

NRP1 como potencial alvo molecular para meduloblastoma

NRP1 as a potential molecular target for meduloblastoma

Moisés Augusto de Araujo¹, Paulo Afonso Nunes Nassif², Livia Fratini³, Rafael Roesler⁴, Samuel Rabello⁵, Alexsandro Batista da Costa Carmo⁶, Gustavo Rassier Isolan⁷

RESUMO

Introdução: Meduloblastoma é tumor maligno, altamente agressivo e de rápido crescimento que surge no cerebelo ou no assoalho do quarto ventrículo e tronco cerebral, especialmente em crianças. Mesmo com avanços na terapia, a morbimortalidade permanece grande desafio. Por isso, novos tratamentos são necessários para reduzir esses desfechos.

Objetivo: Revisar a relação NRP1 (neuropilina 1) e meduloblastoma como potencial alvo terapêutico e, também, com sobrevida global.

Método: Trata-se de revisão narrativa realizada nas bases de dados PubMed e Scielo. A busca utilizou as seguintes palavras-chave: "neuropilinas, meduloblastoma, tumores cerebrais, pediatria". Os critérios de inclusão foram artigos de revisão, estudos experimentais, pesquisas pré-clínicas e clínicas, em inglês e português, e disponíveis em texto completo. Os artigos selecionados foram analisados com base nas tecnologias abordadas, perspectivas futuras e desafios mencionados, doenças referidas e ideia central do artigo.

Resultado: Foram incluídos 30 artigos

Conclusão: Os meduloblastomas possuem altos níveis transcricionais de neuropilina (NRP1) e seus baixos níveis relacionam-se com menor sobrevida global, especialmente nos SHH. Nesse sentido, a NRP1 e seu complexo sistema de atuação aparece como potencial alvo de terapias oncológicas para tumores cerebrais.

PALAVRAS-CHAVE: Neuropilinas. Meduloblastoma. Tumores Cerebrais. Pediatria.

ABSTRACT

Introduction: Medulloblastoma is a malignant, highly aggressive and fast-growing tumor that arises in the cerebellum or the floor of the fourth ventricle and brain stem, especially in children. Even with advances in therapy, morbidity and mortality remains a major challenge. Therefore, new treatments are needed to reduce these outcomes.

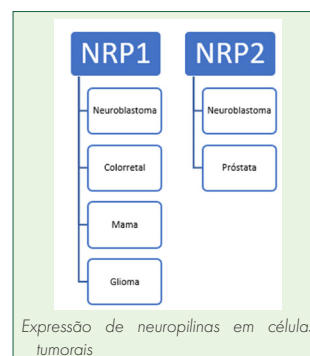
Objective: To review the relationship NRP1 (neuropilin 1) and medulloblastoma as a potential therapeutic target and, also, with overall survival.

Method: This is a narrative review carried out in the PubMed and Scielo databases. The search used the following keywords: "neuropilins, medulloblastoma, brain tumors, pediatrics". The inclusion criteria were review articles, experimental studies, pre-clinical and clinical research, in English and Portuguese, and available in full text. The selected articles were analyzed based on the technologies covered, future perspectives and challenges mentioned, diseases mentioned and the central idea of the article.

Result: 30 articles were included.

Conclusion: Medulloblastomas have high transcriptional levels of neuropilin (NRP1) and their low levels are related to lower overall survival, especially in SHH. In this sense, NRP1 and its complex action system appear as a potential target for oncological therapies for brain tumors.

KEYWORDS: Neuropilin-1. NRP1. Medulloblastoma. Pediatric cancer. Brain tumor.



Mensagem Central

Tumores cerebrais são a principal causa de morte entre as neoplasias da infância. Dentre eles, está o meduloblastoma, tumor de células germinativas maligno, altamente agressivo e de crescimento rápido. É o tumor cerebral mais comum na infância. Possui comportamento heterogêneo, tanto do ponto de vista clínico como biológico. Assim, é pertinente revisar a relação NRP1 (neuropilina 1) e meduloblastoma como potencial alvo terapêutico e, também, com relação à sobrevida global.

