

ТЕТРАСПАНИН 151 И РОЛЯТА МУ В КАНЦЕРОГЕНЕЗАТА

Любен Стоев, Мартина Стоева, Мария Цанева

*Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология,
Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

TETRASPANIN 151 AND ITS ROLE IN CARCINOGENESIS

Lyuben Stoev, Martina Stoeva, Maria Tzaneva

*Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

CD151, представител на белтъчното семейство на тетраспанините, е трансмембранен протеин, вземащ участие в редица физиологични процеси като поддържане на клетъчната цялост, междуклетъчен транспорт, зарастване на рани и др. Той не е главен участник в тези функции, а по-скоро действа като молекула-посредник, взаимодействаща с други тетраспанини, интегрини, рецептори на адхезия, сигнални рецептори и матриксни металопротеази. Обикновено се експресира в ендотелните клетки и тромбоцитите, а свръхекспресията му се свързва с процеси на прогресия и метастазизиране при неопластични заболявания. CD151, асоцииран с ламинин и ламинин-свързващи интегрини, участва в регулирането на канцерогенезата. Установено е, че CD151 има съществена роля в *de novo* канцерогенезата и прогресията на плоскоклетъчен карцином на кожата, повлиявайки транскрипционни фактори, имащи отношение към процесите на клетъчна пролиферация и апоптоза. В научната литература има съобщения за асоцииране на нарушената регулация на различни тетраспанини със злокачествени заболявания при хора.

Редица автори съобщават също, че свръхекспресията на CD151 се свързва с лоша прогноза при карцином на белия дроб, дебелото черво, хранопровода, панкреаса и ендометриума. При карцинома на простатната жлеза е установено, че при ниска експресия на CD151 общата преживяемост е значително по-висока в сравнение със случаите с висока експресия. Тази тенденция е особено добре изразена при високо- и умеренодиференцираните тумори.

ABSTRACT

CD151, a member of the tetraspanin protein family, is a transmembrane protein involved in a number of physiological processes such as maintaining cell integrity, intercellular transport, wound healing, and more. It is not the main participant in these functions, but rather acts as a mediator molecule, interacting with other tetraspanins, integrins, adhesion receptors, signaling receptors and matrix metalloproteases. It is commonly expressed in endothelial cells and platelets, and its overexpression is associated with processes of progression and metastasis in neoplastic diseases. CD151, associated with laminin and laminin-binding integrins, is involved in the regulation of carcinogenesis. CD151 has been shown to play a significant role in the *de novo* carcinogenesis and progression of squamous cell carcinoma of the skin, influencing transcription factors related to the processes of cell proliferation and apoptosis. There are reports in the scientific literature of the association of impaired regulation of various tetraspanins with malignancies in humans. A number of authors have also reported that CD151 overexpression has been associated with a poor prognosis in cancers of the lung, colon, esophagus, pancreas and endometrium.

In prostate cancer, overall survival rates were found to be significantly higher with low CD151 expression than with high expression. This tendency is particularly pronounced in highly and moderately differentiated tumors.

Significant heterogeneity of CD151 expression in different tumor tissues was observed. The intensity of staining is noticeably lower in well-differentiated squamous cell carcinoma of the oral cavity. The expression gradient of CD151 is particularly noticeable at the front of tumor growth.

Установена е значителна хетерогенност на експресията на CD151 в различни туморни тъкани. Интензитетът на оцветяване е забележимо по-слаб при добре диференцирания плоскоклетъчен карцином на устната кухина. Градиентът на експресията на CD151 е особено забележим във фронта на туморния растеж.

Мащабните проспективни и ретроспективни проучвания върху различни видове малигнени тумори установяват CD151 като прогностичен маркер за терапия на тумори с минимални странични ефекти върху нормалните клетки.

Ключови думи: тетраспанини, CD151, канцерогенезата, метастази, таргетна терапия

Large-scale prospective and retrospective studies on various types of malignant tumors have established CD151 as a prognostic marker for tumor therapy with minimal side effects on normal cells.

