

Semaphorin 3A及相关分子对足细胞损伤的机制的研究进展

于霞¹, 罗朋立²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月14日; 录用日期: 2022年4月8日; 发布日期: 2022年4月19日

摘要

SEMA3A的表达定位于远端小管和集合管的足细胞, SEMA3A是足细胞分泌的一种导向蛋白, 在肾脏发育过程中, 严密的SEMA3A调节对于维持肾小球滤过屏障的结构和功能异常重要。信号素3A (SEMA3A)被认为在足细胞上的裂隙横膈膜(缝隙横膈膜)维持中起着重要的作用。SEMA3A调节足细胞的形状, 过多的SEMA3A信号会导致加重肾脏疾病。机制上, 过量的SEMA3A在体内诱导肾素、MMP-9 (基质金属蛋白酶-9)和avb3整合素等的失调, SEMA3A通过下调相关受体破坏足细胞结构和功能, 因此, SEMA3A是成年肾脏肾小球滤过屏障中足细胞的结构和功能的细胞外负调节器。本篇针对SEMA3A对足细胞形态及功能损伤机制进行综述。

关键词

信号素3A, 肾病, 尿足细胞, 细胞信号, 蛋白尿, 细胞形态

Research Progress on the Mechanism of Semaphorin 3A and Related Molecules on Podocytes Injury

Xia Yu¹, Pengli Luo²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 14th, 2022; accepted: Apr. 8th, 2022; published: Apr. 19th, 2022

Abstract

The expression of SEMA3A is localized in the podocytes of distal tubules and collecting ducts.

文章引用: 于霞, 罗朋立. Semaphorin 3A 及相关分子对足细胞损伤的机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 2887-2892. DOI: 10.12677/acm.2022.124415

SEMA3A is a guiding protein secreted by podocytes. In the process of renal development, strict SEMA3A regulation is important to maintain the abnormal structure and function of glomerular filtration barrier. Signal element 3A (SEMA3A) is considered to play an important role in the maintenance of slit diaphragm on podocytes. SEMA3A regulates the shape of podocytes. Too many SEMA3A signals can aggravate kidney disease. In terms of mechanism, excessive SEMA3A induces the imbalance of renin, MMP-9 and α 5 β 1 integrin *in vivo*, and SEMA3A automatically destroys the shape of podocytes. SEMA3A is an extracellular negative regulator of the structure and function of podocytes in the glomerular filtration barrier of adult kidney. This article reviews the mechanism of SEMA3A on podocyte morphology and function injury.

Keywords

Semaphorin 3A, Nephropathy, Urinary Podocyte, Podocyte Signaling, Proteinuria, Cell Morphology

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

信号素(semaphorin, SEMA)最初被鉴定为轴突排斥物,随后被认为是多种细胞类型的引诱和排斥信号,在系统发育上从线虫到人类的信号素的基因表达是保守的[1]。SEMA 是一种分泌型或膜相关糖蛋白,根据其结构元件和氨基酸序列分为八类;SEMA 1、4、5、6 和 7 类中的蛋白质是膜相关性的,而 2、3 和 8 类中的蛋白质以及病毒信号素是分泌型的[2] [3]。

近年来发现 SEMA 家族在肾、免疫、神经、骨骼和心血管系统中的多个系统中发挥关键的调节作用[4]。在发育的肾脏中,SEMA3A 主要定位在 S 型小体和输尿管芽,在成熟的肾脏中 SEMA3A 的表达定位于足细胞、远端小管和集合管[1]。在小鼠模型中,SEMA3A 缺失导致肾血管形态缺陷,肾小球毛细血管内皮细胞过多,足细胞消失,足突融合和蛋白尿[4]。体外实验小鼠模型提示了在肾小球发育过程中,SEMA3A 在体内足细胞分化中起着关键作用,在发育过程中为了建立正常的肾小球滤过屏障,需要严格调节 SEMA3A 的剂量[1] [4],在肾小球发育完成后,SEMA3A 在成熟足细胞上稳定表达[5]。肾脏发育过程中的功能研究表明,SEMA3A 抑制内皮细胞向肾小球的迁移,限制输尿管芽分支的发育。SEMA3A 增加导致肾小球发育不良,足细胞分化延迟,无缝隙横膈膜[6]。由于健康肾脏内源性表达的 SEMA3A 不会破坏足细胞,然而在生理状态下,SEMA3A 水平不足以干扰整合素-基质相互作用或细胞完整性[2]。