Perspectiva

Os meduloblastomas possuem altos níveis transcricionais de neuropilina (NRP1). Ainda, seus baixos níveis estão relacionados com menor sobrevida global. Nesse sentido, a NRP1 e seu complexo sistema de atuação, aparece como potencial alvo de terapias oncológicas para tumores cerebrais, sendo necessário mais estudos que qualifiquem essa hipótese.

¹INCC - Instituto de Neurocirurgia e Cirurgia de Coluna, Bento Gonçalves, RS, Brasil;

²Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, São Paulo, SP, Brasil;

³Laboratório de Câncer e Neurobiologia, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas (CPE-HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil;

⁴Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Biologia do Câncer Infantil e Oncologia Pediátrica - INCT BioOncoPed, Porto Alegre, RS, Brasil;

⁵Departamento de Medicina, Centro Universitário de Várzea Grande - UNIVAG, Cuiabá, MT, Brasil;

⁶Hospital São Mateus, Cuiabá, MT, Brasil;

⁷Centro de Neurologia e Neurocirurgia Avançada (CEANNE), Porto Alegre, RS, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001 | Recebido em: 04/03/2023 | Aceito em: 21/05/2024 | Correspondência: gisolani@yahoo.com.br | Editor Associado: Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho⁵

Como citar:

de Araujo MA, Nassif PAN, Fratini L, Roesler R, Rabello S, Carmo ABC, Isolan GR. NRP1 como potencial alvo molecular para meduloblastoma BioSCIENCE. 2024;82:e041

INTRODUÇÃO

Tumores cerebrais são a principal causa de morte entre as neoplasias da infância.¹ Dentre eles, está o meduloblastoma, que é tumor de células germinativas maligno, altamente agressivo e de crescimento rápido que se origina no cerebelo ou na linha média do tronco cerebral. É o tumor cerebral mais comum na população pediátrica, responsável por aproximadamente 20% de todos os primários do SNC em crianças.^{2,3} Possui comportamento heterogêneo, tanto do ponto de vista clínico como biológico.⁴ Geralmente se apresenta com sinais e sintomas de aumento da pressão intracraniana, como cefaleia, vômitos e paralisia de nervos cranianos. Outros sinais como déficits neurológicos, ataxia de marcha e dilatação do sistema ventricular (hidrocefalia), podem estar presentes, dependendo do tamanho e localização do tumor.

O tratamento consiste geralmente de procedimento cirúrgico, quimioterapia e radioterapia, sendo o prognóstico reservado em muitos casos. Por esse motivo é importante a pesquisa de novas proteínas envolvidas na carcinogênese com o objetivo de desenvolvimento de novos fármacos.

A neuropilina-1 (NRP1), proteína codificada pelo gene NRP1, atua como correceptor de VEGFR e receptores de plexina envolvidos principalmente na neoangiogênese e progressão tumoral podendo representar potencial alvo molecular prognóstico para o câncer. Em meduloblastoma (MB), NRP1 está associado à promoção da sobrevivência e favorece fenótipo indiferenciado nas células tumorais.

O objetivo desta revisão foi verificar a relação NRP1 (neuropilina 1) e MB como potencial alvo terapêutico, e sua relação com a sobrevida global.

MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa realizada nas bases de dados PubMed e Scielo. A busca utilizou as seguintes palavras-chave: “neuropilinas, meduloblastoma, tumores cerebrais, pediatria”. Os critérios de inclusão foram artigos de revisão, estudos experimentais, pesquisas pré-clínicas e clínicas, em inglês e português, e disponíveis em texto completo. Os artigos selecionados foram analisados com base nas tecnologias abordadas, perspectivas futuras e desafios mencionados, doenças referidas e ideia central do artigo. Foram incluídos 30 artigos