Keywords: tetraspanins, CD151, carcinogenesis, metastasis, target therapy

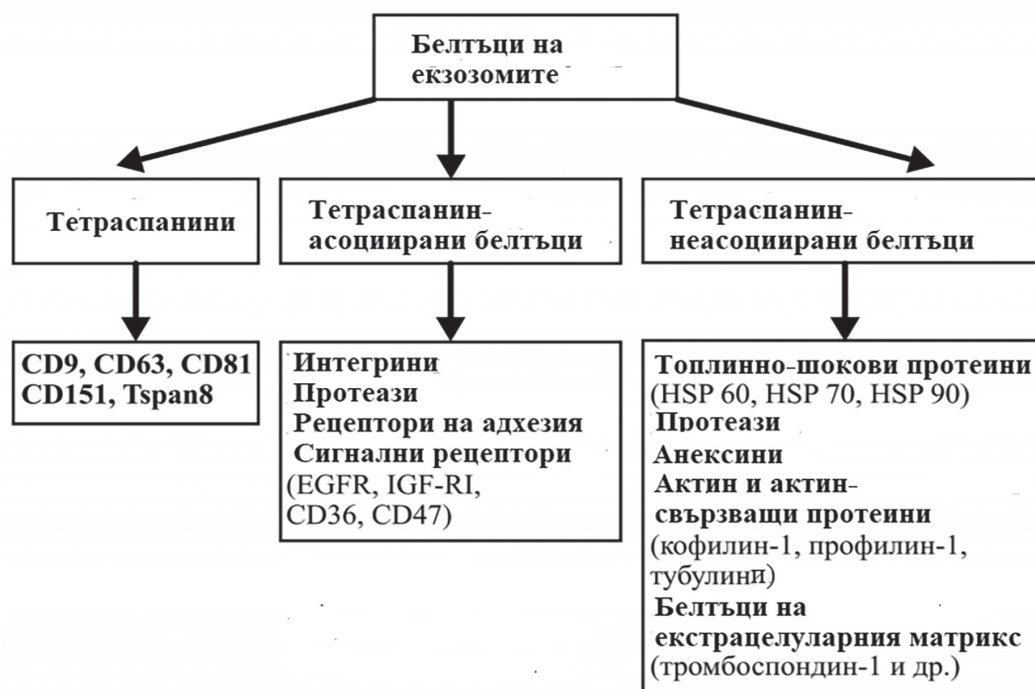
ВЪВЕДЕНИЕ

Екзозомите са мембранни везикули с размери 30-200 nm, секретират се в междуклетъчното пространство на различни клетки, включително и на туморни клетки (15). Те се откриват в много биологични течности, като плазма, серум, урина, слюнка, кърма, ликвор, а също и изливи, като асцит и др. (14). Участват в много физиологични и патологични процеси като междуклетъчно сигнализиране, ремоделиране на стромата, индукция на ангиогенеза, участие в процесите на метастазиране и резистентност към химиотерапия (39). Белтъците, влизащи в състава на екзозоми-

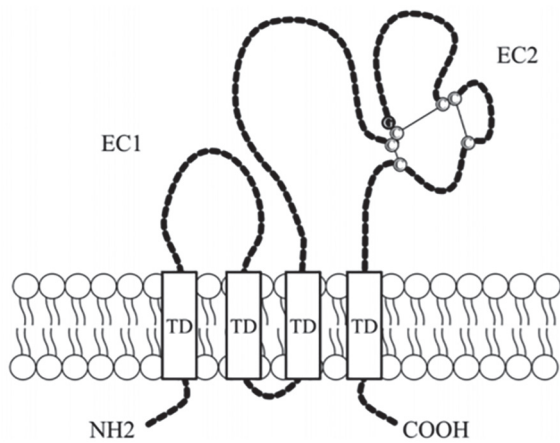
те, са различни по състав и включват общи везикуларни белтъци, както и специфични, които са свързани с определени видове клетки. Към общите белтъци се отнасят белтъци с непроменлив състав като тетраспанините.

