

靶向神经纤毛蛋白 1 抗肿瘤治疗的研究进展

雷立旺, 姜宪

哈尔滨医科大学附属第一医院胃脾门静脉高压症外科, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 神经纤毛蛋白 1 (Neuropilin, NRP-1) 是一种非酪氨酸激酶跨膜蛋白, 最初发现在神经元轴突引导和胚胎血管生成中发挥作用。现已证明, NRP-1 可作为多功能受体调节包括血管内皮生长因子 (VEGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、成纤维生长因子 (bFGF) 等多种生长因子在内的多个信号通路, 参与肿瘤血管生成、细胞增殖、侵袭和耐药等。近年来, NRP-1 在肿瘤中作用机制的研究逐渐深入, 其靶向药的研发也趋于多样, 本文就 NRP-1 的生物学特性、在肿瘤中的作用以及相关药物研究进展作一综述。

关键词: 神经纤毛蛋白-1; 肿瘤; 治疗; 靶点

中图分类号: R 730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)11-1574-04

神经纤毛蛋白 (Neuropilin, NRP) 是 1987 年首次从非洲爪蟾视束中鉴定出的一种单程跨膜蛋白^[1]。NRP 家族有两个成员: NRP-1 和 NRP-2。1997 年, He 等^[2] 使用基因表达克隆技术发现 NRP-1 为神经系统发育过程中信号素 (SEMA)-3A 的受体。后来人们发现 NRP-1 在多种类型的癌细胞中表达^[3], 参与肿瘤发生的各个方面, 如血管生成、细胞存活、迁移、侵袭和化疗耐药等^[4-5], 且其过度表达与肿瘤恶性程度和不良预后有关^[6-8]。因此 NRP-1 是肿瘤治疗的一个新靶点。目前已经研究了许多方法, 包括多肽及拟肽、小干扰 RNA (siRNAs) 或微小 RNA (microRNAs)、可溶性 NRP 拮抗剂和单克隆抗体等。本文就 NRP-1 的生物学特性、在肿瘤的作用以及相关药物研究进展作一简要综述。

1 NRP-1 的生物学特性

NRP-1 基因全长 112 kb, 位于人染色体 10q12, 开放阅读框中含有 17 个外显子以及 16 个内含子。NRP-1 蛋白是一个相对分子质量为 130 000 ~ 140 000 的非酪氨酸激酶跨膜糖蛋白, 在脊椎动物中高度保守, 由一个 860 个氨基酸的胞外糖蛋白区、22 个氨基酸的跨膜区和一个 40 氨基酸的胞内区组成。胞外区有三个不同的结构域: 两个 Cubilin 同源 (CUB) 结构域 (a1/a2)、两个 Fv/Ⅷ 结构域 (b1/b2) 和 meprin/a5 蛋白/受体蛋白酪氨酸磷酸酶 μ (MAM) 结构域 (c)^[9], 它们可以通过与不同的分子结合来介导各种信号转导^[10]。如 Sema3A 与 NRP-1 的 a1/a2/b1 结构域结合, 血管内皮生长因子 (VEGF) 165 和肝素与 b1/b2 结构域结合, 而 MAM 结构域 (c) 被认为介导 NRP-1 的二聚化^[11]。单跨膜螺旋区介导 NRP-1 二聚体连接胞外区至胞内区。NRP-1 的胞内区缺少激酶序列, 本身在信号转导中不起作用。然而, 其 C 末端含有一个被称为 SEA 的三个氨基酸 (Ser-Glu-Ala) 序列, 它可通过胞内 PDZ 结构域 (GIPC 蛋白) 与激酶结合^[9]。因此尽管 NRP-1 缺乏固有的催化活性, 不能单独发出信号, 但其可调节许多细胞内蛋

白的信号传导, 包括磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K)/Akt, 细胞外信号调节激酶 (ERK), p130Cas (Crk 相关底物), Src (Src 原癌基因, 非受体酪氨酸激酶) 和 p38 丝裂原激活蛋白激酶以及转化生长因子 β (TGF β) 信号通路等^[12-13]。