DISCUSSÃO

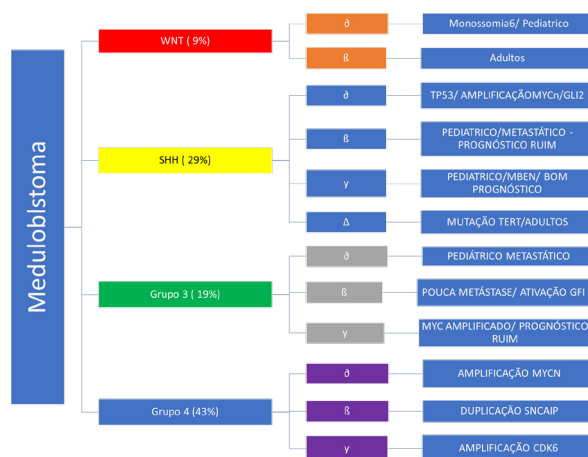
MB é o tumor sólido mais frequente do sistema nervoso central na infância, afetando uma em cada cinco crianças com tumores cerebrais. Classicamente, localiza-se na fossa posterior – onde ocorrem cerca de metade dos tumores intracranianos nessa faixa etária – provocando sintomas de hipertensão intracraniana e lesão de nervos cranianos. Mesmo sendo maligno e com alta capacidade de implantes metastáticos pela via líquórica, sua mortalidade reduziu drasticamente com o tratamento padrão que associa cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Entretanto, essa redução se deu às custas de pior qualidade de vida em função de lesões neurológicas e do surgimento de

neoplasias secundárias.⁵ Além disso, o comportamento desse tipo de doença mostra-se heterogêneo tanto clínica como patologicamente. Nesse sentido, MB segue sendo um desafio para a neurocirurgia, no qual, manter a sobrevida com qualidade é o objetivo a ser alcançado.

Apesar de ser encontrado em todas as faixas etárias, é na primeira década de vida seu pico de incidência (5-9 anos). Ainda, existe proporção de 2:1 maior para meninos. Preferencialmente, acomete o vérmis cerebelar e não possui correlação com história familiar. Ainda, pode estar associado a algumas síndromes, como Li-Fraumeni, Turcot e Gorlin.⁶

Fisiopatologia

MB possui células bastante indiferenciadas. Acreditava-se que advém de célula chamada de “meduloblasto”. Matsuo et al.⁴ relataram que MB deriva de células granulares residuais precursoras localizadas na camada granular externa do véu medular do cerebelo.³ Uma das formas de classificação desses tumores é a histológica, possuindo 4 subtipos: clássico, desmoplástico/nodular, anaplásico/células grandes e extensa nodularidade.⁷ O tipo clássico é o mais frequente, e o anaplásico e extensa nodularidade com pior prognóstico.⁸ Entretanto, o comportamento de tumores de mesmo tipo histológico é heterogêneo, com relação tanto ao tratamento como patológico. Nesse sentido, a estratificação por outros métodos foi necessária. Assim, a biologia molecular, através do conhecimento das vias de sinalização de desenvolvimento da oncogênese, o classifica em vários subtipos. O perfil de expressão gênica precoce classificou MBs em 4 principais subtipos moleculares distintos: 2 com mutações nas vias de desenvolvimento, sonic hedgehog (SHH) e wingless (WNT), e 2 outros: grupo 3 (G3) caracterizado por amplificação de MYC em 17% dos casos, e grupo 4 (G4) que ocorre no maior número de pacientes, com baixo nível de alterações genéticas e maior taxa de metástases. Ainda, a partir dessa classificação tem-se subtipos diferentes de MB, (Figura 1).⁹ Ela demonstra a diferença de comportamento com relação às alterações biomoleculares com amplificação de proteínas bem como de comportamento clínico como prognóstico e maior chance de desenvolver metástases.



Fonte: Menyhart⁹

FIGURA 1 — Estratificação molecular do meduloblastoma

Classificação estratificada demonstra a prevalência. Também classificação dos subtipos associada às alterações moleculares relacionadas ao perfil, maior chance de metástases e prognóstico.⁹

Classificação

Na última revisão de neuropatologia, publicado em 2021, Louis DN10 apresentou atualização nessa classificação em função do comportamento heterogêneo clínico e biológico. Os MBs tipo WNT e SHH foram mantidos, porém estes últimos foram divididos em relação com TP53 (mutante ou selvagem). Além disso, os tipos 3 e 4 foram substituídos por não-WNT/ não-SHH (Tabela 1).⁷

TABELA 1 — Classificação do MB segundo Organização Mundial de Saúde¹⁰

Classificação do meduloblastoma
Meduloblastomas, definido molecularmente
Meduloblastoma, WNT-ativado
Meduloblastoma, SHH-ativado e TP53-selvagem
Meduloblastoma, SHH-ativado e TP53-mutante
Meduloblastoma, não-WNT/não-SHH
Meduloblastomas, definidos histologicamente