Тетраспанини

Тетраспанините са семейство мембранни белтъци, съдържащи 4 трансмембранни фрагмента, представляващи 12% от белтъчния състав на екзозомите. Тетраспанини CD9, CD63 и CD81 се явяват екзозомални биомаркери (34). Освен 4 трансмембранни фрагмента, те съдържат 2 извънклетъчни бримки: EC1- къса и EC2- дълга,



Фиг. 1. Белтъчен състав на екзозомите. Адаптирано по Анатолиевна З Е, 2020



Фиг. 2. Структура на тетраспанините: EC1 – къса извънклетъчна бримка, EC2 – дълга извънклетъчна бримка, TD – трансмембранны домени – дисулфидни мостове, свързващи региони богати на цистеин.

Адаптирано по Анатольевна З Е, 2020

като последната отговаря за взаимодействието с другите белтъци.

Тетраспанините образуват тетраспанинови микродомени, които взаимодействат с голямо количество трансмембранны и цитозолни сигнални белтъци. Техните основни партньори се явяват самите тетраспанини, интегрини, рецептори на адхезия, сигнални рецептори и матриксни металопроотеази (5).

Микродомени на цитоплазмената мембрана, обогатени с тетраспанини, са необходими за вътреклетъчното предаване на сигнали и регулиране на много процеси (29).

Те взаимодействат с различни молекули и формират надмолекулни комплекси, участващи в биогенезата на екзозомите, в сортирането на екзозомалните белтъци, в клетъчната адхезия, в поглъщането на екзозомите от клетката–реципиент и представяне на антигени от екзозомите с последваща имунна реакция (40). В кръвта на здрави донори най-често се срещат екзозоми с експресия на CD9 и CD24, секретирани от ендотелни клетки и клетки на кръвта. При злокачествените новообразувания настъпва преразпределение на субпопулацията на екзозомите. При колоректален карцином се увеличава делът на екзозомите, секретирани от ендотелни клетки и тъканни макрофаги (CD9, CD81, CD63), а делът на екзозомите с експресия на CD24 се понижава (25).

CD151 (glycoprotein-27/MER2/PETA-3/RAPH/SFA-1/TSPAN24) е мембранен протеин, принадлежащ към суперфамилията на тетраспанините. Заедно с интегрини като $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha 7\beta 1$ и $\alpha 6\beta 4$, CD151 изгражда тетраспаниновата мрежа. В структурирането на тази мрежа участват и два

мембранни рецептора, молекули за междуклетъчна сигнализация PI4K и PKC, както и други тетраспанинови протеини като CD9, CD81 и CD63. Така формираните тетраспанин-обогатени микродомени (tetraspanin-enriched microdomains, TEMs) служат като молекулни посредници (37).

Основните функции на CD151 са свързани с поддържане целостта на клетъчните мембрани на епителните клетки, зарастването на рани, тромбоцитната агрегация, регулацията на мембранното сливане, белтъчния транспорт, клетъчния мотилитет, ангиогенезата и туморното метастазирание. Обикновено се експресира в ендотелните клетки и тромбоцитите, а свръхекспресията му се свързва с процеси на прогресия и метастазирание при неопластични заболявания (33).

Ген CD151

Генът **CD151**, кодиращ едноименния протеин, е разположен на късото рамо на 11-та хромозома в позиция 15.5 (28). Той е автозомен ген с полово диморфна експресия и участва в предаването на сигнали, клетъчната пролиферация и смърт. Също така взема участие в развитието на нервната система, когнитивните функции и участва в патогенезата на някои неврологични заболявания (2).

