。

血管生成级联反应的关键事件是增强细胞增殖,减少凋亡和增加迁移。用体外重组 SEMA5A 细胞外域 (ECD) 处理内皮细胞可增强蛋白激酶 B (Akt) 途径的增殖,还可通过诱导抗凋亡基因如 BCL-2 和 survivin 来抑制内皮细胞的凋亡。此外,还能通过 Met 酪氨酸激酶受体和上调基质金属蛋白酶 (MMP) 9 增强内皮细胞的迁移。皮下注射含 SEMA5A 的基质胶也可增强血管发芽^[29]。这些数据表明,SEMA5A 是一种促血管生成因子,可有效地诱导内皮细胞增殖和迁移并抑制细胞凋亡,其在不同细胞和功能阶段的转移过程中的功能值得进一步研究。

6 SEMA5A 与肿瘤

果蝇致死性巨型幼虫 [l(2)gl] 基因是果蝇的抑癌基因,因此 l(2)gl 基因缺失幼虫组织可以形成原发性肿瘤和转移。在 l(2)gl 基因缺失幼虫的 SEMA5C 基因中插入 P 元件,会导致肿瘤生长和移植组织转移的消失,而重构表型后又恢复为癌性生长,证明 SEMA5C 是致癌性所必需的。果蝇的 SEMA5C 和哺乳动物的 SEMA5A 是同源物,表明 SEMA5A 在肿瘤中

起类似作用^[30-31]。许多研究表明 SEMA5A 在不同类型的肿瘤中发挥不同的作用(表 1),如多发性骨髓瘤和大肠癌预后不良与 SEMA5A 的高表达有关^[32-33],而肺癌组织中 SEMA5A 表达明显下调,且 SEMA5A 表达增高的肺腺癌与病死率明显降低有关^[34]。目前的解释是 SEMA5A 引起的这种相反效应可能与肿瘤细胞类型特异性有关,因此需要进一步研究来了解这一信号轴在肿瘤中的作用机制。

6.1 SEMA5A 与神经胶质瘤

RhoGTP 酶是通过调节肌动蛋白细胞骨架来控制细胞运动的关键因素,特别是活性 Rac1 诱导肌动蛋白丝协调重组为片状脂蛋白,并刺激前缘突起的形成,引起细胞迁移^[35]。LI 等^[36]研究发现,SEMA5A/从蛋白 B3 可作用于 RhoGDI α 酶,诱导人神经胶质瘤细胞 U87MG 的迁移和侵袭明显抑制,导致 Rac1 失活。同时肌动蛋白结合蛋白 Fascin-1 的活性降低,从而导致细胞运动受损。同时发现 SEMA5A 还可诱导神经胶质原纤维酸性蛋白 GFAP 的表达促进胶质瘤细胞形态分化成具有星形胶质细胞的特征性表型^[37]。GFAP 在高级别胶质瘤中表达减少,因此,SEMA5A 通过调节 GFAP 可在高级别胶质瘤的间变性和浸润性特征中起重要作用^[38],今后可进一步探索 SEMA5A 作为胶质瘤治疗靶点的机制。

6.2 SEMA5A 与胰腺癌

SADANANDAM 等^[39]在人类胰腺癌细胞系 (T3M4) 培养的上清液中检测到了分泌形式的 SEMA5A,将不表达 SEMA5A 的胰腺癌细胞系 Panc1 用 SEMA5A 的细胞外结构域 (ECD) 转染,原位注射裸鼠使胰腺原发肿瘤的负担降低,但增强了对肝脏的

微转移,且肿瘤中微血管密度增加。体外培养 Panc1-SEMA5A-ECD 细胞后内皮细胞通过 IL-8 和 VEGF 的介导增殖明显增加,提示微转移增加可能是由肿瘤血管生成增加所致。这些结果提示 SEMA5A 的分泌形式在胰腺癌转移中具有重要作用,但还需要进一步的研究来检查胰腺癌患者体内是否存在分泌性 SEMA5A 及其自分泌机制。

