

文章编号: 1004-0374(2010)10-1020-05

## Slit/Robo信号在血管新生中的功能研究

韩哲<sup>1</sup>, 杨雪松<sup>2</sup>, 耿建国<sup>1</sup>, 王丽京<sup>1\*</sup>

(1 广东药学院血管生物研究所, 广州 510006; 2 暨南大学医学院再生医学教育部重点实验室, 广州 510632)

**摘要:** 分泌型糖蛋白 Slit 及其受体 Roundabout (Robo) 最初是作为一类重要的发育中神经元轴突导向分子而被发现的。目前为止对 Slit/Robo 信号对神经系统发育过程中轴突吸引或排斥的导向功能研究比较多, 而对在发育中生长方式与其非常相似的血管发生过程中研究比较少。现有研究提示两者在发育过程中可能存在共同的信号调控机制, 是 Slit/Robo 信号通路在血管新生中充当着重要的角色。该文就 Slit/Robo 信号对血管内皮细胞迁移的调节、对血管新生的作用及其可能介导的信号通路进行综述, 以期进一步推动 Slit/Robo 信号通路在血管发生中的研究。

**关键词:** 轴突导向分子; Slit/Robo 信号; 血管新生

**中图分类号:** Q513.2; R331.32      **文献标识码** A

## The functional research of Slit/Robo on angiogenesis

HAN Zhe<sup>1</sup>, YANG Xue-song<sup>2</sup>, GENG Jian-guo<sup>1</sup>, WANG Li-jing<sup>1\*</sup>

(1 Institute of Vascular Biological Sciences, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;

2 Key Laboratory for Regenerative Medicine of the Ministry of Education, Medical College, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

**Abstract:** The secreted glycoproteins of SLIT and their receptors of Roundabout (Robo) were originally identified as important axon guidance molecules. More particularly, Slit/Robo signaling is considered to function as a repulsive cue in preventing axons from migrating to inappropriate locations during the assembly of the nervous system. Like that, the process of angiogenesis are very similar with the assembly of nervous system during developmental progress, especially in temporally and spatially. So it is suggested that both of them share the common molecular signals mechanism to some extent. Taken together, a series of of research suggest Slit/Robo pathway play the essential role on angiogenesis. Therefore, this review will focus on the roles Slit/Robo pathway to regulate vascular endothelial cell migration on angiogenesis and possibly the involved signaling pathway molecules in order to further dissect the influence of the Slit/Robo pathway and promote the research of Slit/Robo signaling on angiogenesis eventually.

**Key words:** axon guidance molecules; Slit/Robo signaling; angiogenesis

Roundabout (Robo) 基因最初是在果蝇属中鉴定的能够编码跨膜蛋白受体 Robo 家族<sup>[1]</sup>, Slit 蛋白家族作为 Robo 的配体亦在果蝇属中被证明<sup>[2]</sup>, 目前在脊椎动物和无脊椎动物神经发育中中枢神经系统神经元轴突跨越中线, Slit/Robo 的导向作用已经被阐述明确<sup>[3]</sup>。近年来对脊椎动物 Slit/Robo 信号的研究涉及肺脏、肾脏、卵巢及乳腺等的发育过程。在血管发生过程中, 新生血管的形成与神经发育搜寻

靶区域的方式非常相似, 研究显示血管和神经之间

收稿日期: 2010-04-29; 修回日期: 2010-07-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30871304; 30971493); 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2010CB529702)

\*通讯作者: E-mail: wanglijing62@yahoo.com.cn; Tel: 020-39352126

可能存在着共同的信号分子机制<sup>[4]</sup>,本文根据目前有关Slit/Robo信号在血管发生中可能的作用机制研究做一综述。

## 1 Slit/Robo信号通路基本结构和功能

Slit蛋白是由神经系统中线的神经胶质细胞表达和分泌的一种分泌型糖蛋白,目前在无脊椎动物中只发现一种Slit蛋白,而在脊椎动物中有三种同源的Slit蛋白分别命名为Slit1、Slit2和Slit3。脊椎动物所有Slit蛋白在序列上都具有高度保守性: N末端信号肽;四个富含亮氨酸的重复单位D1~D4;六个表皮生长因子(EGF)区域;一个层连黏蛋白-G样结构域;一个(在无脊椎动物中)或三个(在脊椎动物中)表皮生长因子和一个碳端半胱氨酸结区域<sup>[3,5,6]</sup>。在Slit/Robo信号的轴突导向功能中,作为配体Slit及其受体Robo结合的生物学功能区主要集中在N末端,而C末端并非必需的<sup>[7]</sup>。另外,Slit1仅表达于神经组织;Slit2分布于神经组织、肾、肺和内皮细胞;Slit3分布广泛,脑、肾脏等组织中,定位于线粒体。