足细胞是包裹在肾小球毛细血管周围的上皮细胞,与内皮细胞一起形成滤过屏障。成熟的足细胞有初级突起和以 F- α 肌动蛋白为基础的相互交错形成的次级突起合称为足突。足突与足突之间由被修饰的粘附连接,称为狭缝横膈膜(缝隙横膈膜),狭缝横膈膜(缝隙横膈膜)构成信号传导平台,紧密调节细胞形态和滤过屏障的功能。足突和横膈膜的结构完整性对正常足细胞功能至关重要[7]。狭缝横膈膜(缝隙横膈膜)是由与多蛋白复合物相关的 nephrin (足细胞裂空膜蛋白)分子的胞外结构域组成的修饰粘附连接。GBM (肾小球基底膜)是 IV 型胶原和层粘连蛋白 521 链、perlecan、syndecan、entactin 和 agrin (相关蛋白)的复合物[8]。

2. 过量足细胞信号素-3A 导致肾小球疾病, 涉及肾素等相关因子相互作用

SEMA3A 及其受体 neuropilin-1 (神经纤毛蛋白 1)和 neuropilin-2 (神经纤毛蛋白 2)、plexin-A1 (丛状

蛋白 A1)在分化的足细胞、远端小管和集合管细胞上表达, 重组 SEMA3A 在体外降低 podocin (足细胞裂孔膜蛋白)与 nephrin 和 CD2 相关蛋白的表达[9]。在没有配体的情况下, SEMA3A 受体可以促进整合素 - 基质相互作用, 从而维持细胞附着和极化[10]。在配体存在下, SEMA3A 受体 plexin-A1 通过 GTP (三磷酸鸟苷)水解介导 RAS (肾素血管紧张素系统)失活, 从而抑制整合素 - 基质相互作用并导致细胞收缩和极性破坏[10]。我们发现过量的 SEMA3A 在体内诱导了 nephrin、MMP-9 和 avb3 整合素的失调, 并且我们鉴定了 SEMA3A 信号受体 plexin-A1 和 nephrin 之间的一种新的相互作用, 该相互作用将 SEMA3A 信号连接到狭缝隔膜(缝隙横膈膜)信号复合物。这些发现证实了 SEMA3A 是肾小球滤过屏障完整性和功能的细胞外负调节因子。过量的 SEMA3A 在体内引起足突消失、肾小球基底层层和上皮损伤, 并通过下调 nephrin 和抑制 avb3 整合素破坏细胞足细胞形态[8]。

将培养的足细胞暴露于重组 SEMA3A 可诱导足细胞生长素的下调, 并减少 nephrin、足细胞生长素和 CD2AP (足细胞裂孔膜蛋白)之间的相互作用。向成年小鼠全身给药重组 SEMA3A 可诱导短暂、可逆的足突消失和蛋白尿[4] [11] [12]。说明由 SEMA3A 功能获得引起的 nephrin 的下调也是部分可逆的。