SAXENA 等^[40]也发现分泌或膜结合形式的 SEMA5A 以从蛋白 B3 依赖性方式增强胰腺癌的迁移,而从蛋白 B3 可以激活 cMET。实验显示细胞对 SEMA5A 的趋化性被 cMET 抑制了 50% 以上,表明 cMET 激活是 SEMA5A 介导的迁移反应中必不可少的下游因素。但实验结果发现并不能完全抑制 SEMA5A 反应,因此不能排除 SEMA5A 参与其他激酶受体发挥作用的可能性。然而敲低 SEMA5A 基因后胰腺肿瘤细胞发生了间充质转化,即 SEMA5A 的丧失可能会促进转移。进一步研究后文章给出的解释是,在 SEMA5A 敲低的细胞中,一种可能机制是通过 PI3K/Akt 途径抑制 GSK-3 β 的磷酸化使 β -catenin 和 Snail 蛋白增加,且激活 TGF β 从而导致上皮-间质转化(EMT)^[41]。这些结果表明,SEMA5A 可能会特定地调节肿瘤细胞的转移能力。

6.3 SEMA5A 与胃癌

PAN 等^[42-43]研究显示,SEMA5A 及从蛋白 B3 的表达在原发及淋巴结转移胃癌组织和胃癌细胞系中升高,提示 SEMA5A/从蛋白 B3 在胃癌进展中发挥重要作用。深入研究发现,SEMA5A 可能通过与从蛋白 B3 结合,激活 MEK/ERK 通路,进而上调 MMP9 导致侵袭性增加。此外,过表达 SEMA5A 上调了 uPA 的表达和 Akt 的磷酸化水平,加入相应抗体后降低了胃癌细胞迁移和侵袭的能力,表明 PI3K/Akt/uPA 通路参与了 SEMA5A 诱导的胃癌细胞迁移和侵袭。幽门螺杆菌(Hp)感染可引起一系列癌前病变,是已知的胃癌最大的危险因素,同一小组的研究显示 SEMA5A 在 Hp 阳性的胃癌组织中表达明显高于 Hp 阴性的胃癌组织,且随着 Hp 感染胃癌细胞时间的增加,SEMA5A 与 MMP9 表达均上升^[44],这表明 SEMA5A 在胃癌中的作用可能与 Hp 感染有关。然而,还需要更多破译分子途径的研究。

6.4 SEMA5A 与宫颈癌

XIAO 等^[45]研究发现 SEMA5A 的过表达与淋巴管生成、预后差和宫颈癌细胞的转移潜力有关。在宫颈癌淋巴结转移中观察到更高的 SEMA5A 表达。机制研究发现 SEMA5A 激活 Met 介导的 VEGF-C 表达来促进淋巴管生成。还能通过 PI3K/Akt 途径上调 MMP2 和 MMP9 来增加癌细胞侵袭能力。通过调节宫颈癌患者的生存数据,表明 SEMA5A 过度表达

与宫颈癌的不良结果相关。这些发现都支持 SEMA5A 可能是宫颈癌的预后指标,对高危子宫颈癌患者的识别、对分子靶向治疗的发展具有重要意义。

6.5 SEMA5A 与黑色素瘤

研究显示 SEMA5A 可通过 Akt/ERK 磷酸化途径促进黑色素瘤细胞的体外迁移和侵袭及血管生成,且在强制表达 Bcl-2 后,SEMA5A 水平增加。C-myc 参与包括黑色素瘤在内的多种肿瘤的发展,而 Bcl-2 是 c-Myb 的靶标。MiR-204-5p 在黑色素瘤中表达下调,可作为肿瘤抑制因子发挥作用,而这个调控环包括 cMyb。而实验通过使用人工合成的 miR-204,证明了过度表达 miR-204 的黑色瘤细胞 c-Myb、SEMA5A 水平下降^[46-47]。因此,SEMA5A 可能成为治疗黑色素瘤的潜在靶标。

7 小 结

笔者集中总结了 SEMA5A 分子在多种生理病理过程相互作用中的表达和功能。SEMA5A 在神经系统具体作用的机制方面仍是研究的一个重要领域。SEMA5A 可刺激生成促炎性因子,且与自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎)相关,这都表明其在免疫应答中的潜力。神经系统与肿瘤的发生、发展密切相关,SEMA5A 在不同肿瘤可发挥不同功能,揭示了 SEMA5A 可作为肿瘤转移和潜在预后标志物的临床应用,然而还需要更深入的研究阐明这些信号传导途径机制。

参考文献

- [1] GOODMAN C S, KOLODKIN A L, LUO Y, et al. Unified nomenclature for the semaphorins/collapsins[J]. Cell, 1999, 97(5): 551-552.
- [2] ORR B O, FETTER R D, DAVIS G W, et al. Retrograde semaphorin-plexin signalling drives homeostatic synaptic plasticity [J]. Nature, 2017, 550(7674): 109-113.
- [3] YUZAKI M. Two classes of secreted synaptic organizers in the central nervous system[J]. Annu Rev Physiol, 2018, 80: 243-262.
- [4] JUNQUEIRA A C, YOTOKO K, ZOU H, et al. Origin and evolution of plexins, semaphorins, and Met receptor tyrosine kinases[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1970.
- [5] DELLOYE-BOURGEOIS C, BERTIN L, THOINET K, et al. Microenvironment-driven shift of cohesion/detachment balance within tumors induces a switch toward metastasis in neuroblastoma[J]. Cancer Cell, 2017, 32(4): 427-443.

