

Semaphorin3A在肾脏病中的作用和意义

朱琳菊, 罗朋立

青海大学研究生院, 青海 西宁
Email: 1316792958@qq.com

收稿日期: 2021年8月17日; 录用日期: 2021年9月9日; 发布日期: 2021年9月18日

摘要

Semaphorins家族是一类经典的神经元轴突导向排斥性因子。最近大量研究表明, 该家族除了在神经系统发挥作用外, 在肾脏发育与肾脏疾病中也起着重要作用及意义。在发育中的肾小球、成人足细胞及集合小管中均发现信号素3A (Semaphorin3A或Sema3A)及其受体neuropilin 1表达, 该文将对现阶段Sema3A在肾脏发育及肾脏疾病所起作用最新研究进展进行综述。

关键词

Semaphorins, Sema3A, 肾小球, 肾脏疾病

The Role and Significance of Semaphorin3A in Renal Disease

Linju Zhu, Pengli Luo

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai
Email: 1316792958@qq.com

Received: Aug. 17th, 2021; accepted: Sep. 9th, 2021; published: Sep. 18th, 2021

Abstract

The Semaphorins family is a classic class of neuronal axon-guided repulsion factors. A large number of recent studies have shown that the family plays an important role in the development of kidney and kidney disease in addition to its role in the nervous system. The expression of Semaphorin3A and its receptor Neuropilin 1 has been found in developing glomeruli, adult podocytes and collecting tubules. Here, we review the recent research progress of the Semaphorins family and the role of Sema3A in kidney development and kidney diseases.

Keywords

Semaphorins, Sema3A, Glomerular, Kidney Disease

Copyright © 2021 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. Sema3A 的来源及生物学作用

Semaphorins 最初是神经系统发展的导向信号, 后来在多个系统疾病均有报导。Semaphorins 家族有 2 种蛋白, 分别为分泌型糖蛋白和膜依赖型糖蛋白, 目前在 20 多种哺乳动物体内已发现 semaphorin 蛋白, 这些蛋白有类似结构特点, 比如保守 400 氨基酸结构域(“sema”域), 据其结构特点及氨基酸序列分为 8 类, 第 1、2 类包含无脊椎动物信号素, 第 3~7 类包括 22 个脊椎动物信号蛋白, 第 8 类包含病毒信号素, 膜依赖型糖蛋白是 Semaphorin1, 4~7, 分泌型糖蛋白是 Semaphorin2, 3, 8 [1] [2] [3]。Semaphorins 通过与结合受体 neuropilins 和信号受体 plexins 结合, 启动信号通路发挥生物学作用[4]。近年研究表明 Semaphorins 在心血管、肺发育、癌症以及免疫系统疾病中起到不同程度调节作用[5] [6] [7] [8] [9]。Sema3A 有 7 种分泌蛋白(Sema3A~Sema3G)、其各成分及受体均在肾脏被发现[10] [11]。其中 Sema3A 由足细胞和肾小管表达, 其受体 NP-1 和 NP-2 定位于血管内皮细胞。在体外, 肾小管上皮细胞和肾小球内皮细胞同时表达 Semaphorin 及受体, Reidy K J [12]等人发现在小鼠肾脏发育过程中 Sema3A 位于 S 形小体和输尿管芽, 在成熟肾脏中其存在于足细胞、远端小管和集合管。此外, 其对输尿管分支形成起着负性调节作用[13]。Neuropilins 是单次跨膜蛋白, 其能以双倍体模式提高血管内皮生长因子 164 (VEGF164)与其受体结合亲和力, VEGF164 和 Sema3A 竞争性与 neuropilin-1 结合, 它们的信号通路相互作用并调节肾脏发育[14]。在培养足细胞中, 重组 Sema3A 抑制足细胞素的表达, 减少 SD 蛋白、足细胞素、nephrin 和 CD2AP 之间的相互作用, 并通过抑制 AKT 的磷酸化诱导足细胞凋亡[15] [16]。