Robo作为Slit蛋白的受体是一种单次跨膜蛋白,在果蝇属中依次被命名为Robo1、Robo2和Robo3,而在脊椎动物中被命名为Robo1/DUTT1、Robo2、Robo3/Rig-1和Robo4/Magic。其中Robo1、Robo2和Robo3有相同的胞外区域充当细胞黏附分子的作用,该区域含有五个免疫球蛋白(Ig)样结构域和三个纤黏蛋白III重复序列,Robo1和Robo2有保守的CC0、CC1、CC2和CC3四个胞内区域,Robo3缺失CC1序列<sup>[8,9]</sup>。Robo4与Robo家族的其他成员有较低的同源性,其胞外区域只有两个免疫球蛋白(Ig)样功能区和三个纤黏蛋白III型重复序列,胞内则只有CC0和CC2两个区域<sup>[10]</sup>。Slit/Robo受体配体的相互作用是通过Slit第二个富含亮氨酸的片段与Robo胞外IG1和IG2区相互作用实现的<sup>[11,12]</sup>,值得一提的是Slit结合的Robo胞外功能区IG1并不是保守序列,提示Robo4也许并不是真正意义上的Robo受体<sup>[13]</sup>,不同于Robo家族的其他成员,Robo4特异表达于血管系统。分泌蛋白Slit及其受体Robo的胞外区域相互作用,并通过Robo胞内区域激活胞浆内其他信号分子,Rho、Rac和Cdc42等GTP酶的Rho家族参与Robo下游调节,进而将胞外信号转移到胞内,调节胞内肌动蛋白和肌纤蛋白构成的骨架进而介导丝状伪足形成和细胞定向迁移等<sup>[14,15]</sup>。

Slit/Robo信号通路的主要生物学功能(1)作为神经发育过程中的轴突导向分子,控制神经轴突在神经系统区域的正确定位<sup>[2,3]</sup>,对神经细胞迁移排斥主要表现在阻止神经轴突穿越神经管处中线交叉;(2)通过抑制神经元细胞的迁移参与哺乳动物嗅球、视上核和下丘脑-垂体轴的形成<sup>[16]</sup>;(3)在其他生物学功能方面,Slit/Robo信号通路通过抑制干细胞生长因子、间质细胞衍生因子、 $\beta$ 连环蛋白活力,进而抑制磷脂酰肌醇-3激酶等信号通路重塑细胞骨架调节细胞迁移<sup>[17,18]</sup>。另外,Slit/Robo信号在肾脏、肺组织、肿瘤、肌生成和白细胞趋化等过程中发挥着作用。

## 2 血管新生的基本概念和涉及的信号机制

血管新生(angiogenesis)是指出生后在原有血管床基础上的血管发芽,新生血管形成包过内皮细胞的增生、迁移和分化,内皮细胞在细胞外基质的黏附,以及对基质的降解等多种因素。在血管新生中有多种信号机制参与,如碱性成纤维细胞生长因子( $\beta$ FGF)、轴突导向因子Slit/Robo和内皮生长因子(VEGF)等,并且这些信号通路在血管形成中的作用中具有相对独立性。Slit/Robo信号能够调节内皮细胞的迁移,因此对其在血管新生中可能介导的信号通路研究增多。Wang等<sup>[19]</sup>首次提出Slit2能够促进人脐静脉内皮细胞的迁移,这种促迁移能力能够特异性地被RoboN和Robo1的阻断型单克隆抗体抑制。在体外血管网络重建模型中,Slit2可以诱导人脐静脉内皮细胞在细胞外基质上重建血管网络,并能够被RoboN和Robo1的阻断型抗体抑制。Wang等<sup>[20]</sup>在R5阻断Robo1在鸡胚尿囊膜血管生成实验中证明Slit2/Robo1对新生血管的形成是必需的,然而,RoboN并非特异性阻断Robo1受体。Robo家族另一成员Robo4特异表达于血管内皮细胞, Park等<sup>[21]</sup>在Robo4敲除的斑马鱼胚胎发育中观察到肌间节血管发育缺陷,提示Robo4参与血管新生这一进程。综上所述,Slit/Robo信号在血管新生中起着重要的作用。

