

综 述

小窝蛋白-1：肿瘤细胞氧化应激靶标

王文慧^{1,2,#}, 李洪艳^{1,2,#}, 屈超^{1,2}, 张叶军^{1,2}, 邹伟^{1,2,*}¹辽宁师范大学生命科学学院; ²辽宁省生物技术与分子药物重点研发实验室, 大连 116081

摘要: 细胞内异常的氧化代谢是肿瘤发生的标志之一。氧化代谢过程中产生的过量活性物质可能通过诱导基因突变和激活致癌通路促进细胞癌变。因此, 抗氧化治疗被认为是肿瘤防治的重要策略。小窝蛋白-1 (caveolin-1, Cav-1) 是胞膜窖的重要组成蛋白质, 其分子量为22~24 kDa。Cav-1不仅直接参与胞膜窖结构的形成、膜泡运输、胆固醇稳态维持, 还通过其“脚手架”结构域与众多信号分子相互作用, 调控细胞的生长、发育和分化, 具有非常广泛的生理和病理作用。研究表明, Cav-1能够通过调节氧化应激介导多种肿瘤的发生和发展, 靶向激活Cav-1还可以清除氧化应激过程中产生的活性物质。细胞氧化应激产生的活性物质反过来也可以调节Cav-1的表达、降解、翻译后修饰和其介导的膜转运。多种抗氧化剂可以调节肿瘤细胞中Cav-1介导的信号转导途径从而发挥抗肿瘤活性。本文简要综述了Cav-1及氧化应激在肿瘤发生和发展中作用的最新研究进展, 旨在为临床肿瘤防治提供新思路。

关键词: 小窝蛋白-1; 氧化应激; 肿瘤**中图分类号:** Q74

Caveolin-1: oxidative stress target in tumor cells

WANG Wen-Hui^{1,2,#}, LI Hong-Yan^{1,2,#}, QU Chao^{1,2}, ZHANG Ye-Jun^{1,2}, ZOU Wei^{1,2,*}¹College of Life Sciences; ²Key Laboratory of Biotechnology and Molecular Pharmacy of Liaoning, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China

Abstract: Aberrant oxidative metabolism in cells is one of the hallmarks of cancer. Overproduction of reactive species promotes carcinogenesis by inducing genetic mutations and activating oncogenic pathways, and thus, antioxidant therapy is considered as an important strategy for cancer prevention and treatment. Caveolin-1 (Cav-1), a constituent protein of caveolae, is involved in not only the formation of the caveolae, vesicular transport, maintaining cholesterol homeostasis directly, but also many cellular physiological and pathological processes including growth, regulation of mitochondrial antioxidant level, apoptosis and carcinomas by interacting with a lot of signaling molecules through caveolin scaffolding domain. Cav-1 has also been shown to mediate tumor genesis and progression through oxidative stress modulation, while Cav-1-targeted treatment could scavenge the reactive species. Intracellular reactive species could modulate the expression, degradation, post-translational modifications and membrane trafficking of Cav-1. More importantly, emerging evidence has indicated that multiple antioxidants could exert antitumor activities in cancer cells by modulating the signaling of Cav-1. This paper reviewed the research progresses on the roles of Cav-1 and oxidative stress in tumorigenesis and development, and would provide new insights on designing strategies for cancer prevention or treatment.

Key words: caveolin-1; oxidative stress; tumor

Received 2019-01-16 Accepted 2019-03-25

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the Liaoning Natural Science Foundation of China (No. 2015020568), and the Scientific Research Project from the Education Department of Liaoning Province, China (No. L201783647).

[#]These authors contributed equally to this review.^{*}Corresponding author. Tel: +86-411-85827080; E-mail: weizou60@126.com

氧化应激是指细胞受到内外环境的刺激产生过量活性物质特别是活性氧类物质 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮类物质 (reactive nitrogen species, RNS) 的过程。通常, 线粒体氧化代谢可以生成 ROS 及多种有机过氧化物, 缺氧还会诱导 NO 的增多, 进而引起一系列活性物质的产生。当氧化应激导致胞内蛋白质、核酸的氧化以及脂质过氧化增强时, 会对正常细胞结构和功能造成不可逆的损伤, 进一步导致体细胞突变和转化^[1,2]。因此, 氧化应激异常与多种人类疾病的发生和发展有关, 包括神经退行性疾病、炎症性疾病、心血管疾病、免疫系统功能障碍、糖尿病、衰老以及肿瘤等^[3]。

胞膜窖 (caveolae), 又称小窝, 是一类富含鞘磷脂和胆固醇的脂筏。小窝蛋白 (caveolin) 是位于胞膜窖的结构标志蛋白质, 至今已克隆到小窝蛋白基因家族的三个成员——小窝蛋白 -1 (caveolin-1, Cav-1)、小窝蛋白 -2 (caveolin-2, Cav-2)、小窝蛋白 -3 (caveolin-3, Cav-3)。其中 Cav-1 是一个分子量为 22~24 kDa 的整合膜蛋白, 由于疏水氨基酸的作用形成发夹状的结构, 通过其上的第 82~101 个氨基酸残基构成的“脚手架”结构域 (caveolin scaffolding domain, CSD) 参与胞膜窖的形成, 并借助胞膜窖膜微区中特定的膜体与不同的信号分子相互作用, 介导膜泡运输, 维持细胞胆固醇稳态^[4-6]。研究表明, Cav-1 可招募多种信号分子与受体聚集在胞膜窖, 通过信号分子的级联反应调控细胞正常生理活动, 也影响着肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移等病理过程^[6]。值得关注的是, 氧化应激产生的活性物质通常会优先积聚于膜微区, 作为第二信使起作用^[7]。近年来, 越来越多的证据表明, 肿瘤细胞的氧化应激过程与 Cav-1 表达水平密切相关^[8-10]。这提示我们, 在氧化应激诱导的肿瘤发生和发展过程中, Cav-1 可能是潜在的氧化应激相关靶点。