2. Sema3A 的发现及结构特征

1993 年 Luo [1]等人首次发现脊椎动物类 semaphorin 成员是通过在鸡脑内提炼得到 Sema3A, 又称鸡 coilsapsin-1 [3], 鸡 Sema3A Ig 结构域和基尾可增强 sema 结构域在生长锥塌陷中的作用, 进一步对 Sema3A 结构研究发现, 其被蛋白质水解酶加工成 95 或 65 kDa 异构体蛋白质。在 COOH 末端加工位点切割成 95 k 亚型, 进一步裂解为 65 k 形式[16]。Sema3A 由 sema 结构域、丛蛋白 - 信号素 - 肌醇结构域(PSI)、免疫球蛋白结构域(Ig)、富含胱氨酸结构域(CRD)等组成[17]。Sema3A 信号受体分别为神经纤毛蛋白 1 (neuropilin1)和神经丛蛋白 A1 (plexinA1), 它们分别与 Sema3A 结合, 并且在酪氨酸激酶(RTK), ErbB2, Met 相互作用下增强 Sema3A 效应[18]。研究发现 semaphorin 与它的受体蛋白 plexin1 和 NP-1 形成的稳定复合体连接后才能介导下级信号传导, 从而发挥生物学作用, 因此, NP-1/plexin 复合体是 Sema3A 受体[19]。

3. 在肾脏发育中的作用

3.1. 对肾小球发育的作用

近年来一些研究表明 Sema3A 在肾脏发育的多个方面发挥着重要作用[20]。早期研究发现 Sema3A 及其受体存在于肾脏发育过程及成熟肾脏, 其和血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor,

VEGF)协同调节内皮细胞产生[23]。研究发现足细胞和肾小管表达 *Sema3A*, 其受体 NP-1 和 NP-2 位于血管内皮细胞。在肾脏发育过程中, VEGF 直接化学吸引外源性内皮细胞, 并引导它们向发育中的肾单位迁移, 缺氧可加速并放大该过程, 同时可被抗 VEGF 中和抗体阻止[21] [22]。Reidy K J 应用功能丧失和获得型小鼠模型, 通过 TUNEL 检测 *Sema3A* 过表达对细胞凋亡影响, 结果显示, *Sema3A* 过表达肾小球的凋亡细胞较对照组增加了 8 倍, WT1 免疫染色证实凋亡的主要是肾小球内皮细胞。重组 *Sema3A* 抑制肾小球内皮细胞对化学吸引刺激的迁移反应, 从而减少肾小球内皮细胞向胚胎肾的迁移, 用光学显微镜观察 *Sema3A* 阴性肾小球毛细血管管腔发育不良, 环内细胞核增多, 总之, *Sema3A* 缺失促进内皮细胞存活和迁移, 进而导致毛细血管管腔发育不良、影响肾血管结构形成, 在器官形成过程中足细胞 *Sema3A* 过表达可通过影响肾小球内皮细胞凋亡和足细胞分化等影响肾小球发育, 因此, 严格调节 *Sema3A* 剂量在维持正常肾小球发育和肾小球滤过屏障功能尤为重要[12]。另一项研究检测 *Sema3A* 诱导足细胞凋亡的具体凋亡途径, 发现这一作用通过降低 Akt 磷酸化实现, 足细胞有一个功能性自分泌的 *Sema3A* 系统, *Sema3A* 通过诱导足细胞凋亡, 下调 podocin, 减少 podocin/CD2AP 和 podocin/nephrin 相互作用, 从而维持裂隙横膈膜的内稳态[15]。

3.2. 对肾小管发育的作用

研究证实 *Sema3A* 及受体 NP-1 在发育中的肾小球中均表达, 也可在成人足细胞和集合小管中持续表达[10] [23]。Ranganathan P [24]等通过诱导肾缺血再灌注(IR)急性肾损伤模型, 应用免疫组织化学定位证实 *Sema3A* 定位于足细胞、远端和集合管上皮细胞, IR 后染色增强, IR 后, 受损的近端肾小管上皮细胞中也有 *Sema3A* 表达。RT-PCR 结果显示, 野生型(WT)小鼠的 NP-1 表达增加并且小鼠肾脏出现广泛的肾小管坏死、刷状缘缺失和铸型形成, *Sema3A* 突变小鼠显示正常的管状结构, 同时抑制 IR 诱导的炎症介质和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)表达, 接受假手术或 IR 的 WT 和 *Sema3A* 突变小鼠促进肾小管上皮细胞凋亡, 这一作用通过 cidea 依赖机制实现。在 WT 小鼠中, IR 诱导 TNF- α 、IL-1、IL-6、toll 样受体 4 (TLR4)和 ICAM-1 的 mRNA 表达增加, *Sema3A* 突变小鼠抑制其表达, 且证实与肾脏中性粒细胞浸润减少有关。