- [6] ZHU G, ZHANG Q, REDDY E C, et al. The integrin PSI domain has an endogenous thiol isomerase function and is a novel target for antiplatelet therapy [J]. *Blood*, 2017, 129 (13): 1840-1854.
- [7] NAPOLITANO V, TAMAGNONE L. Neuropilins controlling cancer therapy responsiveness [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): E2049.
- [8] RUSSELL S A, BASHAW G J. Axon guidance pathways and the control of gene expression [J]. *Dev Dyn*, 2018, 247(4): 571-580.
- [9] KANG S, NAKANISHI Y, KIOI Y, et al. Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(6): 561-570.
- [10] LIU W N, YAN M, CHAN A M. A thirty-year quest for a role of R-Ras in cancer: from an oncogene to a multitasking GTPase [J]. *Cancer Lett*, 2017, 403: 59-65.
- [11] GURRAPU S, TAMAGNONE L. Semaphorins as regulators of phenotypic plasticity and functional reprogramming of cancer cells [J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(4): 303-314.
- [12] FRANZOLIN G, TAMAGNONE L. Semaphorin signaling in cancer-associated inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): E377.
- [13] KANTOR D B, CHIVATAKARN O, PEER K L, et al. Semaphorin5A is a bifunctional axon guidance cue regulated by heparan and chondroitin sulfate proteoglycans [J]. *Neuron*, 2004, 44(6): 961-975.
- [14] ALTO L T, TERMAN J R. Semaphorins and their signaling mechanisms [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1493: 1-25.
- [15] MASUDA T, SAKUMA C, YAGINUMA H, et al. Attractive and permissive activities of semaphorin5A toward dorsal root ganglion axons in higher vertebrate embryos [J]. *Cell Adh Migr*, 2014, 8(6): 603-606.
- [16] LUTTY G A, MCLEOD D S. Development of the hyaloid, choroidal and retinal vasculatures in the fetal human eye [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62: 58-76.
- [17] GIL V, DEL RÍO J A. Functions of plexins/neuropilins and their ligands during hippocampal development and neurodegeneration [J]. *Cells*, 2019, 8(3): E206.
- [18] HO W Y, CHANG J C, TYAN S H, et al. FUS-mediated dysregulation of *Sema5a*, an autism-related gene, in FUS mice with hippocampus-dependent cognitive deficits [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 11: ddz217.
- [19] UEKI M, KAWASAKI Y, TAMIYA G, et al. Detecting genetic association through shortest paths in a bidirected graph [J]. *Genet Epidemiol*, 2017, 41(6): 481-497.
- [20] KIM S A, KIM B N, KIM J W, et al. Polymorphism in the promoter region of *SEMA5A* is associated with sociality traits in Korean subjects with autism spectrum disorders [J]. *Psychiatry Investig*, 2017, 14(6): 876-878.
- [21] NAPOLI E, SONG G, PANOUTSOPOULOS A, et al. Beyond autophagy: a novel role for autism-linked *Wdly3* in brain mitophagy [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11348.
- [22] NISHIDE M, KUMANOGOHO A. The role of semaphorins in immune responses and autoimmune rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(1): 19-31.
- [23] MIRAKAJ V, ROSENBERGER P. Immunomodulatory functions of neuronal guidance proteins [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(6): 444-456.
- [24] 杜燕, 王加伟, 周美菊, 等. 类风湿关节炎患者血清神经轴突导向分子 Semaphorin 5A 表达及其对破骨细胞分化的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(9): 661-666.
- [25] PAPIC N, ZIDOVEC LEPEJ S, GORENEC L, et al. The association of semaphorins 3C, 5A and 6D with liver fibrosis stage in chronic hepatitis C [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0209481.
- [26] DU Y, WU X, CHEN M, et al. Elevated semaphorin5A in systemic lupus erythematosus is in association with disease activity and lupus nephritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 188(2): 234-242.
- [27] LIU Y, WANG S, GUO Q, et al. Elevated semaphorin5A in patients with Hashimoto's thyroiditis: a case-control study [J]. *Endocr Connect*, 2017, 6(8): 659-666.
- [28] SUN Q, LIU S, LIU K, et al. Role of Semaphorin signaling during cardiovascular development [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(11): e008853.
- [29] SADANANDAM A, ROSENBAUGH E G, SIN