## 3 Slit/Robo在血管内皮细胞迁移中的作用

内皮细胞的定向迁移对新生血管的形成有着举足轻重的地位。对Slit/Robo信号在血管内皮细胞迁移的功能研究中,由Wang等<sup>[19]</sup>首次提出Slit2在体外能够促进人脐静脉内皮细胞的迁移,随后Liao等<sup>[22]</sup>研究发现Slit3能够促进绵羊胎儿胎盘动脉内皮

细胞的迁移和成管作用。对 Robo 受体家族在血管内皮细胞迁移中的功能研究主要集中于 Robo1 和 Robo4, 两者均在内皮细胞中表达, 虽然 Robo1 和 Robo4 有相似的胞内胞外区域, 但是这些结构域在数目和空间结构相差甚远<sup>[10]</sup>。同时在内皮细胞迁移方面, Kour 等<sup>[15]</sup>通过 siRNA 干扰技术沉默 Robo1 和 Robo4 的内皮细胞迁移的实验中指出 Robo1 和 Robo4 在内皮细胞的迁移中发挥着不同的作用。Huang 等<sup>[25]</sup>通过 siRNA 沉默 RF/6A 细胞(脉络膜-视网膜内皮细胞)和 PRE 细胞(视网膜上皮细胞)的实验指出 Robo4 能够抑制其的增殖和成管作用, 而敲除 Robo1 能够抑制细胞增殖、迁移的同时 RF/6A 细胞的成管作用也被打乱。在 c57BL/6J 小鼠体内模型视网膜发育过程中 Robo1 和 Robo4 的时空差异表达分析指出 Robo4 主要起到稳定视网膜血管系统作用, 而 Robo1 主要参与视网膜血管新生<sup>[23-25]</sup>。Jones 等<sup>[26]</sup>用小鼠视网膜血管疾病模型研究显示 Robo4 通过抑制病理性血管新生和内皮细胞的高渗透性来稳定血管的完整性。在配体 Slit 介导 Robo1 和 Robo4 在内皮细胞迁移的功能研究中, Wang 等<sup>[19]</sup>在体外实验中指出 Robo1, 能够通过 Slit2 介导 HEK293 细胞的迁移, 而 Robo4 是否通过 Slit 蛋白家族来调节内皮细胞尚没有直接证据。Jones 等<sup>[26]</sup>发现 Robo4 缺失能够增加小鼠视网膜血管疾病的进程, 而 Slit2 能够抑制该模型血管新生和血管渗漏, 并提出 Slit2 能够激活 Robo4 抑制血管内皮生长因子-165 诱导的内皮细胞迁移。Bedell 等<sup>[27]</sup>在斑马鱼体内实验中发现 Slit 基因和 Robo 表达的非关联性和空间上的差异揭示 Slit2 和 Robo4 的独立性。Sukhbir 等<sup>[15]</sup>在细胞体外细胞迁移实验指出 Robo4 介导细胞渗透性依赖 Slit 配体, 而在内皮细胞迁移方面并不依赖 Slit 配体。Hohenester 等<sup>[28]</sup>研究指出, Slit 只能很弱的结合到 Robo4 细胞质表面的 Ig 样区域。以上的研究成果揭示 Slit/Robo 信号通过介导内皮细胞迁移、成管, 进而形成新生血管。在该通路中 Slit1、Slit2 和 Slit3 在内皮细胞迁移和促进血管新生方面均有报道<sup>[19, 22]</sup>, 而在 Slit/Robo 介导的内皮细胞迁移机制中 Slit2 和 Robo4 的是否存在配体受体交联作用的研究结果不尽相同, 一种假设机制提出 Robo4 和 Robo1 能够以异源二聚体的结构阻止 Slit2-Robo1 信号通路, 从而消除该通路对内皮细胞迁移的阻断作用。Kaur 等<sup>[29]</sup>发现在 Slit 缺失的条件下, Robo1 和 Robo4 以二聚体的静息状态增强人脐静脉内皮细胞的迁移支持了上述假设。现在我们假设在 Slit/Robo 信号通路中配体缺乏(如 serum 和