3.3. 对足细胞发育的作用

Yizhen Sang [25]等人通过阿霉素(Dox)诱导小鼠足细胞损伤模型, 研究了 *Sema3A* 在足细胞损伤中的病理作用, 并检测 *Sema3A* 抑制剂(*Sema3A*-I)所起作用, 结果表明 Dox 组足细胞中 *Sema3A* 表达增加, nephrin 表达降低, 进一步行组织病理学检查显示 Dox 组中有大量管状铸型且尿蛋白水平明显升高, 而 Dox + *Sema3A*-I 组与对照组之间没有明显差异, 证实了 *Sema3A*-I 对 Dox 诱导的足细胞损伤具有保护作用。通过裂解-Caspase3 染色和 TUNEL 染色检测细胞凋亡进一步研究 *Sema3A*-I 保护 Dox 诱导的足细胞损伤机制, Dox 组的 C-Caspase3 及 TUNEL 阳性细胞较对照组多, 表明 *Sema3A*-I 抑制 Dox 诱导的足细胞凋亡。此外, RT-qPCR 结果显示, Dox 处理足细胞中 *Sema3A* 显著增加了 Bax mRNA 的表达, 可被 *Sema3A*-I 部分阻断。c-Jun N-末端激酶(JNK)途径是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径的重要级联信号之一, 在增殖、分化、迁移和凋亡等多方面发挥作用[26]。通过免疫荧光染色磷酸化显示 Dox 组肾小球中 c-Jun (p-c-Jun)阳性细胞增加, 说明 Dox 诱导的细胞凋亡和肾损伤可能依赖于 JNK/c-Jun 信号通路。目前已报道了多种 *Sema3A* 抑制剂, Tian 等人将表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)应用于 LPS 诱导的 AKI [27] [28], 其是绿茶茶多酚主要成分。结果表明, LPS 诱导后, 肾小管 *Sema3A* 的表达增加, *Sema3A* 上调可能通过 Rac1/NF- κ B p65 和 JNK 途径促进肾脏炎症和 TEC 凋亡发挥致病作用[27]。此外, Kumagai 等人找到一种高选择性 *Sema3A* 抑制剂(SM-345431, 长春花酮) [29]。其理化性质与 SM-216289 (黄曲霉毒素)

相同, 有更高的理化性质, 其从真菌青霉菌培养液中被分离出来, 直接与 Sema3A 相互作用抑制 Sema3A 与 NRP1 的结合, 通过抗凋亡来保护 Dox 诱导的足细胞损伤, 研究报导 Sema3A 通过 Sema3A-NRP1/JNK 轴调节细胞凋亡[24] [27]。JNK/c-Jun 通路属于 MAPK 信号, 由环境应激、细胞因子[30] [31]激活, 可促进多种细胞凋亡[31]。除了 JNK 通路外, Janus 激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)、蛋白激酶 B(Akt) 以及细胞外信号调节激酶(ERK)和 p38 的其他 MAPK 通路在细胞凋亡中也发挥重要作用。Wen 等人报道, 通过敲除 plexinA4 抑制 Sema3A 信号从而降低 JNK 巨噬细胞磷酸化, 其余未变化[32], 表明 Sema3A 对 JNK 信号具有特异性。凋亡信号调节激酶 1 (ASK1)是调节 JNK/c-Jun 通路的另一因子(属于丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAPKKK)家族) [33]。综上所述, Sema3A 在足细胞损伤中发挥重要作用并可能成为足细胞损伤的治疗策略。