SEMA3A 降低 avb3 整合素肾小球活性并诱导足细胞收缩和形状改变。avb3、b3、b1 整合素在整个肾脏的表达水平并未因 SEMA3A 的过度表达而改变。SEMA3A 过度表达诱导肾素、MMP-9 和 avb3 整合素可逆性失调, 导致足突消失、显著的 GBM 表型、系膜扩张和内皮细胞损伤[8]。虽然 SEMA3A 诱导的 nephrin 下调导致足细胞消失, 但肾小球中 MMP-9 的上调和 avb3 整合素活性的降低导致 GBM 完整性的破坏和内皮损伤。对足细胞和内皮细胞肌动蛋白细胞骨架的直接作用可能有助于体内足细胞的消失和内皮增生。Plexin-A1 和 nephrin 相互作用将 SEMA3A 信号与 nephrin 信号通路联系起来, 为 SEMA3A 诱导的足突消失提供了机制。要准确地了解 plexin-A1、nephrin 相互作用如何调节 nephrin 的周转和足细胞骨架, 还需要进一步的研究, 包括确定负责的肌动蛋白结合蛋白。足细胞 plexin-A1 下游的 SEMA3A 信号通路可能揭示蛋白性肾病和糖尿病肾病发病机制中的新分子和细胞机制, 并可能确定新的治疗靶点[8]。

研究发现 nephrin 和 plexin-A1 之间存在一种新的直接相互作用。Nephrin 与 plexin-A1 相互作用将缝隙隔膜信号复合物与细胞外信号联系起来[13]。因此, SEMA3A 是肾小球滤过屏障结构和功能的细胞外负调节因子。过量的 SEMA3A 与 neuropilin-1 结合, 导致 plexin-A1 活化, 与 nephrin 相互作用, 细胞膜整合素抑制, 导致足突消失内皮损伤和肾小球基底膜(GBM)分层。Vegf-A (血管内皮生长因子)基因敲除也抑制整合素活性并导致相似的表型。SEMA3A 信号由受体复合体介导, 受体复合体分别由 neuropilin-1 和 plexin-A1、SEMA3A 结合受体和信号受体组成[14] [15] [16] [17]。SEMA3A 过量导致可逆性 nephrin 下调, 而 podocin 表达水平没有改变, 这表明 nephrin 表达降低不是由于足细胞丢失所致。nephrin 丢失破坏了横膈膜的完整性, 导致足突消失和肾小球滤过屏障通透性增加[13]。

足细胞有一个功能性的自分泌 SEMA3A 系统, 该系统受分化和配体利用率的调节。说明了 SEMA3A 信号能诱导足细胞凋亡并下调 podocin, 减少 podocin 与 CD2AP 和 podocin 与 nephrin 的相互作用, 提示 SEMA3A 在缝隙横膈膜的内稳态中起作用。为了确定 SEMA3A 在足细胞中的功能, 检测了 SEMA3A 能否调节缝隙隔膜蛋白和足细胞存活, Western 分析和共免疫沉淀结果显示, SEMA3A 诱导 podocin 剂量反应性下调, 并降低其与 CD2 相关蛋白和 nephrin 的相互作用[11], 发现足细胞有一个功能性的自分泌 SEMA3A 系统, 该系统受分化和配体利用率的调节。提示了 SEMA3A 信号诱导足细胞凋亡, 下调 podocin, 减少 podocin 与 CD2AP 和 podocin 与 nephrin 的相互作用, 提示 SEMA3A 在缝隙横膈膜的内稳态中起作用[11]。

3. SEMA3A 和 MICAL-1 (蛋白质单加氧酶 1)对足细胞形态的调控

MICAL-1 是一种肌动蛋白结合蛋白, 在足细胞中介导 SEMA3A 信号[7]。SEMA3A 在体内和培养中

影响足细胞的形状和功能[4] [5] [6] [8]。暴露于 SEMA3A 诱导足细胞收缩和 F-肌动蛋白崩塌[8]。MICAL-1 是一种蛋白质单加氧酶, 已知它将 SEMA3A 信号与肌动蛋白细胞骨架联系起来[18] [19] [20], 最近在足细胞中发现了肌动蛋白细胞骨架。足细胞 MICAL-1 可消除 SEMA3A 诱导的足细胞形状变化[21]。