Tratamento

O tratamento geralmente inclui ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia¹¹. O objetivo da cirurgia é ressecar o máximo possível do tumor sem causar danos neurológicos. A radioterapia é frequentemente usada para reduzir o risco de recorrência e melhorar as chances de sobrevivência em longo prazo. A quimioterapia ajuda a eliminar as células cancerígenas remanescentes e a reduzir o risco de recorrência.^{11,12} No caso dos MBs a sobrevida global é de 45%¹³ e os efeitos deletérios do tratamento são frequentes. Dessa forma, o tratamento é complexo e, apesar dos avanços, a qualidade de vida segue sendo desafio e preocupação constante dos profissionais dessa área. Sendo assim, equipe multidisciplinar e novas terapias relacionadas como NRP1 podem ter papel importante na sua terapia.

Neuropilinas

Neuropilinas são glicoproteínas transmembrana, multifuncionais envolvidas em processos fisiológicos e patológicos.¹⁴ Primeiramente identificadas como parte responsável pela formação do SNC através da atividade de migração neuronal, neuropilinas – NRP1/ NRP2- também possuem importância na angiogênese, através de estimulação de fatores de crescimento endotelial e na modulação de células endoteliais.¹⁵ Neuropilina 1 (NRP1) atua no crescimento e disseminação tumoral através de participação na estimulação de fatores de crescimento tumoral atuando, especialmente, através de 2 ligantes diferentes: semaforina classe 3 e uma isoforma de fator de crescimento endotelial, VEGF.^{16,17} Nesse sentido, através de ligações e correceptores, semaforinas, VEGF(R) e plexinas¹⁸ participam de diferentes processos fisiopatológicos, como sobrevivência, migração e

proliferação celular. O complexo semaforina3/NRP1/ plexinaA1 está relacionada com a migração neuronal, inibindo sinais de orientação axonal para os neurônios de projeção, apoptose e supressão tumoral (Figura 2). Quando associados aos fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), NRP1 aumenta a interação com seus receptores (VEGFR) estimulando o processo de angiogênese e linfangiogênese.^{17,18} Plexinas são agentes de ligação entre NRP1 e semaforinas que influenciam no processo dessa via molecular.

Aliado à isso, possuem papel importante na regulação da resposta imunológica através células dendríticas onde participa do processo de adesão dessas com outras células de defesa como linfócitos T proporcionando resposta tanto do sistema inato quanto do imune adaptativo.¹⁹ Alguns estudos demonstraram correlação de aumento de níveis de neuropilinas nos vasos tumorais, o que sugere relação com a progressão tumoral¹². Pan et al.¹⁵ demonstraram que através do bloqueio de função de ambas proteínas, NRP1 e VEGF, em modelos tumorais, houve redução no seu crescimento. Alguns tipos específicos de tumores estão identificados e relacionados com essas proteínas (Tabela 2, Figura 2).¹⁸ Em tumores cerebrais pediátricos já existem relações de aumento de expressão NRP1 e pior prognóstico.²⁰ Aliado a isso, diversos estudos demonstraram a superexpressão de NRP1 em todos os tipos de tumores cerebrais, independentemente do tipo ou grau, sendo fator prognóstico isolado (Figura 4).²⁰⁻²³