4. 在肾脏疾病中作用及意义

4.1. 急性肾损伤

在诊断性冠状动脉造影和经皮冠状动脉介入治疗(PCI)中常引起造影剂致急性肾损伤(CI-AKI)。李宁[34]等人研究在接受 PCI 的患者中, 尿 Sema3A 水平能否预测 CI-AKI 的发展。研究纳入 168 例接受选择性 PCI 治疗的稳定型心绞痛患者, 采用 Sema3A 和中性粒细胞明胶酶相关脂质沉积(NGAL) ELISA 试剂盒对基线检查及 PCI 术后 2、6、12、24、36、48 h 的尿液样本进行分析。ROC 分析显示, PCI 后 2 小时 389.5 pg/mg 信号素 3A 的临界值处的敏感性 94%, 特异性为 75%, PCI 后 2 小时 94.4 ng/mg NGAL 的临界值处对应 74%的敏感性和 82%的特异性。Logistic 回归显示, PCI 后 2 小时和 6 小时的 Sema3A 水平是 AKI 的重要预测因子。先前动物实验证明信号素 3A 位于肾脏远端小管, 可能参与调节上皮细胞的增殖和迁移其水平在肾脏再灌注后 3 小时内升高, 而血肌酐在 24 小时升高[35]。证实尿 Sema3A 是 CI-AKI 的早期预测性生物标志物。NGAL 是一种 21 kda 的花萼状蛋白, 由 toll 样受体激活分泌, 通过先天非特异性免疫应答抑制炎症反应[36]。尿 NGAL 近年来也成为 CI-AKI 的检测指标之一。在研究中, 将 NGAL 与 Sema3A 对 CI-AKI 的预测效果进行比较: 在 PCI 术后 2、6 和 12 h, 尿 Sema3A 和 NGAL 水平均明显升高。ROC 显示, PCI 术后 2 h Sema3A 的 ROC AUC (工作者曲线下面积)高于 NGAL。与 NGAL 相比, Sema3A 更可靠, 这些为进一步 CI-AKI 临床研究的治疗策略提供新思路。

4.2. 糖尿病肾病

糖尿病肾病(DN)是糖尿病微血管并发症之一, 是导致患者致死率和致残率的主要原因, 最终血糖控制不佳进展至终末期肾病[37]。高糖(HG)致足细胞损伤、肾脏氧化应激和炎症反应是导致 DN 进展的因素[38] [39] [40]。研究表明 Sema3A 可由足细胞产生并影响其发育, Sema3A 过表达会破坏肾小球滤过屏障, 从而导致大量蛋白尿、足突消失。PlexinA1 是 Sema3A 的主要信号受体, 其通过多种细胞信号途径包括整合素、MICAL (与 CasL 相互作用的分子)、CRMP (塌陷反应介体蛋白)和小 GTPase, 以及受体酪氨酸激酶等相互作用来调节细胞形状和骨架[4]。MICALs (细胞质黄氧合酶蛋白)直接结合 plexinA 受体, 通过抑制肌动蛋白聚集、结合和分支, 导致 F-肌动蛋白丢失, 从而将细胞外信号素与肌动蛋白和细胞骨架连接起来[41] [42]。在糖尿病患者中, Sema3A 通过 nephrin、 $\alpha\beta 3$ 整合素和 MICAL1 与 plexinA1 之间相互作用导致弥漫性足细胞足突消失和 F-肌动蛋白塌陷。敲除 MICAL1 敲除或抑制 Sema3A 结合可消除这一改变。此外, 体内抑制 Sema3A 或敲除 plexinA1 可明显缓解糖尿病肾病[43]。先前体内研究报导, 外源性给予重组 Sema3A 破坏足细胞足突后可导致出现短暂性大量蛋白尿[44]。缺乏配体时, Sema3A 受体促进整合素-基质相互作用保持细胞附着和极化, 反之, Sema3A 与 plexinA1 结合通过 GTP 水解介导 RAS 失活, 抑制整合素-基质相互作用, 导致细胞收缩和极性破坏[45]。通过敲除 Sema3A 或服用 Sema3A

抑制肽可显著降低蛋白尿, 降低肾脏氧化应激[46]。另陈景福[47]等人应用动物实验发现 MiR-203-3p 通过 *Sema3A* 调节 NF/ κ B 信号通路的活性, 从而介导炎症和氧化应激, 促进足细胞损伤。综上, *Sema3A* 过表达促进了糖尿病肾病进展, 并有望成为糖尿病肾病的新的潜在治疗靶点。