NRP-1 首先在中枢神经系统的神经细胞上被发现^[14], 在心脏和胎盘中高表达, 在肺、肝、骨骼肌、肾脏和胰腺中中度表达, 以及在骨髓基质细胞、成骨细胞和角质形成细胞中表达, 在成人脑中低表达。后发现 NRP-1 在肿瘤组织中广泛表达, 包括口腔鳞癌、胃癌、胰腺导管腺癌、肝细胞癌、胆管癌、结肠直肠癌、前列腺癌、乳腺癌和恶性黑色素瘤等^[15]。

2 NRP-1 在肿瘤发生发展中的作用

2.1 增殖、侵袭和迁移 NRP-1 在肿瘤发生发展中起重要作用, 介导癌细胞的增殖、侵袭和迁移。去调控的增殖程序是癌细胞的一个重要的后天特征。NRP-1 已被证明参与胃癌、胰腺癌、肝细胞癌、肺癌、白血病和淋巴瘤和髓母细胞瘤等的细胞增殖。NRP-1 可作为辅助受体与 VEGF/VEGF 受体 2 (VEGFR2)、表皮生长因子 (EGF)/EGF 受体 (EGFR) 和肝细胞因子及其受体 (HGF/c-Met) 等途径共同作用来促进细胞增殖^[6, 16]。比如 VEGF/NRP-1 途径通过激活 Akt 参与癌细胞的增殖, 导致 p27^[17] 的顺序下调, 从而促进细胞周期从 G1 期进展到 S 期^[18]。转移是预后不良的指标, 可极大降低患者的生存率。Ma 等^[19] 证明 NRP-1 的表达水平与胰腺癌的淋巴转移呈正相关, 证实了 NRP-1 在转移中的关键作用。NRP-1 可通过 VEGF/VEGFR2 通路调节焦点黏附激酶 (FAK) 的磷酸化, FAK 是细胞迁移和转移的关键因子。Cao 等^[20] 发现高侵袭性肾癌细胞系中 NRP-1 的表达显著高于低侵袭性肾癌细胞系, 且使用短发夹 RNA (shRNA) 对 NRP-1 敲除后可降低癌细胞中基质金属蛋白酶 (MMP)-9 的表达和 RAC-1 的活性, 从而影响细胞的迁移和侵袭。同样的, 在乳腺癌中过表达的 miR-376a 可直接靶向 NRP-1 以抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[7]。

2.2 肿瘤血管生成 血管生成成为癌细胞增殖提供营养,并清除肿瘤代谢废物。NRP-1 作为重要的酪氨酸激酶受体 (RTK)、整合素和其他受体的辅助受体,对肿瘤血管系统的形成和功能至关重要。最近的研究发现,NRP-1 可作为辅助受体与 VEGF 和 VEGFR2 一起在促进肿瘤血管生成中发挥重要作用^[21]。Evans 等^[22]还发现 PDGF 通过 p130Cas 酪氨酸磷酸酶信号调节血管平滑肌细胞的迁移,而 NRP-1 在这个过程中与 PDGFR 起共同受体的作用。总的来说 NRP-1 介导的肿瘤血管生成的确切机制很难精确定位,因为 NRP-1 可与许多促癌配体和受体相互作用并影响血管生成。

2.3 上皮-间质转换(EMT) EMT 是一种潜在的肿瘤进展机制,其中上皮来源的肿瘤细胞经历表型转换以获得间充质表型,导致细胞间黏附的分解、细胞运动和迁移的增强。NRP-1 执行 TGF- β 的共同受体功能,并诱导 TGF- β 途径的激活^[23],该途径通过磷酸化 Smad2/3 促进 EMT, Smad2/3 与 Smad4 一起形成 Smad4 复合物,上调转录因子 Snail。Snail 通过上调 N-cadherin 和下调 E-cadherin 来诱导 EMT。NRP-1 的沉默可抑制上述 EMT 过程从而抑制胰腺癌细胞的转移^[19]。同理,用 RNA 结合蛋白 Lin28b 与 NRP-1 3'UTR 结合,提高 NRP-1 mRNA 的稳定性和表达,可增强胃癌细胞的 EMT 过程^[24]。