Асоцииране на CD151 с интегрини и други протеини

Процесът на метастазирание се осъществява при взаимодействия между туморните клетки и съдовия ендотел с участието на множество протеини, най-важна роля сред които имат интегрините и селектините. Nemler показва, че CD151 взаимодейства директно с интегрините $\alpha 3\beta 1$ и $\alpha 6\beta 4$ чрез техните палмитолирани цистеинови остатъци (11). CD151 участва като главен регулатор на сглобяването на интегрините $\alpha 6\beta 4$, $\alpha 6\beta 1$ and $\alpha 3\beta 1$ в TEMs (30). През 2011 г. Devbhandari et al. разглеждат ролята на комплекса CD151/интегрин $\beta 1$ при метастатичния процес при туморните заболявания. Те установяват, че при нарушаване на този комплекс в клетките на хепатоцелуларен карцином тяхната способност за миграция, инвазивност и метастазирание намалява драстично (6).

През 1998 г. Yauch съобщава, че специфично място на голямата извънклетъчна бримка на CD151 се асоциира с интегрин $\alpha 3\beta 1$ при условия на изключително висока стехиометрия, близост и стабилност (32). През същата година Sterk et al съобщават, че CD151 използва същото място за взаимодействие и с интегрини $\alpha 6\beta 1$, $\alpha 6\beta 4$ и др. (22).

Роля на CD151 в канцерогенезата

CD151, асоцииран с ламинин и ламинин-свързващи интегрини, участва в регулирането на канцерогенезата. Li et al оценяват ролята на CD151 в *de novo* канцерогенезата и прогресията на плоскоклетъчен карцином на кожата (13). Те установяват, че CD151 поддържа оцеляването и пролиферацията на кератиноцити чрез активиране на транскрипционен фактор STAT3, регулатор на клетъчната пролиферация и апоптоза. CD151 регулира разпределението на $\alpha\beta_4$ чрез подобряване на асоциирането на протеин киназа Ca (PKCa) с $\alpha\beta_4$ интегрин и чрез PKC-зависимо β_4 S1424 фосфорилиране. CD151 в комплекс с PKCa засилва инвазивното поведение чрез фосфорилиране на β_4 интегрин. Li et al. (2012) установяват също намаляване на честотата на плоскоклетъчните тумори, на броя и размерите им при CD151-нулеви мишки и изказват предположението, че CD151 може да бъде полезна таргетна молекула при терапията на малигнни епителни тумори (13).

CD151 в туморното метастазиране

В научната литература има съобщения за асоцииране на нарушената регулация на различни тетраспанини със злокачествени заболявания при хора (1). Редица автори съобщават също, че свръхекспресията на CD151 се свързва с лоша прогноза при карцином на белия дроб, дебелото черво, хранопровода, панкреаса и ендометриума (26), (10), (35), (23), (27). Няколко са доказателствата за участието на CD151 в туморното метастазиране (36). Загубата на CD151 намалява интегрин (асоциираната) клетъчна миграция, разпространение и инвазия чрез FAK и Rac1-медирана сигнализация (30). По-ранните изследвания показват, че понижена регулация на CD151 чрез shRNA намалява туморогенността и комуникацията между тумора и ендотелни клетки. Това определя CD151 като потенциален прогностичен маркер (19). CD151 също модулира активността на цитокин-подобен трансформиращ растежен фактор- β (TGF- β). CD151, свързан с димеризиран TGF- β рецептор, спомага инвазията и метастазирането чрез активиране на сигнални пътища Smad2/3, c-Akt, Erk1/2, JNK, JUN и матрична металопротеиназа-9 (MMP-9). Sadej et al установяват, че CD151 е положителен регулатор на TGF- β -индуцирана сигнализация при туморни метастази (20).

Изследванията на Takeda et al върху CD151-нулеви мишки показват нарушена туморна ангиогенеза, като в същото време се наблюдава липса на увреди в нормалните съдове на развиващите

се и възрастни индивиди (24). Адхезионно-зависимото активиране на ендотелните клетки причинява намалена експресия на PKC/c-Akt, e-NO, Rac и Cdc42, които са важни сигнални пътища на ангиогенезата и реорганизацията на цитоскелета, без да се променя експресията на Raf, ERK, p38, MAP киназа, FAK и Src. CD151 регулира функциите на цитоскелетна реорганизация, инвазия и клетъчна адхезия на ендотелните клетки по време на патологична ангиогенеза чрез модулиране на ламинин-свързващи интегрини-медирано активиране на PI3K/Akt, JNK и PKC (32). Kohno et al демонстрират, че CD151 също подобрява клетъчния мотилитет, инвазия и метастазиране чрез експресия на фокалната адхезионна киназа (FAK) (12).