4.3. 狼疮性肾炎

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是一种好发于育龄期妇女累及多脏器的自身免疫性疾病。可出现颊部红斑、关节炎、蛋白尿等多系统改变。Toumal 等人[48]认为(抗 B 淋巴细胞刺激因子)对轻型 SLE 有益。近年来, 以调节细胞或分子为靶点减少炎症和恢复自身耐受性成为治疗热点。*Sema3A* 是抑制免疫介导炎症的调节因子之一。据报道, *Sema3A* 在分化的巨噬细胞和活化的 T 细胞上均表达, 在树突状细胞/T 细胞共培养物中添加 *Sema3A* 可显著抑制 T 细胞增殖[49]。*Sema-3A* 抑制 CD3/CD28 介导的 MEK/ERK1/2 信号激活, 抑制细胞因子分泌、延缓细胞周期进程[50] [51]。研究发现, *Sema3A* 主要表达于 CD19 + CD25 高表达细胞上, SLE 患者的 Bregs 表达低, 且与疾病严重程度相关。证明 *Sema3A* 是该细胞亚群的独特标记物[52]。血清低水平 *Sema3A* 与疾病活动、肾损害和抗心磷脂抗体的存在呈负相关。TLR-9 在记忆性 B 细胞中的过表达与 SLE 中 IL-10 和 IL-6 细胞因子、抗双链 DNA 抗体的产生有关。将 *Sema3A* 与 SLE 患者的 B 细胞共培养降低 TLR-9 的表达, 减轻炎症过程, 同时 SLE 患者 B 细胞 NP-1 及 *Sema3A* 表达降低, 表明低水平 *Sema3A* 可能在免疫介导疾病的发病机制中起重要作用[53]。此外, CD72 也影响 B 细胞活性, 与重组 *Sema3A* 共培养后 CD72 表达上调, 通过 ITIM 基序抑制 BCR 信号或 CD40-40L 信号, SLE 患者 B 细胞表面 CD72 的表达较对照组低[54]。研究表明, *Sema3A* 在狼疮性肾炎患者肾小管中过表达, *Sema3A* 过表达与蛋白尿和慢性指数呈负相关。其可以作为 LGN 肾小管损伤的组织学标志物[55]。Bejar [56]首次在 SLE 小鼠模型中证明 *Sema3A* 在治疗和预防肾小球损伤方面起到重要作用。预防性地将 *Sema3A* 注射到 NZB/W 小鼠中时, 无蛋白尿的时间明显长于注射空载体的对照小鼠。在蛋白尿开始时注射 *Sema3A*, 恶化为严重蛋白尿的时间推迟, *Sema3A* 治疗组小鼠的存活率升高, 肾小球和肾小管损伤减少, 而对照组小鼠肾小球炎症和肾小管损伤进展快且存活率低。大部分对照组都有肾小球内的 IgG 和 C3 沉积, *Sema3A* 注射到 SLE 小鼠中, 肾小球炎症和免疫复合物沉积减轻, 存活时间延长。研究表明 *Sema3A* 通过 NP-1/Plexin-A1 轴信号影响小鼠树突状细胞的迁移。进一步研究发现, 在单核细胞向巨噬细胞分化过程中, *Sema3A* 结合受体 NP-1、NP-2、信号受体 A1 和 A2 的表达增加, 且在 M2 分化过程中 *Sema3A* 的表面结合增加。此外, *Sema3A* 诱导单核细胞来源的巨噬细胞凋亡, 并与抗 Fas CH11 抗体协同调节凋亡, 因此表明 *Sema3A* 可诱导巨噬细胞凋亡和调节先天性炎症条件[57]。*Sema3A* 在免疫介导的炎症性疾病中可能成为一种潜在的治疗策略。

5. 讨论与展望

体内、外实验均证实 *Sema3A* 在肾脏的发生发展过程中起着重要的作用。近年研究表明, *Sema3A* 在糖尿病肾病、急性肾损伤及系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病发展中也起到一定作用。进一步的理解 *Sema3A* 在肾脏疾病中作用及意义, 将有可能成为疾病分型、预后、诊断的标志物或临床上肾脏疾病的一个新的治疗靶点。

参考文献

- [1] Luo, Y., Raible, D., Raper, J. and Collapsin, A. (1993) A Protein in Brain That Induces the Collapse and Paralysis of Neuronal Growth Cones. *Cell*, **75**, 217-227. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)80064-L](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)80064-L)
- [2] Kolodkin, A.L., Matthes, D.J. and Goodman, C.S. (1993) The *Semaphorin* Genes Encode A Family of Transmembrane and Secreted Growth Cone Guidance Molecules. *Cell*, **75**, 1389-1399. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90625-Z](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90625-Z)