Slit2), 使 Robo1 和 Robo4 在交联作用下处于静止状态, 与配体结合后 Vilsse(一种细胞分裂周期蛋白-GTP 酶激活蛋白)被募集到 Robo1 和 Robo4 的 CC2 区以增加胞内的 Cdc42-GTP 水平。Cdc42-GTP 与 IRSp53 的 CRIB 区域结合使 IRSp53 激活, 激活的 IRSp53 通过其暴露的 SH3 区域与 Mena 相互作用。激活的 Mena 募集到 Robo4 胞质尾 CC2 区, 参与居间肌动蛋白的成核作用导致丝状伪足的形成和定向移动<sup>[15, 30]</sup>。Helen 等<sup>[30]</sup>利用免疫印迹证明了在体外人脐静脉内皮细胞中 Robo1 和 Robo4 异源二聚体的存在, 并进一步指出 Slit2 是通过 Robo1/Robo4 异源二聚体介导人脐静脉内皮细胞体外的迁移和成管作用。然而, 该通路信号转导和激活机制还不清楚, 如 Robo4 是否直接与配体 Slit2 相互作用; Robo4 下游信号的激活是通过 Robo1 的相互交联作用还是 Robo4 自身二聚体或多聚体作; Robo 下游不同的肌动蛋白调节应答机制等尚需进一步研究探讨。

#### 4 Slit/Robo在肿瘤新生血管中的作用

在肿瘤形成中, 新生血管对肿瘤细胞生长扩散是必需的, 而 Slit/Robo 信号通路在肿瘤新生血管中的功能被一系列实验所证实。Wang 等<sup>[19]</sup>发现 Slit2/Robo1 相互作用能够促进小鼠 A375 肿瘤生长所必需的新生血管的形成, Wang 等<sup>[20]</sup>研究也发现在口腔癌和金黄地鼠颊囊癌成癌过程中由原位癌向癌转化时, Slit2/Robo1 参与了血管形成“开关”的激活, 并且 Slit2 的表达与肿瘤恶化和新生微血管密度成正比。Huminiecki 等<sup>[10]</sup>指出血管内皮细胞在缺氧条件下 Robo4 表达增高, 肿瘤组织的微缺氧环境揭示 Robo4 对肿瘤微血管形成起着重要作用。Yoshikawa 等<sup>[31]</sup>在对人类可溶性重组 Robo4 和小鼠 Robo4 介导的配体受体信号通路研究中指出; Robo4 能够成为多种肿瘤内皮细胞的特异标志。综上所述 Slit/Robo 信号对诱导肿瘤血管新生有着重要的意义, 然而, 在 Slit/Robo 介导的肿瘤血管新生中的信号机制中, Slit2/Robo1 是否通过 PI3K/Akt 途径激活下游信号诱导血管新生; Robo4 是否通过 Slit2 交联作用参与肿瘤血管新生还需更多的实验证实。

#### 5 Slit/Robo在心脑血管疾病中的作用

在心脑血管疾病中, 病后的血管新生对病后恢复起着重要的作用, 然而, Slit/Robo 在心脑血管疾病中血管新生中的功能研究比较少。Altay 等<sup>[32]</sup>在小鼠中通过 TNF $\alpha$  诱导脑缺血症和小鼠全心缺血模型

中对Slit蛋白调节脑血管炎症中指出内源Slit蛋白能够负调控脑血管炎症应答反应;而在外源Slit治疗实验中首次提出,外源Slit通过减弱大脑微循环中细胞因子和局部缺血诱导的白细胞的募集反应参与调节脑血管炎症反应,然而Slit参与调节这一脑血管疾病进程的分子机制尚需进一步的研究。