TABELA 2 — Expressão neuropilinas em células tumorais

	Neuroblastoma	Colorretal	Mama	Glioma	Próstata
NRP1	X	X	X	X	
NRP2	X				X

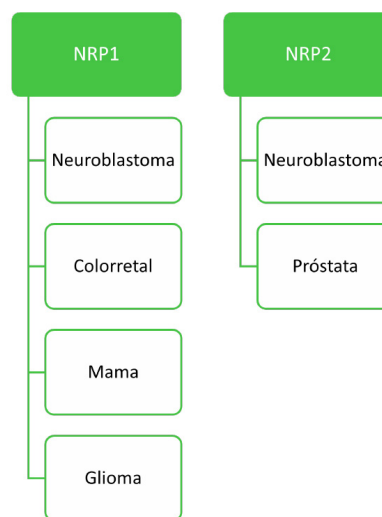
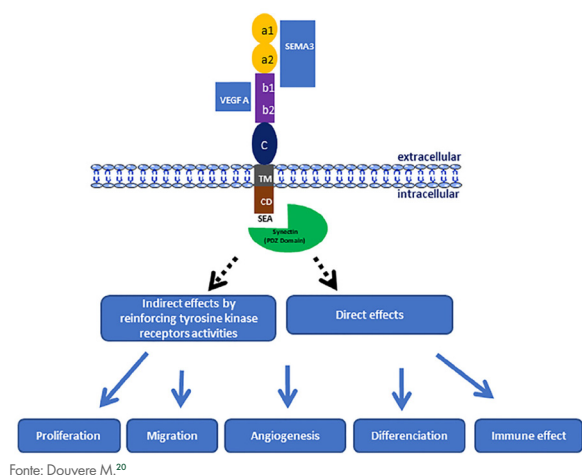


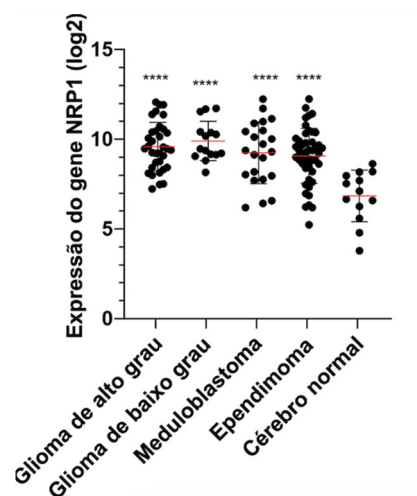
FIGURA 2 — Expressão de neuropilinas em células tumorais: NRP1 está presente em tumores frequentes como mama e também nos do SNC

Representação esquemática da estrutura de neuropilina NRP1 indica as regiões de ligação de ligantes naturais e seu envolvimento na progressão de tumores cerebrais pediátricos através do controle de diferentes processos biológicos (Figura 3).²⁰



Fonte: Douyere M.²⁰

FIGURA 3 — Representação esquemática da estrutura NRP1 com seus ligantes e envolvimento na progressão tumoral

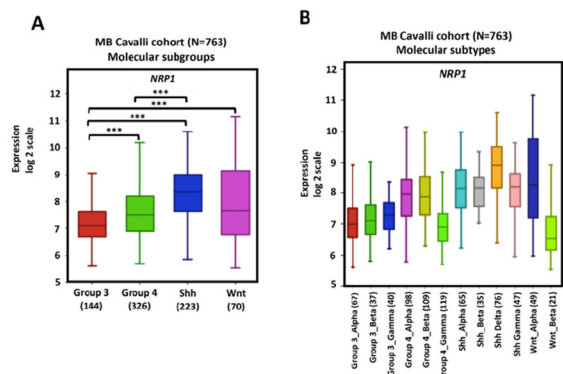


Fonte: Douyere M.²⁰

FIGURA 4 — Expressão (log 2) de NRP1 em diferentes células tumorais pediátricas e cérebro normal

Araújo, MA et al.²⁴ analisaram conjunto de dados derivado de 763 amostras de MBs primários de pacientes subgrupadas por características moleculares revelaram altos níveis de conteúdo de mRNA do gene alvo NRP1 em todos os subgrupos moleculares. O subgrupo Shh (n=223) apresentou níveis transcricionais significativamente maiores do que o Grupo 3 (n=144) e Grupo 4 (n=326). Estratificando as amostras por subtipos moleculares, observaram aumento significativo dos níveis de NRP1, principalmente em tumores Shh α , β , Δ e γ comparados aos demais subtipos. A expressão de NRP1 em amostras de MB mostrou que a baixa expressão estava relacionada à redução da sobrevida global dos pacientes de todos os subgrupos. A análise de correlação da sobrevida global com os níveis transcricionais de NRP1 nos subgrupos analisados separadamente, demonstrou que baixos níveis transcricionais estavam associados à menor sobrevida nos subgrupos Grupo 3 (p=0.047) e Shh (p=0.031). Este estudo foi realizado através de amostra de banco de dados público – Medulloblastoma Advanced Genomics International Consortium (MAGIC)¹² - que contém aproximadamente 2000 amostras in silico de MBs cadastrados de diversos

centros especializados em neurocirurgia do mundo. A classificação dos subgrupos e o número de pacientes em cada um foi realizada de acordo com a disponibilidade de estratificação de cada banco de dados. Todos os subgrupos foram comparados usando. A sobrevida global foi medida a partir do momento da data do diagnóstico inicial até a morte ou a data do último acompanhamento, usando-a combinada aos dados de expressão gênica de acordo com a disponibilidade de cada banco de dados (Figura 5).