足细胞的足突是由 F-肌动蛋白为基础组成, 足突之间由横膈膜连接, 横膈膜在功能上是信号传递的平台, 在结构上是细胞的骨架。MICAL-1 是一种加单氧酶且将 SEMA3A 信号与肌动蛋白细胞骨架联系起来[7], 其通过氧化还原依赖机制调节细胞形状、迁移和胞吐[18]。SEMA3A 功能增强加重 Kimmelstiel-Wilson (基-威综合征)样肾小球结节中的层粘连蛋白和 IV 型胶原积聚, 通过 nephrin、avb3 整合素和 MICAL-1 与 plexin-A1 的相互作用导致弥漫性足细胞足突消失和 F-肌动蛋白塌陷。MICAL-1 基因敲除和 SEMA3A 抑制能够消除 SEMA3A 诱导的足细胞 F-肌动蛋白塌陷, 这表明 MICAL-1 介导了 SEMA3A 诱导的足细胞 F-肌动蛋白塌陷[21]。

4. JNK 通路可能参与 SEMA3A 诱导的足细胞凋亡

JNK (c-Jun N-末端激酶)途径是 MAPK (丝裂原活化蛋白激酶)途径的重要信号级联途径之一, 在多种细胞过程中发挥作用, 包括增殖、分化、迁移和凋亡[22]。据报道, SEMA3A 可激活神经元中的 JNK 通路[23]。Dox (阿霉素)引起大量蛋白尿和足细胞凋亡以及足细胞中 SEMA3A 表达的增加, 所有这些都通过 SEMA3A-I (SEMA3A 抑制剂)治疗得到改善。JNK 被称为 SEMA3A 信号的下游(JNK 在 SEMA3A 信号的下游发挥作用), 在注射 Dox 的小鼠足细胞中被激活, 而 SEMA3A-I 治疗部分阻断了激活。在体外, SEMA3A-I 对 Dox 诱导的足细胞凋亡具有保护作用, 重组 SEMA3A 通过激活 JNK 信号通路诱导足细胞凋亡。JNK 抑制剂可抑制 SEMA3A 诱导的足细胞凋亡, 提示 JNK 通路可能参与 SEMA3A 诱导的足细胞凋亡[24]。

5. Vegf (血管内皮生长因子)和 SEMA3A 之间存在一些功能性竞争

Vegf-A (血管内皮生长因子 A)是一种足细胞存活因子, 而 SEMA3A 诱导足细胞凋亡。根据研究证明, 向健康小鼠内全身注射外源性 SEMA3A 可引起急性和短暂的大量蛋白尿、足细胞足突消失、内皮细胞损伤、缝隙隔膜蛋白的下调以及信号 Vegf R2 (Vegf-A 受体 2)的下调, 这些可以通过联合应用 SEMA3A 和 Vegf-A 来消除[12]。研究提示等摩尔剂量的 SEMA3A 和 Vegf165 是可以预防 SEMA3A 引起的蛋白尿和肾小球滤过屏障的损伤, 通过下调缝隙隔膜蛋白和 VegfR2。Vegf165 对 neuropilin-1 的结合竞争性阻止了 SEMA3A 信号的传导[12]。这提示 Vegf165 抵消了 SEMA3A 对肾脏的损伤, 提示 SEMA3A 与 Vegf165 平衡参与了肾小球滤过屏障的稳态。neuropilin 胞外 A 和 B 结构域编码 SEMA3A 和 Vegf165 的结合位点, 这两个位点不同但相邻, 并且在彼此的结合区域中具有结合增强子序列[25], 解释了 SEMA3A 和 Vegf165 之间观察到的一些功能竞争[12] [26] [27]。