Naew et al. съобщават, че моноклоналните антитела (mAbs), насочени към CD151, инхибират клетъчната подвижност (9). В допълнение, Fei et al установяват, че CD151-AAA мутацията инхибира клетъчната пролиферация, миграция и хемотаксис в HepG2 клетки. Генетичната аблация на CD151 инхибира метастазите в модел на трансгенни мишки, без да показва забележим ефект върху експресията на маркери, свързани с пролиферация, апоптоза или ангиогенеза в първични тумори (7).

За първи път Shanmukhappa et al. установяват, че CD151siRNA и анти-CD151 антителата значително намаляват инфекциозността на вируса на свинския репродуктивен и респираторен синдром (PRRSV) (21). Неотдавна Gustafson-Wagner и Stipp показаха, че едновременното инхибиране на CD9/CD81 и CD151 има изразен инхибиторен ефект върху туморни метастази чрез $\alpha\beta_1$ -PKCa-медирана сигнализация в MDA-MB 231 неопластични клетки на гърдата (8).

Има данни, че CD151 участва в клетъчната адхезия и образуването на хемидесмосоми и при инхибиране на експресията на CD151 чрез хипоксия междуклетъчните взаимодействия и адхезията на клетките с екстрацелуларния матрикс намаляват (4). В допълнение, Rao et al показват, че заглушаването на катепсин B и uPAR с помощта на siPHK намалява взаимодействията на CD151 с ламинин-свързващ интегрин $\alpha\beta_1$ и инхибира клетъчната адхезия и инвазия в глиома (15).

Прогностично значение на експресията на CD151

Сравнителният анализ на експресията на тетраспанини при различни видове неоплазми показва, че CD151 е силно експресиран в солидните тумори в сравнение с несолидните тумори. CD151 обикновено се локализира по базалните

и страничните повърхности на клетките (3). Установена е значителна хетерогенност на експресията на CD151 в различни туморни тъкани. Интензитетът на оцветяване е забележимо по-слаб при добре диференцирания плоскоклетъчен карцином на устната кухина. Градиентът на експресията на CD151 е особено забележим във фронта на туморния растеж (18). Свърхекспресията на CD151 при стомашен карцином е асоциирана с големи размери на тумора, дълбочина на инвазията и напреднал стадий на тумора (31). Редица изследвания показват, че високата експресия на гена, кодиращ CD151, при злокачествени тумори е свързана с лоша прогноза (31). Tokuhara et al съобщават, че процентът на преживяемост на пациентите с CD151-положителни белодробни тумори е много по-нисък от този на негативните пациенти (26). Jian Ang et al. стигат до извода, че експресията на CD151 е значително по-висока в туморната тъкан на простатен карцином в сравнение с пробите от ДПХ (доброкачествена простатна хиперплазия) (1). Най-висока е интензивността на оцветяване на CD151 при нискодиференцираните простатни карциноми, докато високкодиференцираните тумори имат най-слабо оцветяване.

При карцинома на простатната жлеза е установено, че при ниска експресия на CD151 общата преживяемост е значително по-висока в сравнение със случаите с висока експресия. Тази тенденция е особено добре изразена при високо- и умеренодиференцираните тумори.