- [3] Goodman, C.S., Kolodkin, A.L., Luo, Y., 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] 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>
- [5] Zhang, Y., Singh, M.K., Degenhardt, K.R., Lu, M.M., Bennett, J., Yoshida, Y., *et al.* (2009) *Tie2Cre*-Mediated Inactivation of *PlexinD1* Results in Congenital Heart, Vascular and Skeletal Defects. *Developmental Biology*, **325**, 82-93. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2008.09.031>
- [6] Rehman, M. and Tamagnone, L. (2013) Semaphorins in Cancer: Biological Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, **24**, 179-189. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.10.005>
- [7] Kang, S. and Kumanogoh, A. (2013) Semaphorins in Bone Development, Homeostasis, and Disease. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, **24**, 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.09.008>
- [8] Hyota, T. and Atsushi, K. (2012) Diverse Roles for Semaphorin-Plexin Signaling in the Immune System. *Trends in Immunology*, **33**, 127-135. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.01.008>
- [9] Hinck, L. (2004) The Versatile Roles of "Axon Guidance" Cues in Tissue Morphogenesis. *Developmental Cell*, **7**, 783-793. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2004.11.002>
- [10] Villegas, G. and Tufro, A. (2002) Ontogeny of Semaphorins 3A and 3F and Their Receptors Neuropilins 1 and 2 in the Kidney. *Mechanisms of Development*, **119**, S149-S153. [https://doi.org/10.1016/S0925-4773\(03\)00108-4](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(03)00108-4)
- [11] Perälä, N., Sariola, H. and Immonen, T. (2012) More than Nervous: The Emerging Roles of Plexins. *Differentiation: Research in Biological Diversity*, **83**, 77-91. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.08.001>
- [12] 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**, 3979-3989. <https://doi.org/10.1242/dev.037267>
- [13] 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>
- [14] Kolodkin, A.L., Levengood, 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)
- [15] 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>
- [16] Klostermann, A., Lohrum, M., Adams, R.H. and Püschel, A.W. (1998) The Chemorepulsive Activity of the Axonal Guidance Signal Semaphorin D Requires Dimerization. *The Journal of Biological Chemistry*, **273**, 7326-7331. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.13.7326>
- [17] Gherardi, E., Love, C.A., Esnouf, R.M. and Yvonne Jones, E. (2004) The Sema Domain. *Current Opinion in Structural Biology*, **14**, 669-678. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2004.10.010>
- [18] Hota, P.K. and Buck, M. (2012) Plexin Structures Are Coming: Opportunities for Multilevel Investigations of Semaphorin Guidance Receptors, Their Cell Signaling Mechanisms, and Functions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **69**, 3765-3805. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1019-0>
- [19] Antipenko, A., Himanen, J.-P., van Leyen, K., Nardi-Dei, V., Lesniak, J., Barton, W.A., *et al.* (2003) Structure of the Semaphorin-3A Receptor Binding Module. *Neuron*, **39**, 589-598. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00502-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00502-6)
- [20] Xia, J. and Thomas, W. (2016) Semaphorins and Plexins in Kidney Disease. *Nephron*, **132**, 93-100. <https://doi.org/10.1159/000443645>
- [21] Tufro, A., Norwood, V.F., Carey, R.M. and Ariel Gomez, R. (1999) Vascular Endothelial Growth Factor Induces Nephrogenesis and Vasculogenesis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **10**, 2125-2134. <https://doi.org/10.1681/ASN.V10102125>
- [22] Tufro, A. (2000) VEGF Spatially Directs Angiogenesis during Metanephric Development *In Vitro*. *Developmental Biology*, **227**, 558-566. <https://doi.org/10.1006/dbio.2000.9845>
- [23] Robert, B., Zhao, X. and Abrahamson, D.R. (2000) Coexpression of Neuropilin-1, Flk1, and VEGF(164) in Developing and Mature Mouse Kidney Glomeruli. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **279**, F275-F282. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.279.2.F275>
- [24] Punithavathi, R., Calpurnia, J., Riyaz, M., Weintraub, N.L. and Ramesh, G. (2014) Semaphorin3A-Inactivation Suppresses Ischemia-Reperfusion-Induced Inflammation and Acute Kidney Injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **307**, F183-F194. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00177.2014>
- [25] Sang, Y., Tsuji, K., Inoue-Torii, A., Fukushima, K., Kitamura, S. and Wada, J. (2020) Semaphorin3A-Inhibitor Ameli-