- GH S, et al. Semaphorin5A promotes angiogenesis by increasing endothelial cell proliferation, migration, and decreasing apoptosis[J]. *Microvasc Res*, 2010, 79(1):1-9.
- [30] WOODHOUSE E C, FISHER A, BUNDLE R W, et al. Drosophila screening model for metastasis; Semaphorin 5C is required for 1(2) gl cancer phenotype[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(20):11463-11468.
- [31] STEDDEN C G, MENEGAS W, ZAJAC A L, et al. Planar-polarized Semaphorin-5C and plexin A promote the collective migration of epithelial cells in drosophila[J]. *Curr Biol*, 2019, 29(6):908-920.
- [32] HUANG L J, SHEN Y, BA J, et al. High expression levels of long noncoding RNA small nucleolar RNA host gene 18 and Semaphorin5A indicate poor prognosis in multiple myeloma[J]. *Acta Haematol*, 2019, 9:1-10.
- [33] 史长山, 王兴尧, 王晓光, 等. Semaphorin5A 在大肠癌组织中的表达及临床意义[J]. *解剖科学进展*, 2018, 24(2):146-148.
- [34] KO P H, LENKA G, CHEN Y A, et al. Semaphorin 5A suppresses the proliferation and migration of lung adenocarcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2019, 2(2):2590-2597.
- [35] ANGELUCCI C, LAMA G, SICA G. Multifaceted functional role of Semaphorins in glioblastoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9):E2144.
- [36] LI X, LAW J W, LEE A Y. Semaphorin5A and plexin-B3 regulate human glioma cell motility and morphology through Rac1 and the actin cytoskeleton[J]. *Oncogene*, 2012, 31(5):595-610.
- [37] ANGELOPOULOU E, PIPERI C. Emerging role of plexins signaling in glioma progression and therapy[J]. *Cancer Lett*, 2018, 414:81-87.
- [38] PERETZ L, BESSER E, HAJBI R, et al. Combined shRNA over CRISPR/cas9 as a methodology to detect off-target effects and a potential compensatory mechanism[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):93.
- [39] SADANANDAM A, SIDHU S S, WULLSCH LEGER S, et al. Secreted Semaphorin5A suppressed pancreatic tumour burden but increased metastasis and endothelial cell proliferation[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(3):501-507.
- [40] SAXENA S, HAYASHI Y, WU L, et al. Pathological and functional significance of Semaphorin-5A in pancreatic cancer progression and metastasis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(5):5931-5943.
- [41] SAXENA S, PUROHIT A, VARNEY M L, et al. Semaphorin-5A maintains epithelial phenotype of malignant pancreatic cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):1283-1298.
- [42] PAN G, ZHU Z, HUANG J, et al. Semaphorin5A promotes gastric cancer invasion/metastasis via urokinase-type plasminogen activator/phosphoinositide 3 Kinase/Protein Kinase B[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(8):2197-2204.
- [43] PAN G, SU G, WANG Y, et al. Effect of Helicobacter pylori on the expression of semaphorin5A in patients with gastric precancerous lesions and its clinical significance[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(2):1403-1409.
- [44] 刘涛, 李睿, 龚琳, 等. 胃幽门螺杆菌感染后 Semaphorin 5A 致胃癌可能机制的研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(3):189-193.
- [45] XIAO J B, LI X L, LIU L, et al. The association of Semaphorin5A with lymph node metastasis and adverse prognosis in cervical cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18:87-101.
- [46] KOMINA A V, PALKINA N V, AKSENENKO M B. Semaphorin-5A downregulation is associated with enhanced migration and invasion of BRAF-positive melanoma cells under vemurafenib treatment in melanomas with heterogeneous BRAF status[J]. *Melanoma Res*, 2019, 29(5):544-548.
- [47] D'AGUANO S, VALENTINI E, TUPONE M G, et al. Semaphorin5A drives melanoma progression: role of Bel-2, miR-204 and c-Myb[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):278-292.