Експресията на CD151 не зависи от възрастта на пациентите или предоперативните стойности на PSA и тя е с по-добра предиктивна стойност в сравнение с Gleason score по отношение на клиничното протичане на простатния карцином (1). Машабните проспективни и ретроспективни проучвания върху различни видове малигнени тумори установяват CD151 като прогностичен маркер за терапия на тумори с минимални странични ефекти върху нормалните клетки (30).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установената роля на CD151 за миграцията, инвазията и метастазирането на малигнени клетки подчертава потенциалното значение на CD151 като молекула за таргетната терапия на малигнени тумори. Нарушаването на тетраспаниновата мрежа чрез атакуване на CD151 може да повлияе на сигналните пътища, участващи в клетъчното оцеляване и прогресията на карцинома. Възможността CD151 да бъде понижен чрез използване на mAbs, shRNA или генен нокаут би могла да намери приложение в терапията

на различни видове карциноми. Разбиране механизма на палмитоилиране на CD151 и ролята на този протеин в молекулярните механизми, свързани със самообновяването, диференциацията, реакцията на увреждане на ДНК, епигенетичните механизми и оцеляването на туморните клетки, може да предостави широки възможности за бъдещи изследвания в сферата на онкологията.

Благодарности: Статията е резултат на изследванията по проект № 19003, извършени в рамките на научноизследвателската дейност към МУ-Варна, финансирана целево от държавния бюджет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ang J, Lijovic M, Ashman LK, Kan K, Frauman AG. CD151 protein expression predicts the clinical outcome of low-grade primary prostate cancer better than histologic grading: a new prognostic indicator? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Nov;13(11 Pt 1):1717-21. Erratum in: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb;14(2):553. PMID: 15533898.
2. Armoskus C, Moreira D, Bollinger K, Jimenez O, Taniguchi S, Tsai HW. Identification of sexually dimorphic genes in the neonatal mouse cortex and hippocampus. *Brain Res.* 2014 May 8;1562:23-38. doi: 10.1016/j.brainres.2014.03.017. Epub 2014 Mar 22. PMID: 24661915; PMCID: PMC4058436.
3. Berditchevski F, Odintsova E. Characterization of integrin-tetraspanin adhesion complexes: role of tetraspanins in integrin signalling. *J Cell Biol.* 1999;146(2):477-492.
4. Chien CW, Lin SC, Lai YY, et al. Regulation of CD151 by hypoxia controls cell adhesion and metastasis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:8043-8051.
5. Detchokul S et al. Tetraspanins as regulators of the tumour microenvironment: implications for metastasis and therapeutic strategies: Tetraspanin: implication and therapeutic strategy. *British Journal of Pharmacology.* 2014;171(24):5462-5490.
6. Devbhandari RP, Shi GM, Ke AW, Wu FZ, Huang XY, Wang XY, Shi YH, Ding ZB, Xu Y, Dai Z, Fan J, Zhou J. Profiling of the tetraspanin CD151 web and conspiracy of CD151/integrin β 1 complex in the progression of hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2011;6(9):e24901. doi: 10.1371/journal.pone.0024901. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21961047; PMCID: PMC3178554.
7. Fei Y, Wang J, Liu W, et al. CD151 promotes cancer cell metastasis via integrins α 3 β 1 and α 6 β 1 in vitro. *Mol Med Rep.* 2012;6(6):1226-1230.