## 6 Slit/Robo在其它组织血管新生中的作用

在哺乳动物生殖器官如卵巢、子宫内膜和胎盘中都有着丰富的血管网络,这些血管的新生在正常和病理条件下都受到严格的调控,Slit/Robo可能通过调节内皮细胞的迁移参与该过程的调控。Shen等<sup>[33]</sup>发现在正常子宫内膜中Slit/Robo的表达具有时空差异性,Dickinson等<sup>[34]</sup>在人黄体周期中发现Slits和Robos呈特异性和差异性表达。同时Shen等<sup>[33]</sup>在正常女性子宫内膜和子宫内膜异位症患者的子宫内膜中发现,后者Slit、Robo1表达上调,提示Slit过表达能够诱导异位的子宫内膜血管新生。另外在哺乳动物眼角膜、鸡胚尿囊绒膜等新生血管中Slit/Robo的调节作用均得到实验证实<sup>[19,20]</sup>。由此可见,Slit/Robo广泛的参与机体组织和器官的血管新生过程,然而,Slit/Robo信号在机体组织新生血管的进程中差异表达的信号诱导机制,以及Robo1、Robo4对维持新生血管网络功能和稳定的胞内信号机制等都知之甚少。

## 7 结语

血管新生涉及机体多种正常和病理的进程,对肿瘤、心脑血管疾病和子宫内膜异位等疾病的治疗和预后有着重要的意义。目前对Slit/Robo信号在血管新生中的作用机制尚未完全明确,Slit家族和Robo家族在介导血管新生中的相互作用也不清晰。因此,研究Slit/Robo信号通路在介导血管新生中的功能,对于调控正常和病理下的血管新生,以及对于认识血管性疾病的发生发展有着重要的意义,并可以此为靶点开发抑制或促进血管新生的药物,同时也为诊断治疗肿瘤和血管性疾病等提供了新的思路和方案。

### [参 考 文 献]

- [1] Seeger M, Tear G, Ferrer-Marco D, et al. Mutations affecting growth cone guidance in *Drosophila*: genes necessary for guidance toward or away from the midline. *Neuron*, 1993, 10(3): 409-26
- [2] Brose K, Bland KS, Wang KH, et al. Slit proteins bind Robo receptors and have an evolutionarily conserved role in repulsive axon guidance. *Cell*, 1999, 96(6): 795-806
- [3] Dickson BJ, Gilestro GF. Regulation of commissural axon pathfinding by slit and its Robo receptors. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 651-75
- [4] Eichmann A, Le Noble F, Autiero M, et al. Guidance of vascular and neural network formation. *Curr Opin Neurobiol*, 2005, 15(1): 108-15
- [5] Holmes GP, Negus K, Burridge L, et al. Distinct but overlapping expression patterns of two vertebrate slit homologs implies functional roles in CNS development and organogenesis. *Mech Dev*, 1998, 79(1-2): 57-72
- [6] Piper M, Georgas K, Yamada T, et al. Expression of the vertebrate Slit gene family and their putative receptors, the Robo genes, in the developing murine kidney. *Mech Dev*, 2000, 94(1-2): 213-7
- [7] Nguyen-Ba-Charvet KT, Brose K, et al. A diversity and specificity of actions of Slit2 proteolytic fragments in axon guidance. *J Neurosci*, 2001, 21(12): 4281-9
- [8] Dickinson RE, Duncan WC. The SLIT-ROBO pathway: a regulator of cell function with implications for the reproductive system. *Reproduction*, 2010, 139(4): 697-704
- [9] Kidd T, Russell C, Goodman CS, et al. Dosage-sensitive and complementary functions of roundabout and commissureless control axon crossing of the CNS midline. *Neuron*, 1998, 20(1): 25-33
- [10] Huminiecki L, Gorn M, Suchting S, et al. Magic roundabout is a new member of the roundabout receptor family that is endothelial specific and expressed at sites of active angiogenesis. *Genomics*, 2002, 79(4): 547-52
- [11] Liu Z, Patel K, Schmidt H, et al. Extracellular Ig domains 1 and 2 of Robo are important for ligand (Slit) binding. *Mol Cell Neurosci*, 2004, 26(2): 232-40
- [12] Howitt JA, Clout NJ, Hohenester E, et al. Binding site for Robo receptors revealed by dissection of the leucine-rich repeat region of Slit. *JEMBO*, 2004, 23(22): 4406-12
- [13] Seth P, Lin Y, Hanai J, et al. Magic roundabout, a tumor endothelial marker: expression and signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 332(2): 533-41
- [14] Yang L, Bashaw GJ. Son of sevenless directly links the Robo receptor to rac activation to control axon repulsion at the midline. *Neuron*, 2006, 52(4): 595-607
- [15] Kaur S, Samant GV, Pramanik K, et al. Silencing of directional migration in roundabout4 knockdown endothelial cells. *BMC Cell Biol*, 2008, 9: 61
- [16] Xu C, Fan CM. Expression of Robo/Slit and Semaphorin/Plexin/Neuropilin family members in the developing hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei. *Gene Exp Patterns*, 2008, 8(7-8): 502-7
- [17] Prasad A, Paruchuri V, Preet A, et al. Slit-2 induces a tumor suppressive effect by regulating  $\beta$ -catenin in breast cancer cells. *J Biol Chem*, 2008, 283(39): 26624-33
- [18] Stella MC, Trusolino L, Comoglio PM. The Slit/Robo system suppresses hepatocyte growth factor-dependent invasion and morphogenesis. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(2): 642-57
- [19] Wang B, Xiao Y, Ding BB, et al. Induction of tumor angiogenesis by Slit-Robo signaling and inhibition of cancer growth