- orates Doxorubicin-Induced Podocyte Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 4099. <https://doi.org/10.3390/ijms21114099>
- [26] 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>
- [27] Tian, X., Gan, H., Zeng, Y., Zhao, H., Tang, R. and Xia, Y. (2018) Inhibition of Semaphorin-3A Suppresses Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of Molecular Medicine*, **96**, 713-724. <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1653-6>
- [28] Chu, C., Deng, J., Man, Y. and Qu, Y. (2017) Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-Gallate for Different Treatments. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 5615647. <https://doi.org/10.1155/2017/5615647>
- [29] Kumagai, K., Hosotani, N., Kikuchi, K., Kimura, T. and Saji, I. (2003) A Novel Semaphorin Inhibitor Produced by a Strain of Penicillium. *ChemInform*, **34**, 610-616. <https://doi.org/10.1002/chin.200352235>
- [30] Weston, C.R. and Davis, R.J. (2002) The JNK Signal Transduction Pathway. *Current Opinion in Genetics & Development*, **12**, 14-21. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(01\)00258-1](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(01)00258-1)
- [31] Weston, C.R. and Davis, R.J. (2007) The JNK Signal Transduction Pathway. *Current Opinion in Cell Biology*, **19**, 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2007.02.001>
- [32] Wen, H., Lei, Y., Eun, S.-Y. and Ting, J.P.-Y. (2010) Plexin-A4-Semaphorin 3A Signaling Is Required for Toll-Like Receptor- and Sepsis-Induced Cytokine Storm. *The Journal of Experimental Medicine*, **207**, 2943-2957. <https://doi.org/10.1084/jem.20101138>
- [33] Ogier, J.M., Nayagam, B.A. and Lockhart, P.J. (2020) ASK1 Inhibition: A Therapeutic Strategy with Multi-System Benefits. *Journal of molecular medicine*, **98**, 335-348. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01878-y>
- [34] Ning, L., Li Z. and Wei, D. (2018) Urinary semaphorin 3A as an early biomarker to predict contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **51**, Article No. e6487. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20176487>
- [35] Jayakumar, C., Ranganathan, P., Devarajan, P., Krawczeski, C.D., Looney, S. and Ramesh, G. (2013) Semaphorin 3A Is a New Early Diagnostic Biomarker of Experimental and Pediatric Acute Kidney Injury. *PLoS ONE*, **8**, e58446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058446>
- [36] Iyngkaran, P., Schneider, H., Devarajan, P., Anavekar, N., Krum, H. and Ronco, C. (2012) Cardio-Renal Syndrome: New Perspective in Diagnostics. *Seminars in Nephrology*, **32**, 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.11.002>
- [37] Zubair, I., Chaiban, J.T. and Krikorian, A. (2017) Novel Insights into the Pathophysiology and Clinical Aspects of Diabetic Nephropathy. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, **18**, 21-28. <https://doi.org/10.1007/s1154-017-9422-3>
- [38] Dai, H., Liu, Q. and Liu, B. (2017) Research Progress on Mechanism of Podocyte Depletion in Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*, **2017**, Article ID: 2615286. <https://doi.org/10.1155/2017/2615286>
- [39] Donath, M.Y. (2013) Targeting Inflammation in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **15**, 193-196. <https://doi.org/10.1111/dom.12172>
- [40] Babizhayev, M.A., Stokov, I.A., Nosikov, V.V., Savel'yeva, E.L., Sitnikov, V.F., Yegorov, Y.E., et al. (2015) The Role of Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Generation of Free Radical Species in the Glycation Reaction and Gene Polymorphisms Encoding Antioxidant Enzymes to Genetic Susceptibility to Diabetic Neuropathy in Population of Type I Diabetic Patients. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **71**, 1425-1443. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0365-y>
- [41] Hung, R.-J. and Terman, J.R. (2011) Extracellular Inhibitors, Repellents, and Semaphorin/Plexin/MICAL-Mediated Actin Filament Disassembly. *Cytoskeleton*, **68**, 415-433. <https://doi.org/10.1002/cm.20527>
- [42] 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>
- [43] Aggarwal, P.K., Veron, D., Thomas, D.B., Moeckel, G., Kashgarian, M., et al. (2015) Semaphorin3a Promotes Advanced Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, **64**, 1743-1759. <https://doi.org/10.2337/db14-0719>
- [44] 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>
- [45] Mayra, Y., Montgomery, A.M.P., Diaferia, G.R., Kaido, T., Silletti, S., Perez, B., 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)
- [46] Riyaz, M., Punithavathi, R., Calpurnia, J., Nauta, F.L., Gansevoort, R.T., Weintraub, N.L., et al. (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>