8. Gustafson-Wagner E, Stipp CS. The CD9/CD81 tetraspanin complex and tetraspanin CD151 regulate $\alpha 3\beta 1$ integrin-dependent tumor cell behaviors by overlapping but distinct mechanisms. *PLoS One*. 2013;1834;8(4):e6.
9. Haeuw JF, Goetsch L, Bailly C, Corvaia N. Tetraspanin CD151 as a target for antibody-based cancer immunotherapy. *Biochem Soc Trans*. 2011;39(2):553–558.
10. Hashida H, Takabayashi A, Tokuhara T, Hattori N, Taki T, Hasegawa H, Satoh S, Kobayashi N, Yamaoka Y, Miyake M. Clinical significance of transmembrane 4 superfamily in colon cancer. *Br J Cancer*. 2003 Jul 7;89(1):158–67. doi: 10.1038/sj.bjc.6601015. PMID: 12838318; PMCID: PMC2394202.
11. Hemler ME. Integrin associated proteins. *Curr Opin Cell Biol*. 1998 Oct;10(5):578–85. doi: 10.1016/s0955-0674(98)80032-x. PMID: 9818167.
12. Kohno M, Hasegawa H, Miyake M, Yamamoto T, Fujita S. CD151 enhances cell motility and metastasis of cancer cells in the presence of focal adhesion kinase. *Int J Cancer*. 2002 Jan 20;97(3):336–43. doi: 10.1002/ijc.1605. PMID: 11774285.)
13. Li Q, Yang XH, Xu F, Sharma C, Wang HX, Knoblich K, Rabinovitz I, Granter SR, Hemler ME. Tetraspanin CD151 plays a key role in skin squamous cell carcinoma. *Oncogene*. 2013 Apr 4;32(14):1772–83. doi: 10.1038/onc.2012.205. Epub 2012 Jul 23. PMID: 22824799; PMCID: PMC3482293.
14. Li W et al. Role of exosomal proteins in cancer diagnosis. *Molecular Cancer*. 2017;16(145):1–12.
15. Properzi F. Exosomes: the future of biomarkers in medicine / F. Properzi, M. Logozzi, S. Fais // *Biomarkers in Medicine*. 2013;7(5)769–778.
16. Rao Malla R, Gopinath S, Alapati K, Gorantla B, Gondi CS, Rao JS. Knockdown of cathepsin B and uPAR inhibits CD151 and $\alpha 3\beta 1$ integrin-mediated cell adhesion and invasion in Glioma. *Mol Carcinog*. 2012;52(10):777–790
17. Romanska HM, Berditchevski F. Tetraspanins in human epithelial malignancies. *J Pathol*. 2011 Jan;223(1):4–14. doi: 10.1002/path.2779. Epub 2010 Oct 11. PMID: 20938929.
18. Romanska HM, Potemski P, Collins SI, Williams H, Parmar S, Berditchevski F. Loss of CD151/TSPAN24 from the complex with integrin $\alpha 3\beta 1$ in invasive front of the tumour is a negative predictor of disease-free survival in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2013;49(3):224–229.
19. Sadej R, Romanska H, Baldwin G, Gkirtzimanaki K, Novitskaya V, Filer AD, Krcova Z, Kusinska R, Ehrmann J, Buckley CD, Kordek R, Potemski P, Eliopoulos AG, Lalani el-N, Berditchevski F. CD151 regulates tumorigenesis by modulating the communication between tumor cells and endothelium. *Mol Cancer Res*. 2009 Jun;7(6):787–98. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0574. Epub 2009 Jun 16. PMID: 19531562.
20. Sadej R, Romanska H, Kavanagh D, Baldwin G, Takahashi T, Kalia N, Berditchevski F. Tetraspanin CD151 regulates transforming growth factor beta signaling: implication in tumor metastasis. *Cancer Res*. 2010 Jul 15;70(14):6059–70. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3497. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20570898; PMCID: PMC6485427.
21. Shanmukhappa K, Kim JK, Kapil S. Role of CD151, a tetraspanin, in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. *Virology*. 2007;4(62):1–12.
22. Sterk LM, Geuijen CA, Van Den Berg JG, Claessen N, Weening JJ, Sonnenberg A. Association of the tetraspanin CD151 with the laminin-binding integrins $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha 6\beta 4$ and $\alpha 7\beta 1$ in cells in culture and in vivo. *J Cell Sci*. 2002;115:1161–1173.
23. Suzuki S, Miyazaki T, Tanaka N, Sakai M, Sano A, Inose T, Sohma M, Nakajima M, Kato H, Kuwano H. Prognostic significance of CD151 expression in esophageal squamous cell carcinoma with aggressive cell proliferation and invasiveness. *Ann Surg Oncol*. 2011 Mar;18(3):888–93. doi: 10.1245/s10434-010-1387-3. Epub 2010 Oct 27. PMID: 20978946.
24. Takeda Y, Kazarov AR, Butterfield CE, Hopkins BD, Benjamin LE, Kaipainen A, Hemler ME. Deletion of tetraspanin Cd151 results in decreased pathologic angiogenesis in vivo and in vitro. *Blood*. 2007 Feb 15;109(4):1524–32. doi: 10.1182/blood-2006-08-041970. Epub 2006 Oct 5. PMID: 17023588; PMCID: PMC1794066.
25. Tamkovich S.N et al. Comparative Subpopulation Analysis of Plasma Exosomes from Cancer Patients. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2018;12(2):151–155
26. Tokuhara T, Hasegawa H, Hattori N, et al. Clinical significance of CD151 gene expression in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2001;7(12):4109–4114)
27. Voss MA, Gordon N, Maloney S, Ganesan R, Ludeman L, McCarthy K, Gornall R, Schaller G, Wei W, Berditchevski F, Sundar S. Tetraspanin CD151 is a novel prognostic marker in poor outcome endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2011 May 10;104(10):1611–8. doi: 10.1038/bjc.2011.80. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21505452; PMCID: PMC3101917.
28. Whittock NV, McLean WH. Genomic organization, amplification, fine mapping, and intragenic polymorphisms of the human hemidesmosomal tetraspanin CD151 gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Feb 23;281(2):425–30. doi: 10.1006/bbrc.2001.4384. PMID: 11181065.