- by blocking Robo activity. *Cancer Cell*, 2003, 4(1): 19-29
- [20] Wang LJ, Zhao Y, Han B, et al. Targeting Slit-Roundabout signaling inhibits tumor angiogenesis in chemical-induced squamous cell carcinogenesis. *Cancer Sci*, 2008, 99(3): 510-7
- [21] Park KW, Morrison CM, Sorensen LK, et al. Robo4 is a vascular-specific receptor that inhibits endothelial migration. *Dev Biol*, 2003, 261(1): 251-67
- [22] Liao WX, Zhang HH, Feng L, et al. Slit/Robo signalling promotes placental artery endothelial cell angiogenesis via activation of multiple intracellular signalling pathways [C]. Proceedings of the Society for Gynecologic Investigation, 56th Annual Meeting, Glasgow, UK. Abstract 668, 2009
- [23] Huang L, Yu W, Li X, et al. Expression of Robo4 in the fibrovascular membranes from patients with proliferative diabetic retinopathy and its role in RF/6A and RPE cells. *Mol Vis*, 2009, 15: 1057-69
- [24] Huang L, Xu Y, Yu W, et al. Robo1: a potential role in ocular angiogenesis. *Curr Eye Res*, 2009, 34(12): 1019-29
- [25] Huang L, Yu W, Li X, et al. Robo1/robo4: different expression patterns in retinal development. *Exp Eye Res*, 2009, 88(3): 583-8
- [26] Jones CA, London NR, Chen H, et al. Robo4 stabilizes the vascular network by inhibiting pathologic angiogenesis and endothelial hyperpermeability. *Nat Med*, 2008, 14(4): 448-53
- [27] Bedell VM, Yeo SY, Park KW et al. Roundabout4 is essential for angiogenesis *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(18): 6373-8
- [28] Hohenester E, Hussain S, Howitt JA. Interaction of the guidance molecule Slit with cellular receptors. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(Pt 3): 418-21
- [29] Kaur S, Samant GV, Pramanik K, et al. Silencing of directional migration in roundabout4 knockdown endothelial cells. *BMC Cell Biol*, 2008, 9: 61
- [30] Sheldon H, Andre M, Legg JA, et al. Active involvement of Robo1 and Robo4 in filopodia formation and endothelial cell motility mediated via WASP and other actin nucleation-promoting factors. *FASEB J*, 2009, 23(2): 513-22
- [31] Yoshikawa M, Mukai Y, Okada Y, et al. Ligand-independent assembly of purified soluble magic roundabout (Robo4), a tumor-specific endothelial marker. *Protein Exp Purif*, 2008, 61(1): 78-82
- [32] Altay T, McLaughlin B, Wu JY, et al. Slit modulates cerebrovascular inflammation and mediates neuroprotection against global cerebral ischemia. *Exp Neurol*, 2007, 207(2): 186-94
- [33] Shen F, Liu X, Chen M, et al. Increased immunoreactivity to SLIT/ROBO1 in ovarian endometriomas: a likely constituent biomarker for recurrence. *Am J Pathol*, 2009, 175(2): 479-88
- [34] Dickinson RE, Myers M, Duncan WC. Novel regulated expression of the SLIT/ROBO pathway in the ovary: possible role during luteolysis in women. *Endocrinology*, 2008, 149(10): 5024-34