足细胞 Vegf164 (最丰富的 Vegfa 亚型)在糖尿病小鼠模型中的过度表达导致晚期糖尿病肾小球病变, 其特征为 Kimmelstiel-Wilson 样结节性肾小球硬化、微动脉瘤、系膜溶解、肾小球基底膜增厚、足细胞消失和大量蛋白尿伴高滤过[28]。足细胞 Vegf164 过度表达与糖尿病肾病患者中 SEMA3A 过度表达导致肾小球病变几乎一致, 且研究证明足细胞 Vegf164 过度表达诱导 SEMA3A 升高。Vegf164 和 SEMA3A 之间可能存在一种协同作用。它还导致 Vegf R2 和 SEMA3A 水平升高, 以及 nephrin 和 MMP-2 (基质金属蛋白酶-2)的下调, 而循环中 Vegf-A 水平与对照组糖尿病小鼠相似。1 型糖尿病小鼠模型中足细胞 Vegf₁₆₄ 的过表达导致严重的结节性肾小球硬化[28]。

SEMA3A 还可抑制内皮细胞迁移和凋亡。SEMA3A 与 Vegf 竞争内皮细胞中的 neuropilins-1 结合 (neuropilins-1 是胚胎血管形成所必需的)。由于 Vegf 通过 Flk-1 (Vegf 受体)诱导内皮细胞迁移, 而

neuropolins-1 作为共受体增强了这种效应, 因此 SEMA3A 可能通过从受体复合物中置换 Vegf 来抑制内皮细胞迁移[5]。SEMA3A 和 sema3F 转录物定位于 Vegf-A 表达部位, 而 SEMA3A 受体 neuropolins-1、neuropolins-2 定位于 VegfR2 表达部位, 即足细胞、内皮细胞和集合小管。由于 Vegf164 和 SEMA3A 竞争 neuropolins-1 结合, 提示信号通路可能相互作用并调节肾脏发育[1]。

6. 小结

SEMA3A 水平的调节对于维持肾小球滤过屏障的结构和功能异常重要。SEMA3A 调节足细胞的形状, 过多的 SEMA3A 信号会导致加重肾脏疾病。机制上, 过量的 SEMA3A 在体内诱导肾素、MMP-9 和 avb3 整合素等的失调, SEMA3A 便会自动破坏足细胞的形状。SEMA3A 和 MICAL-1 对足细胞形态有一定的调控作用。JNK 通路可能参与 SEMA3A 诱导的足细胞凋亡。Vegf 和 SEMA3A 之间存在一些功能性竞争。要准确知道 SEMA3A 对足细胞形态及功能损伤机制还需要进一步的研究。SEMA3A 可能是肾病治疗干预的一个有吸引力的靶点。