2.4 干细胞特性 癌症干细胞(CSCs)代表具有自我更新能力的肿瘤细胞亚群,并诱导肿瘤的产生和复发^[25]。有研究表明 NRP-1 在癌细胞中的表达或上调与 CSC 特性相关,并且 NRP-1 基因敲除的小鼠表现出 CSC 功能减弱^[26-27]。NRP-1 与髓母细胞瘤 CSCs 之间存在关联,并且参与它们的自我更新^[28]。VEGF-A 可以通过 NRP-1 增强表皮癌干细胞的存活^[29],以及侵袭性和高度血管化肿瘤的形成。Zhang 等^[30]的数据表明,VEGF-A/NRP-1 轴对 CSCs 形成可能是通过激活乳腺癌细胞中的 Wnt/ β -catenin 途径来实现的。阻断 VEGF-NRP 的相互作用可能代表着未来 CSC 靶向治疗的一种新方法。

2.5 治疗抵抗 放疗和化疗是目前治疗癌症患者最常用的方法,既可以单独使用,也可以结合使用。通常,放疗和大多数化疗处理通过靶向基因组 DNA,阻碍其复制,进而导致细胞生长抑制和凋亡死亡^[31]。事实上,电离辐射和化疗药物诱导各种类型的 DNA 损伤,包括链断裂、DNA 加合物和链内 DNA 交联;作为响应,癌细胞激活调节 DNA 修复、细胞周期和生存的信号通路。在参与适应性癌症治疗反应的信号转导途径中,有受 NRP-1 调节的酪氨酸激酶受体 (RTK),如 EGFR 和 IGF1-R,以及细胞内效应,如 PI3K/AKT、MAPK/ERK 或核因子(NF)- κ B^[32-33],因此推测 NRP-1 参与放疗和化疗敏感性和耐药机制。Wey 等^[34]研究显示 NRP-1 过度表达在胰管腺癌中介导化疗耐药的作用,过表达 NRP-1 的细胞系 FG 对失巢凋亡的敏感性较低,在吉西他滨或 5-氟尿嘧啶(5-FU)处理后,细胞存活率至少增加 30%。还有 Hang 等^[35]也发现抑制 NRP-1 表达的 miR-9-5p 也会增加胃癌细胞对化疗药物的敏感性。Hu 等^[36]发现与对照组相比,非小细胞肺癌(NSCLC) CALU-1 细胞中的 NRP-1 沉默显著增加了癌细胞的凋亡率和对电离辐射的敏感性。NRP-1 似乎通过不依赖于 VEGFR2 的 ABL-1 途

径调节 DNA 修复相关蛋白 RAD51 的表达,从而调节辐射反应。此外还有研究表明,CSCs 也可导致耐药,因为许多化疗药物优先针对快速生长的细胞,相对休眠的 CSCs 对药物的抵抗力更强^[37]。

3 靶向 NRP-1 治疗癌症的研究进展

3.1 肽和拟肽类药物 多肽比较有代表性的是 Jia 等^[38]基于 VEGFA 外显子 7 和 8 的编码域发现的第一个特异性的 NRP 拮抗剂 EG3287,其可以抑制 VEGF 诱导的 ECs 中的酪氨酸磷酸化及其下游信号传导。2019 年 Zou 等^[39]在这一基础上设计一种由截短组织因子(truncated tissue factor,tTF)和靶向肽 EG3287 组成的新型重组蛋白 tTF-EG3287;tTF 是一种潜在的适合肿瘤栓塞治疗的血管干扰剂(VDAs),其通过靶向肽 EG3287 结合到肿瘤血管的细胞表面,可选择性地使得肿瘤血管中的血液凝固。因此 tTF-EG3287 具有令人满意的 NRP-1 靶向能力和特异性促凝活性,为肿瘤栓塞治疗和开发新的肿瘤靶点提供参考。