29. Yáñez-Mó M et al. Tetraspanin-enriched microdomains: a functional unit in cell plasma Membranes. *Trends in Cell Biology*. 2009;19(9):434-446.
30. Yang XH, Richardson AL, Torres-Arzayus MI, et al. CD151 accelerates breast cancer by regulating alpha 6 integrin functions, signalling, and molecular organization. *Cancer Res*. 2008;68(9):3204–3213.
31. Yang YM, Zhang ZW, Liu QM, Sun YF, Yu JR, Xu WX. Overexpression of CD151 predicts prognosis in patients with resected gastric cancer. *PLoS One*. 2013;8(3):e58990.
32. Yauch RL, Berditchevski F, Harler MB, Reichner J, Hemler ME. Highly stoichiometric, stable and specific association of integrin $\alpha 3\beta 1$ with CD151 provides a major link to phosphatidylinositol 4-kinase and may regulate cell migration. *Mol Biol Cell*. 1998;9:2751–2765.
33. Yoo SH, Lee K, Chae JY, Moon KC. CD151 expression can predict cancer progression in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2011 Jan;58(2):191-7. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03752.x. PMID: 21323946.
34. Yunusova N.V et al. The Role of Exosomal Tetraspanins and Proteases in Tumor Progression *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2018;12(3):191-202.
35. Zhu GH, Huang C, Qiu ZJ, Liu J, Zhang ZH, Zhao N, Feng ZZ, Lv XH. Expression and prognostic significance of CD151, c-Met, and integrin alpha3/alpha6 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. 2011 Apr;56(4):1090-8. doi: 10.1007/s10620-010-1416-x. Epub 2010 Oct 7. PMID: 20927591.
36. Zijlstra A, Lewis J, Degryse B, Stuhlmann H, Quigley JP. The inhibition of tumor cell intravasation and subsequent metastasis via regulation of in vivo tumor cell motility by the tetraspanin CD151. *Cancer Cell*. 2008 Mar;13(3):221-34. doi: 10.1016/j.ccr.2008.01.031. PMID: 18328426; PMCID: PMC3068919.
37. Zoller M. Tetraspanins: push and pull in suppressing and promoting metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:40–55
38. Анатольевна З Е. Прогностический потенциал тетраспанинов и протеаз экзосом при колоректальном раке. Диссертация, 2020, 99 стр.
39. Тамкович С.Н и др. Выделение и характеристика экзосом плазмы крови больных раком молочной железы и колоректальным раком. *Биомедицинская химия*. 2017;63(2)165-169.
40. Чевкина Е М и др. Экзосомы и передача (эпи) генетической информации опухолевым клетками. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015;2(3):8-20.

Адрес за кореспонденция:

Любен Стоев
 Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология,
 Факултет по медицина,
 Медицински университет – Варна
 e-mail: lyuben_stoev@abv.bg