参考文献

- [1] Reidy, K. and Tufro, A. (2011) Semaphorins in Kidney Development and Disease: Modulators of Ureteric Bud Branching, Vascular Morphogenesis, and Podocyte-Endothelial Crosstalk. *Pediatric Nephrology*, **26**, 1407-1412. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1769-1>
- [2] Mohamed, R., Ranganathan, P., Jayakumar, C., Nauta, F.L., Gansevoort, R.T., Weintraub, N.L., Brands, M. and Ramesh, G. (2014) Urinary Semaphorin 3A Correlates with Diabetic Proteinuria and Mediates Diabetic Nephropathy and Associated Inflammation in Mice. *Journal of Molecular Medicine*, **92**, 1245-1256. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1209-3>
- [3] Bamberg, J.A., Baumgartner, S., Betz, H., Püschel, A.W. and Raper, J.A. (1999) Unified Nomenclature for the Semaphorins/Collapsins. *Cell*, **97**, 551-552. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80766-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80766-7)
- [4] Reidy, K.J., Villegas, G., Teichman, J., Veron, D., Shen, W., Jimenez, J., et al. (2009) Semaphorin3A Regulates Endothelial Cell Number and Podocyte Differentiation during Glomerular Development. *Development*, **136**, 3979-3789. <https://doi.org/10.1242/dev.037267>
- [5] Villegas, G. and Tufro, A. (2002) RETRACTED: Ontogeny of Semaphorins 3A and 3F and Their Receptors Neuropilins 1 and 2 in the Kidney. *Gene Expression Patterns*, **2**, 151-155. [https://doi.org/10.1016/S0925-4773\(02\)00305-2](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(02)00305-2)
- [6] Tufro, A., Teichman, J., Woda, C. and Villegas, G. (2008) Semaphorin3a Inhibits Ureteric Bud Branching Morphogenesis. *Mechanisms of Development*, **125**, 558-568. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2007.12.003>
- [7] Tufro, A. (2017) Podocyte Shape Regulation by Semaphorin 3A and MICAL-1. In: Terman, J., Ed., *Semaphorin Signaling*, Vol. 1493, Humana Press, New York, 393-399. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6448-2_28
- [8] Reidy, K.J., Aggarwal, P.K., Jimenez, J.J., Thomas, D.B., Veron, D. and Tufro, A. (2013) Excess Podocyte Semaphorin-3A Leads to Glomerular Disease Involving PlexinA1-Nephrin Interaction. *The American Journal of Pathology*, **183**, 1156-1168. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.06.022>
- [9] Inoue-Torii, A., Kitamura, S., Wada, J., Tsuji, K. and Makino, H. (2017) The Level of Urinary Semaphorin3A Is Associated with Disease Activity in Patients with Minimal Change Nephrotic Syndrome. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, **10**, 167-174. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S132980>
- [10] Yebra, M., Montgomery, A.M.P., Diaferia, G.R., Kaido, T., Silletti, S., Perez, B., Just, M.L., Hildbrand, S., Hurford, R., Florkiewicz, E., et al (2003) Recognition of the Neural Chemoattractant Netrin-1 by Integrins $\alpha 6\beta 4$ and $\alpha 3\beta 1$ Regulates Epithelial Cell Adhesion and Migration. *Developmental Cell*, **5**, 695-707. [https://doi.org/10.1016/S1534-5807\(03\)00330-7](https://doi.org/10.1016/S1534-5807(03)00330-7)
- [11] Guan, F., Villegas, G., Teichman, J., Mundel, P. and Tufro, A. (2006) Autocrine Class 3 Semaphorin System Regulates Slit Diaphragm Proteins and Podocyte Survival. *Kidney International*, **69**, 1564-1569. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000313>
- [12] Tapia, R., Guan, F., Gershin, I., Teichman, J., Villegas, G. and Tufro, A. (2008) Semaphorin3a Disrupts Podocyte Foot Processes Causing Acute Proteinuria. *Kidney International*, **73**, 733-740. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002726>
- [13] Tufro, A. (2014) Semaphorin3a Signaling, Podocyte Shape, and Glomerular Disease. *Pediatric Nephrology*, **29**, 751-755. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2743-x>