iRGD 是新近鉴定的一种多肽,可通过与 NRP-1 受体特异性结合而表现出肿瘤靶向和肿瘤穿透活性。iRGD 肽遵循一个多步骤的肿瘤靶向过程:首先,通过与表达整合素 α V (α V β 3 和 α V β 5)的细胞表面结合,它被蛋白酶水解以生成 CRGDK 片段。然后,片段与 NRP-1 结合并更深入地穿透肿瘤实质^[40]。基于此,Huang 等^[41]构建了一种功能性重组蛋白 KLA-iRGD。KLA 是一种可以破坏线粒体膜,导致细胞死亡的肽;iRGD 通过靶向作用可增强 KLA 在细胞死亡中的作用;KLA-iRGD 通过激活受体 NRP-1 和随后的内化活动来增强 KLA 抑制肿瘤的作用;KLA-iRGD 在胃肿瘤组织中扩散迅速且广泛,显著减小肿瘤的大小和体积。这种修饰方法可使因肿瘤实质渗透性差而导致的抗肿瘤药物难以进入肿瘤的问题得以解决。

由于许多基于肽的 NRP 拮抗剂的低生物利用度等限制,它们基本上是“不可药”的。设计和开发模仿其母肽的小分子来抑制生物系统中的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)是一种合理的方法^[42]。Jarvis 等^[43]研发了第一个小分子 NRP 拮抗剂 EG00229,其结构来源于能保持 EG3287 活性的最小序列 KPAR。同一个小组最近报道 EG00229 的进一步结构修饰,产生一种新的化合物 EG01377,具有显著提高的抑制活性(IC₅₀ = 0.6 mM),显示出抗血管生成,抗迁移和抗肿瘤作用^[44]。

3.2 可溶性 NRP-1(sNRP-1)类药物 sNRP-1 起天然配体陷阱的作用,在肿瘤治疗中应用 sNRP-1 作为诱骗受体已经被多位学者研究。其可以抑制 VEGF-A 或其他生长因子与其特异性受体以及肿瘤或正常细胞表达的膜 NRP-1 的相互作用。比如 sNRP-1 降低了体外培养的人非小细胞肺癌细胞的侵袭力^[45],其过表达抑制了乳腺癌细胞的迁移^[46]。在体内实验中,sNRP-1 在大鼠前列腺癌细胞的肿瘤中引起广泛的出血、血管损伤和肿瘤细胞凋亡,并抑制小鼠粒细胞肉瘤(绿瘤)中的肿瘤血管生成和生长^[47-48]。

3.3 siRNAs 或 microRNAs siRNAs 可被用于靶向 NRP-1,导

致各种人类肿瘤模型中的生长、血管生成和转移形成显著减少,例如肝细胞癌^[49]。用特异性 siRNA 沉默 NRP-1 可削弱数种生长因子的活性^[50],并增加对化疗药物(如 5-FU、紫杉醇)的敏感性^[4]。在体内实验中,给予针对 NRP-1 的 siRNA 可抑制肝癌小鼠模型的肿瘤血管生成和血管重塑^[51]。

microRNAs(miR),非蛋白编码 RNA,是基因表达的调节者,也显示出作为肿瘤生物标记物和治疗剂的前景。NRP-1 已被证明是几种 microRNAs 的靶标,如 miR-376a^[7]和 miR-141^[19],可调节肿瘤的发生发展。例如在胃癌中 miR-9-5p^[35]可以直接与 NRP-1 的 3'-非翻译区(3'-UTR)结合,抑制 NRP-1 的表达,从而抑制癌细胞的增殖和侵袭。总之,这些发现使以 microRNA 为基础的抗癌药物的研发成为可能。