- [47] Chen, J., Xu, Q., Zhang, W., Zhen, Y., Cheng, F., Hua, G., *et al.* (2020) MiR-203-3p Inhibits the Oxidative Stress, Inflammatory Responses and Apoptosis of Mice Podocytes Induced by High Glucose through Regulating Sema3A Expression. *Open Life Sciences*, **15**, 939-950. <https://doi.org/10.1515/biol-2020-0088>
- [48] Zahi, T., Aryn, S., Christian, A., Fortin, I., Matsos, M., Ecker, G.A., *et al.* (2017) Belimumab Use, Clinical Outcomes and Glucocorticoid Reduction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Belimumab in Clinical Practice Settings: Results from the Observe Canada Study. *Rheumatology International*, **37**, 865-873. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3682-9>
- [49] Anderton, S.M. and Fillatreau, S. (2008) Activated B Cells in Autoimmune Diseases: The Case for a Regulatory Role. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, **4**, 657-666. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0950>
- [50] Curreli, S., Wong, B.S., Latinovic, O., Konstantopoulos, K. and Stamatou, N.M. (2016) Class 3 Semaphorins Induce F-Actin Reorganization in Human Dendritic Cells: Role in cell migration. *Journal of Leukocyte Biology*, **100**, 1323-1334. <https://doi.org/10.1189/jlb.2A1114-534R>
- [51] Catalano, A., Caprari, P., Moretti, S., Faronato, M., Tamagnone, L., Procopio, A., *et al.* (2006) Semaphorin-3A Is Expressed by Tumor Cells and Alters T-Cell Signal Transduction and Function. *Blood*, **107**, 3321-3329. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2445>
- [52] Vadasz, Z., Haj, T. and Toubi, E. (2014) The Role of B Regulatory Cells and Semaphorin3A in Atopic Diseases. *International Archives of Allergy and Immunology*, **163**, 245-251. <https://doi.org/10.1159/000360477>
- [53] Vadasz, Z., Haj, T., Halasz, K., Rosner, I., Slobodin, G., Attias, D., *et al.* (2012) Semaphorin 3A Is a Marker for Disease Activity and a Potential Immunoregulator in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, **14**, Article No. R146. <https://doi.org/10.1186/ar3881>
- [54] Nakano, S., Morimoto, S., Suzuki, J., Mitsuo, A., Nakiri, Y., Katagiri, A., *et al.* (2007) Down-Regulation of CD72 and Increased Surface IgG on B Cells in Patients with Lupus Nephritis. *Autoimmunity*, **40**, 9-15. <https://doi.org/10.1080/08916930601118890>
- [55] Vadasz, Z., Ben-Izhak, O., Bejar, J., Sabo, E., Kessel, A., Storch, S., *et al.* (2011) The Involvement of Immune Semaphorins and Neuropilin-1 in Lupus Nephritis. *Lupus*, **20**, 1466-1473. <https://doi.org/10.1177%2F0961203311417034>
- [56] Bejar, J., Kessler, O., Sabag, A.D., Sabo, E., Itzhak, O.B., Neufeld, G., *et al.* (2018) Semaphorin3A: A Potential Therapeutic Tool for Lupus Nephritis. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 634. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00634>
- [57] Ji, J.-D., Park-Min, K.-H. and Lionel, B. (2009) Expression and Function of Semaphorin 3A and Its Receptors in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Human Immunology*, **70**, 211-217. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.01.026>