Fonte: Araújo, MA et al.²⁴

FIGURA 5 — Análise de correlação expressão NRP1 e sobrevida global em MB (n=763)

Ainda, esses autores revelaram altos níveis de conteúdo de mRNA do gene alvo NRP1 em todos os subgrupos moleculares de MB. Estratificando as amostras por subtipos moleculares, observou-se aumento significativo dos níveis de NRP1, principalmente em tumores Shh α , β , Δ e γ comparados aos demais subtipos. A expressão de NRP1 relacionou-se à redução da sobrevida global de todos os subgrupos analisados em conjunto; a correlação dela com os níveis transcricionais de NRP1 analisados separadamente, demonstrou que baixos níveis transcricionais estão associados à menor sobrevida.

Os avanços na terapia desse tipo de neoplasia proporcionaram significativo aumento da sobrevida. A ressecção cirúrgica ampla tem fator prognóstico importante, assim como a idade do diagnóstico e a presença de metástases. Entretanto, efeitos deletérios do tratamento ocorrem frequentemente e produzem lesões de nervos cranianos, disfunções cardíacas e pulmonares, hipofunção gonadal, disfunção de crescimento e reprodutiva, alterações de comportamento, distúrbios neuroendócrinos e novas neoplasias.²⁵ Esses efeitos atuam de forma a comprometer a qualidade de vida e permanecem, desafiadores.¹¹ Além disso, apesar de sobrevida entre 42- 50% em 5 anos, a maior parte das recorrências ocorrem nos primeiros 2 anos após a operação, o que determina vigilância constante nesses pacientes. Nesse sentido, quando o diagnóstico é realizado precocemente, e o paciente não possui metástases, essa sobrevida chega 70-80% em 5 anos.¹¹ Isso demonstra que intervenções terapêuticas e métodos diagnósticos precoces mostram-se necessários para melhor prognóstico e redução desses efeitos deletérios.

O papel da neuropilinas (NRP1/NRP2) no desenvolvimento dos tumores, ainda não está bem definido. Suas mais diversas formas de atuação através de múltiplos agentes (VEGFs/semaforinas/TGF/PIGF) estão presentes em diversos tipos tumorais e parecem ter função importante em seu desenvolvimento.²⁰ A função da NRP1 na atividade regulatória imunológica parece ser importante, pois através de estudo de laboratório com ratos com baixa expressão de NRP1 a resposta à doença autoimune como esclerose múltipla relacionada a encefalomielite foi pior com relação à ratos com superexpressão.²⁶ Ainda, foi demonstrado que através do bloqueio da função, em amostras tumorais, tanto de NRP1 e VEGF resulta em efetiva redução de crescimento e ajuda na supressão tumoral.¹⁵ Também a relação da NRP1 e fatores de crescimento endotelial demonstram importância na angiogênese e nutrição tumoral.¹⁶ Diversos estudos sugerem essa relação^{14,20,27} inferindo papel importante no surgimento das neoplasias cerebrais. Zhang et al.²⁸ demonstraram que NRP1 atua de forma a produzir transcrição genética mediando progressão, invasão e proliferação tumoral em gliomas. Outros, revelam elevados níveis de neuropilinas em neoplasias como leucemias.²⁹ Em neuroblastomas, os elevados níveis de expressão de NRP1 estão relacionados com maior sobrevida³⁰, e isso vem ao encontro ao que foi publicado por Ishizuka et al.³⁰ que também demonstraram esse achado adicionando que o silenciamento do NRP1 atua na promoção de atividades invasivas migratórias tumorais. De forma divergente, Snuderl et al.²⁷ descreveram que altos níveis do complexo PIGF/NRP1 estão correlacionados ao pior prognóstico nos MBs. No mesmo sentido, Douyere et al.²⁰ também relacionaram altos níveis transcricionais de neuropilina 1 em tumores cerebrais na infância com pior prognóstico.²⁰ Solomon et al.²⁶ demonstraram a relação NRP1 com a resposta imune das células T, que estão diretamente ligadas à progressão tumoral e resposta inflamatória produzidas no SNC.³¹