3.4 单克隆抗体类药物 Genetech 先前已经开发出针对 NRP-1 的单克隆抗体,具有针对 NRP-1 的 CUB(A1A2)或凝血因子 V/Ⅷ(B1B2)结构域的特异性,已被证明分别在人脐静脉内皮细胞和动物模型中抑制 VEGF 诱导的细胞迁移和肿瘤形成^[52]。此外,MNRP1685A,一种抗 NRP-1 的单克隆抗体,已被报道在临床试验中表现出良好的效果,但当与贝伐单抗和紫杉醇联合使用时,其有效性受到明显的蛋白尿和不良反应的危害^[53-54]。由于抗 NRP-1 单克隆抗体具有高特异性和强亲和力等优点,研究开发抗 NRP-1 抗体作为抗肿瘤药物是当前的热点。

4 总结与展望

综上所述,NRP-1 高表达于多种肿瘤细胞,通过多种信号通路在肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用。然而,由于 NRP-1 可与很多信号分子相互影响,它在癌症中的作用可能因肿瘤类型、癌细胞的遗传组成和微环境背景而异,这其中很多机制值得进一步探索。目前针对 NRP-1 的各类药物已经取得一定成效,这给众多各类型的癌症患者带来新的希望。值得注意的是,NRP-1 的跨膜区域(TMD)的二聚化是影响受体与配体结合的关键因素,目前针对该跨膜区域的多肽已经取得了初步的治疗效果。由于多肽具有高靶向性、高穿透性、低免疫原性、合成方便、易修饰等特点,针对 NRP-1 跨膜结构域的多肽有可能成为设计创新药物的热点。

参考文献

- [1] Fujisawa H, Takagi S, Hirata T. Growth-associated expression of a membrane protein, neuropilin, in *Xenopus* optic nerve fibers[J]. *Dev Neurosci*, 1995, 17(5/6): 343-349.
- [2] He ZG, Tessier-Lavigne M. Neuropilin is a receptor for the axonal chemorepellent semaphorin III[J]. *Cell*, 1997, 90(4): 739-751.
- [3] Jubb AM, Strickland LA, Liu SD, et al. Neuropilin-1 expression in cancer and development[J]. *J Pathol*, 2012, 226(1): 50-60.
- [4] Jia H, Cheng L, Tickner M, et al. Neuropilin-1 antagonism in human carcinoma cells inhibits migration and enhances chemosensitivity[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(3): 541.
- [5] Tse BC, Volpert M, Ratther E, et al. Neuropilin-1 is upregulated in the adaptive response of prostate tumors to androgen-targeted therapies and is prognostic of metastatic progression and patient mortality

- [J]. *Oncogene*, 2017, 36(24): 3417-3427.
- [6] Li LH, Jiang X, Zhang Q, et al. Neuropilin-1 is associated with clinicopathology of gastric cancer and contributes to cell proliferation and migration as multifunctional co-receptors[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 1-12.
- [7] Zhang LS, Chen YW, Wang H, et al. miR-376a inhibits breast cancer cell progression by targeting neuropilin-1 NR[J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 5293-5302.
- [8] Chu WM, Song XM, Yang XM, et al. Neuropilin-1 promotes epithelial-to-mesenchymal transition by stimulating nuclear factor-kappa B and is associated with poor prognosis in human oral squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101931.
- [9] Nakamura F, Goshima Y. Structural and functional relation of neuropilins[J]. *Neuropilin: From Nerv Syst Vasc Tumor Biol*, 2002, 515: 55-69.
- [10] Lampropoulou A, Ruhrberg C. Neuropilin regulation of angiogenesis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(6): 1623-1628.
- [11] Pellet-Many C, Frankel P, Jia HY, et al. Neuropilins: structure, function and role in disease[J]. *Biochem J*, 2008, 411(2): 211-226.
- [12] Plein A, Fantin A, Ruhrberg C. Neuropilin regulation of angiogenesis, arteriogenesis, and vascular permeability[J]. *Microcirculation*, 2014, 21(4): 315-323.
- [13] Kofler N, Simons M. The expanding role of neuropilin: regulation of transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor signaling in the vasculature[J]. *Curr Opin Hematol*, 2016, 23(3): 260.
- [14] Herzog Y, Kalcheim C, Kahane N, et al. Differential expression of neuropilin-1 and neuropilin-2 in arteries and veins[J]. *Mech Dev*, 2001, 109(1): 115-119.
- [15] Niland S, Eble JA. Neuropilins in the context of tumor vasculature[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 639.
- [16] Zhu HQ, Jiang X, Zhou X, et al. Neuropilin-1 regulated by miR-320 contributes to the growth and metastasis of cholangiocarcinoma cells[J]. *Liver Int*, 2018, 38(1): 125-135.
- [17] Yoshida A, Shimizu A, Asano H, et al. VEGF-A/NRP1 stimulates GIPC1 and Syx complex formation to promote RhoA activation and proliferation in skin cancer cells[J]. *Biol Open*, 2015, 4(9): 1063.
- [18] Wander SA, Zhao DK, Slingerland JM. P27: a barometer of signaling deregulation and potential predictor of response to targeted therapies[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(1): 12-18.
- [19] Ma LX, Zhai B, Zhu HQ, et al. The miR-141/neuropilin-1 axis is associated with the clinicopathology and contributes to the growth and metastasis of pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 1.
- [20] Cao Y, Wang L, Nandy D, et al. Neuropilin-1 upholds dedifferentiation and propagation phenotypes of renal cell carcinoma cells by activating Akt and sonic hedgehog axes[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(21): 8667-8672.
- [21] Graziani G, Lacial PM. Neuropilin-1 as therapeutic target for malignant melanoma[J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 125.
- [22] 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.
- [23] Vivekanandhan S, Mukhopadhyay D. Genetic status of KRAS influ-