- [14] Tran, T.S., Kolodkin, A.L. and Bharadwaj, R. (2007) Semaphorin Regulation of Cellular Morphology. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **23**, 263-292. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.22.010605.093554>
- [15] Kolodkin, A.L., Leventgood, D.V., Rowe, E.G., Tai, Y.T., Giger, R.J. and Ginty, D.D. (1997) Neuropilin Is a Semaphorin III Receptor. *Cell*, **90**, 753-762. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80535-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80535-8)
- [16] Takahashi, T., Fournier, A., Nakamura, F., Wang, L.H., Murakami, Y., Fujisawa, H. and Strittmatter, S.M. (1999) Plexin-Neuropilin-1 Complexes form Functional Semaphorin-3A Receptors. *Cell*, **99**, 59-69. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80062-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80062-8)
- [17] Tamagnone, L., Artigiani, S., Chen, H., He, Z., Ming, G.I., Song, H., Chedotal, A., Winberg, M.L., Goodman, C.S., Poo, M., Tessier-Lavigne, M. and Comoglio, P.M. (1999) Plexins Are a Large Family of Receptors for Transmembrane, Secreted, and GPI-Anchored Semaphorins in Vertebrates. *Cell*, **99**, 71-80. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80063-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80063-X)
- [18] Terman, J.R., Mao, T., Pasterkamp, R.J., Yu, H.H. and Kolodkin, A.L. (2002) MICALs, a Family of Conserved fl Avoprotein Oxidoreductases, Function in Plexinmediated Axonal Repulsion. *Cell*, **109**, 887-900. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00794-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00794-8)
- [19] Hung, R.J., Yazdani, U., Yoon, J., Wu, H., Yang, T., Gupta, N., et al. (2010) Mical Links Semaphorins to F-Actin Disassembly. *Nature*, **463**, 823-827. <https://doi.org/10.1038/nature08724>
- [20] Zhou, Y., Adolfs, Y., Pijnappel, W.W., Fuller, S.J., Van der Schors, R.C., Li, K.W., et al. (2011) MICAL-1 Is a Negative Regulator of MST-NDR Kinase Signaling and Apoptosis. *Molecular and Cellular Biology*, **31**, 3603-3615. <https://doi.org/10.1128/MCB.01389-10>
- [21] Aggarwal, P.K., Veron, D., Thomas, D.B., Siegel, D., Moeckel, G., Kashgarian, M., et al. (2015) Semaphorin3a Promotes Advanced Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, **64**, 1743-1759. <https://doi.org/10.2337/db14-0719>
- [22] Grynberg, K., Ma, F.Y. and Nikolic-Paterson, D.J. (2017) The JNK Signaling Pathway in Renal Fibrosis. *Frontiers in Physiology*, **8**, Article No. 829. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00829>
- [23] Ben-Zvi, A., Yagil, Z., Hagalili, Y., Klein, H., Lerman, O. and Behar, O. (2006) Semaphorin 3A and Neurotrophins: A Balance between Apoptosis and Survival Signaling in Embryonic DRG Neurons. *Journal of Neurochemistry*, **96**, 585-597. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03580.x>
- [24] Sang, Y., Tsuji, K., Inoue-Torii, A., Fukushima, K., Kitamura, S. and Wada, J. (2020) Semaphorin3A-Inhibitor Ameliorates Doxorubicin-Induced Podocyte Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 4099. <https://doi.org/10.3390/ijms21114099>
- [25] Geretti, E., Shimizu, A. and Klagsbrun, M. (2008) Neuropilin Structure Governs VEGF and Semaphorin Binding and Regulates Angiogenesis. *Angiogenesis*, **11**, 31-39. <https://doi.org/10.1007/s10456-008-9097-1>
- [26] Miao, H.Q., Soker, S., Feiner, L., Alonso, J.L., Raper, J.A. and Klagsbrun, M. (1999) Neuropilin-1 Mediates Collapsin-1/Semaphorin III Inhibition of Endothelial Cell Motility: Functional Competition of Collapsin-1 and Vascular Endothelial Growth Factor-165. *Journal of Cell Biology*, **146**, 233-242. <https://doi.org/10.1083/jcb.146.999.233>
- [27] Tufro, A., Teichman, J., Banu, N. and Villegas, G. (2007) Crosstalk between VEGF-A/VEGFR2 and GDNF/RET Signaling Pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **358**, 410-416. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.04.146>
- [28] Veron, D., Bertuccio, C.A., Marlier, A., Reidy, K., Garcia, A.M., Jimenez, J., Velazquez, H., Kashgarian, M., Moeckel, G.W. and Tufro, A. (2011) Podocyte Vascular Endothelial Growth Factor (*Vegf*₁₆₄) Overexpression Causes Severe Nodular Glomerulosclerosis in a Mouse Model of Type 1 Diabetes. *Diabetologia*, **54**, 1227-1241. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-2034-z>