CONCLUSÃO

Os meduloblastomas possuem altos níveis transcricionais de neuropilina (NRP1). Ainda, seus baixos níveis transcricionais estão relacionados com menor sobrevida global, especialmente nos SHH. Nesse sentido, a NRP1 e seu complexo sistema de atuação aparece como potencial alvo de terapias oncológicas para tumores cerebrais, sendo necessário mais estudos que qualifiquem essa hipótese.

Contribuição dos autores

Conceituação: Moisés Augusto de Araujo
Investigação: Gustavo Rassier Isolan
Supervisão: Gustavo Rassier Isolan
Redação (esboço original): Todos os autores
Redação (revisão e edição): Todos os autores

REFERÊNCIAS

- Pollack IF. Brain tumors in children. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1500-7. Doi: 10.1056/NEJM199412013312207
- Schepke E, Tisell M, Kennedy C, Puget S, Feroli P, Chevignard M, et al. Effects of the growth pattern of medulloblastoma on short-term neurological impairments after surgery: results from the prospective multicenter HIT-SIOPNET 4 study. *J Neurosurg Pediatr*. 2020;17:1-9. Doi: 10.3171/2019.11.peds19349
- Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, Santagata S, Ligon A, Greulich H, et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1424-30. Doi: 10.1200/jco.2010.28.5148
- Matsuo S, Takahashi M, Inoue K, Tamura K, Irie K, Kodama Y, et al. Thickened area of external granular layer and Ki-67 positive focus are early events of medulloblastoma in Ptc1 (+)/(-) mice. *Exp Toxicol Pathol*. 2013;65(6):863-73. Doi: 10.1016/j.etp.2012.12.005
- Ning MS, Perkins SM, Dewees T, Shinohara ET. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2015;122(2):321-7. Doi: 10.1007/s11060-014-1712-y
- National Cancer Institute. Childhood Medulloblastoma and Other Central Nervous System Embryonal Tumors Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. 2023. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-cns-embryonal-treatment-pdq>
- Li KK, Lau KM, Ng HK. Signaling pathway and molecular subgroups of medulloblastoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(7):1211-22.
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):813-20. Doi: 10.1016/s1470-2045(06)70867-1
- Menyhart O, Gyorffy B. Molecular stratifications, biomarker candidates and new therapeutic options in current medulloblastoma treatment approaches. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(1):211-33. Doi: 10.1007/s10555-020-09854-1
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-51. Doi: 10.1093/neuonc/niaa106
- Quinlan A, Rizzolo D. Understanding medulloblastoma. *JAAPA*. 2017;30(10):30-6. Doi: 10.1097/01.jaa.0000524717.71084.50
- Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, Peacock J, Shih DJH, Luu B, et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell*. 2017;31(6):737-54. Doi: 10.1016/j.ccell.2017.05.005
- Dufour C, Beaugrand A, Pizer B, Micheli J, Aubelle MS, Fourcade A, et al. Metastatic Medulloblastoma in Childhood: Chang's Classification Revisited. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:245385. Doi: 10.1155/2012/245385
- Chaudhary B, Khaled YS, Ammor BJ, Elford E. Neuropilin 1: function and therapeutic potential in cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63(2):81-99. Doi: 10.1007/s00262-013-1500-0
- Pan Q, Chanthery Y, Liang WC, Stawicki S, Mak J, Rathore N, et al. Blocking neuropilin-1 function has an additive effect with anti-VEGF to inhibit tumor growth. *Cancer Cell*. 2007;11(1):53-67. Doi: 10.1016/j.ccr.2006.10.018
- Vieira JM, Schwarz Q, Ruhrberg C. Selective requirements for NRP1 ligands during neurovascular patterning. *Development*. 2007;134(10):1833-43. Doi: 10.1242/dev.002402
- Eichmann A, Makinen T, Alitalo K. Neural guidance molecules regulate vascular remodeling and vessel navigation. *Genes Dev*. 2005;19(9):1013-21. Doi: 10.1101/gad.1305405
- Kreuter M, Bielenberg D, Hida Y, Hida K, Klagsbrun M. Role of neuropilins and semaphorins in angiogenesis and cancer. *Ann Hematol*. 2002;81(Suppl 2):S74.
- Roy S, Bag AK, Singh RK, Talmadge JE, Batra SK, Datta K. Multifaceted Role of Neuropilins in the Immune System: Potential Targets for Immunotherapy. *Front Immunol*. 2017;8:1228. Doi: 10.3389/fimmu.2017.01228
- Douyere M, Chastagner P, Boura C. Neuropilin-1: A Key Protein to Consider in the Progression of Pediatric Brain Tumors. *Front Oncol*. 2021;11:665634. Doi: 10.3389/fonc.2021.665634
- Latil A, Bieche I, Pesche S, Valeri A, Fournier G, Cussenot O, et al. VEGF overexpression in clinically localized prostate tumors and neuropilin-1 overexpression in metastatic forms. *Int J Cancer*. 2000;89(2):167-71. Doi: 10.1002/(sici)1097-0215(20000320)89:2%3C167::aid-ijc11%3E3.0.co;2-9
- Bachelder RE, Crago A, Chung J, Wendt MA, Shaw LM, Robinson G, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine survival factor for neuropilin-expressing breast carcinoma cells. *Cancer Res*. 2001;61(15):5736-40.