- ences transforming growth factor-beta (TGF- β) signaling: an insight into Neuropilin-1 (NRP1) mediated tumorigenesis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 54:72 - 79.
- [24] Wang XC, Hu HH, Liu HB. RNA binding protein Lin28B confers gastric cancer cells stemness via directly binding to NRP-1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104:383 - 389.
- [25] Kim DY, Park EY, Chang E, et al. A novel miR-34a target, protein kinase D1, stimulates cancer stemness and drug resistance through GSK3/ β -catenin signaling in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12):14791 - 14802.
- [26] Jimenez-Hernandez LE, Vazquez-Santillan K, Castro-Oropeza R, et al. NRP1-positive lung cancer cells possess tumor-initiating properties[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(1):349 - 357.
- [27] Liu W, Wu T, Dong XB, et al. Neuropilin-1 is upregulated by Wnt/ β -catenin signaling and is important for mammary stem cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:10941.
- [28] Gong C, Valduga J, Chateau A, et al. Stimulation of medulloblastoma stem cells differentiation by a peptidomimetic targeting neuropilin-1[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(20):15312 - 15325.
- [29] Grun D, Adhikary G, Eckert RL. VEGF-A Acts via neuropilin-1 to enhance epidermal cancer stem cell survival and formation of aggressive and highly vascularized tumors[J]. *Oncogene*, 2016, 35(33):4379 - 4387.
- [30] Zhang LS, Wang HM, Li CH, et al. VEGF-A/neuropilin 1 pathway confers cancer stemness via activating wnt/ β -catenin axis in breast cancer cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(3):1251 - 1262.
- [31] Lawley PD, Brookes P. Molecular mechanism of the cytotoxic action of difunctional alkylating agents and of resistance to this action[J]. *Nature*, 1965, 206(4983):480.
- [32] Benhar M, Engelberg D, Levitzki A. Cisplatin-induced activation of the EGF receptor[J]. *Oncogene*, 2002, 21(57):8723.
- [33] Zhao LQ, Lu XB, Cao Y. MicroRNA and signal transduction pathways in tumor radiation response[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(7):1625.
- [34] Wey JS, Gray MJ, Fan F, et al. Overexpression of neuropilin-1 promotes constitutive MAPK signalling and chemoresistance in pancreatic cancer cells[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(2):233.
- [35] Hang Cheng, Yan hui-shen, Gong Chen, et al. MicroRNA-9 inhibits gastric cancer cell proliferation and migration by targeting neuropilin-1[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4):2524 - 2530.
- [36] Hu CX, Zhu PR, Xia YY, et al. Role of the NRP-1-mediated VEGFR2-independent pathway on radiation sensitivity of non-small cell lung cancer cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(7):1329.
- [37] Kaur S, Elkahlon AG, Singh SP, et al. A function-blocking CD47 antibody suppresses stem cell and EGF signaling in triple-negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9):10133 - 10152.
- [38] Jia HY, Bagherzadeh A, Hartzoulakis B, et al. Characterization of a bicyclic peptide neuropilin-1 (NP-1) antagonist (EG3287) reveals importance of vascular endothelial growth factor exon 8 for NP-1 binding and role of NP-1 in KDR signaling[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(19):13493 - 13502.
- [39] Zou MY, Samiullah M, Xu PL, et al. Construction of novel procoagulant protein targeting neuropilin-1 on tumour vasculature for tumour embolization therapy[J]. *J Drug Target*, 2019, 27(8):885 - 895.
- [40] Zuo HD. iRGD: a promising peptide for cancer imaging and a potential therapeutic agent for various cancers [J]. *J Oncol*, 2019, 2019:9367845.
- [41] Huang Y, Li XH, Sha HZ, et al. Tumor-penetrating peptide fused to a pro-apoptotic peptide facilitates effective gastric cancer therapy[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4):2063 - 2070.
- [42] Scott DE, Bayly AR, Abell C, et al. Small molecules, big targets: drug discovery faces the protein-protein interaction challenge[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(8):533.
- [43] Jarvis A, Allerston CK, Jia HY, et al. Small molecule inhibitors of the neuropilin-1 vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) interaction[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(5):2215 - 2226.
- [44] Powell J, Mota F, Steadman D, et al. Small molecule neuropilin-1 antagonists combine antiangiogenic and antitumor activity with immune modulation through reduction of transforming growth factor beta (TGF β) production in regulatory T-cells[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(9):4135 - 4154.
- [45] Hong TM, Chen YL, Wu YY, et al. Targeting neuropilin 1 as an anti-tumor strategy in lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(16):4759 - 4768.
- [46] Geretti E, Klagsbrun M. Neuropilins: novel targets for anti-angiogenesis therapies[J]. *Cell Adhesion Migr*, 1900, 1(2):56 - 61.
- [47] Schuch G, Machluf M, Bartsch G, et al. In vivo administration of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its antagonist, soluble neuropilin-1, predicts a role of VEGF in the progression of acute myeloid leukemia in vivo[J]. *Blood*, 2002, 100(13):4622 - 4628.
- [48] Gagnon ML, Bielenberg DR, Gechtman Z, et al. Identification of a natural soluble neuropilin-1 that binds vascular endothelial growth factor: In vivo expression and antitumor activity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(6):2573 - 2578.
- [49] Bergé M, Bonnin P, Sulpice E, et al. Small interfering RNAs induce target-independent inhibition of tumor growth and vasculature remodeling in a mouse model of hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(6):3192 - 3201.
- [50] West DC, Rees CG, Duchesne L, et al. Interactions of multiple heparin binding growth factors with neuropilin-1 and potentiation of the activity of fibroblast growth factor-2 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(14):13457 - 13464.
- [51] Elpek GÖ. Neuropilins and liver[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23):7065 - 7073.
- [52] Liang WC, Dennis MS, Stawicki S, et al. Function blocking antibodies to neuropilin-1 generated from a designed human synthetic antibody phage library[J]. *J Mol Biol*, 2007, 366(3):815 - 829.
- [53] Weekes CD, Beeram M, Tolcher AW, et al. A phase I study of the human monoclonal anti-NRP1 antibody MNRP1685A in patients with advanced solid tumors[J]. *Investig New Drugs*, 2014, 32(4):653.
- [54] Xin Y, Li J, Wu J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of circulating biomarkers of anti-NRP1, a novel antiangiogenesis agent, in two phase I trials in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(21):6040 - 6048.