- 23.** Beierle EA, Dai W, Langham MR, Jr., Copeland EM, 3rd, Chen MK. Expression of VEGF receptors in cocultured neuroblastoma cells. *J Surg Res.* 2004;119(1):56-65. Doi: 10.1016/j.jss.2004.01.002
- 24.** de Araújo MA, Malafaia O, Ribas-Filho JM, Fratini L, Roesler R, Isolan GR. Low Expression of the NRP1 Gene Is Associated with Shorter Overall Survival in Patients with Sonic Hedgehog and Group 3 Medulloblastoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11601. Doi: 10.3390/ijms241411601
- 25.** Zahnreich S, Schmidberger H. Childhood Cancer: Occurrence, Treatment and Risk of Second Primary Malignancies. *Cancers (Basel).* 2021;13(11):2607. Doi: 10.3390/cancers13112607
- 26.** Solomon BD, Mueller C, Chae WJ, Alabanza LM, Bynoe MS. Neuropilin-1 attenuates autoreactivity in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(5):2040-5. Doi: 10.1073/pnas.1008721108
- 27.** Snuderl M, Batista A, Kirkpatrick ND, de Almodovar CR, Riedemann L, Walsh EC, et al. Targeting placental growth factor/neuropilin 1 pathway inhibits growth and spread of medulloblastoma. *Cell.* 2013;152(5):1065-76. Doi: 10.1016/j.cell.2013.01.036
- 28.** Zhang G, Chen L, Sun K, Khan AA, Yan J, Liu H, et al. Neuropilin-1 (NRP-1)/GPC1 pathway mediates glioma progression. *Tumour Biol.* 2016;37(10):13777-88. Doi: 10.1007/s13277-016-5138-3
- 29.** Piechnik A, Dmoszynska A, Omiotek M, Mlak R, Kowal M, Stilgenbauer S, et al. The VEGF receptor, neuropilin-1, represents a promising novel target for chronic lymphocytic leukemia patients. *Int J Cancer.* 2013;133(6):1489-96. Doi: 10.1002/ijc.28135
- 30.** Ishizuka Y, Koshinaga T, Hirano T, Nagasaki-Maeoka E, Watanabe Y, Hoshi R, et al. NRP1 knockdown promotes the migration and invasion of human neuroblastoma-derived SK-N-AS cells via the activation of beta1 integrin expression. *Int J Oncol.* 2018;53(1):159-66. Doi: 10.3892/ijo.2018.4397
- 31.** Buffon VA, Conti BP, Beltrame CM, Sobral ACL, Simm EB, Bark SA. Perfil epidemiológico de tumores intracranianos metastáticos submetidos à neurocirurgia. *BioSCIENCE.* 2022;80(2): Doi: 100-5. 10.55684/80.2.23