1 氧化应激与肿瘤

众所周知, 当细胞内氧化应激产生的活性物质过多时可引起多种细胞毒反应, 如脂质过氧化会抑制 ATP 酶和线粒体呼吸链酶活性, 引起 3-磷酸-甘油醛脱氢酶和膜钠通道的失活, 从而激活细胞增殖和转化的信号通路。正常细胞内代谢活动增强能够破坏自身的氧化应激稳态, 诱导肿瘤等多种疾病的发生。可见, 如果控制氧化活性物质产生的过程或水平, 就可抑制细胞癌变^[11,12]。已知蛋白磷酸酶

2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 在肿瘤的发生和细胞迁移中具有十分关键的作用, 起着肿瘤抑制因子的功能。Xiao 等在研究恶性 B 淋巴细胞瘤转化过程中发现, PP2A 能够使细胞利用葡萄糖作为碳源的途径由糖酵解转换至磷酸戊糖途径, 从而减弱细胞氧化应激水平, 抑制 B 细胞癌变^[13]。Takahashi 等发现肿瘤细胞氧化应激产生过多的 ROS 可以激活 NRF2 通路高表达 TRPA1 (transient receptor potential ankyrin 1), 从而提高自身的抗氧化防御能力, 抵抗药物诱导的细胞凋亡。将稳定敲低 TRPA1 的人乳腺癌细胞 HCC1569 注入免疫缺陷小鼠乳腺脂肪垫后发现, TRPA1 低表达可以抑制肿瘤细胞的生长^[14]。这提示, 肿瘤细胞的存活和转移也与高水平的氧化应激有关。

有趣的是, 肿瘤细胞对氧化应激的耐受可以直接或间接影响肿瘤细胞耐药性。近年来, 靶向氧化应激相关蛋白调控细胞的氧化应激水平已经成为防治肿瘤的新策略。SWI/SNF (SWI/SNF/Sucrose Non-Fermentable, 核小体重塑复合物) 是一种氧化应激相关蛋白。临床研究显示, 肺腺癌等绝大多数肿瘤患者都有 SWI/SNF 的突变, SWI/SNF 的突变通常会使得 SMARCA4 亚基失活, 导致肿瘤细胞的氧化磷酸化能力增强。抑制氧化磷酸化的新型小分子药物 IACS-010759 可以通过降低肺腺癌细胞的氧化磷酸化水平, 显著提高肿瘤细胞对药物的敏感性^[15]。可见, 通过靶向氧化应激相关蛋白可以降低细胞的耐药性。

2 Cav-1与肿瘤

研究表明, Cav-1 在不同的肿瘤组织细胞中作用不同, 在大多数情况下 Cav-1 被认为是一种具有抑癌作用的蛋白质。在转移性黑色素瘤中, Cav-1 的缺失预示着黑色素瘤患者较低的存活率^[16]; Neofytou 等在对结直肠癌的研究中也得到了类似的结果, Cav-1 表达的缺失与患者的预后不良密切相关^[17]; Cav-1 发挥抑癌作用一方面可能是通过其介导的信号转导作用, 如本研究组前期利用 RNA 干扰及基因捕获技术建立 Cav-1 单倍不足基因敲低细胞模型, 发现 Cav-1 表达降低可以促进乳腺癌细胞的早期转化^[18], 且与新型雌激素受体亚型 ER α 36 介导的抗凋亡 PI3K/AKT 信号通路相关^[19]; 另一方面还有可能是通过其自身的膜蛋白的膜转运作用, 如 Cav-1 在人胰腺癌细胞和非小细胞肺癌细胞中介

导了白蛋白以及 Nab-紫杉醇(白蛋白结合型紫杉醇)的内吞,过表达 Cav-1 可以增强 Nab-紫杉醇药物的敏感性,促进肿瘤细胞凋亡^[20]。但是,在某些情况下 Cav-1 又起到促癌作用,Lobos-González 等在对黑色素瘤的研究中发现,高表达水平的 Cav-1 在抑制黑色素瘤增殖的同时促进了其侵袭和转移能力^[21]。Seker 等通过分析 148 例胃癌患者经胃癌根治术后 Cav-1 表达的预后意义,发现与 Cav-1 阴性表达的患者相比,Cav-1 阳性表达的患者生存期明显缩短^[22];在临床治疗中,雷公藤内酯治疗前列腺癌的临床前研究显示,敲低前列腺癌细胞中 Cav-1 的表达,可以通过 Cav-1/CD147/MMPs 途径增强雷公藤对肿瘤细胞的抑制作用^[23]。Cav-1 的表达升高还可以促进胶质瘤细胞的增殖并促进外泌体的分泌,以诱导外周细胞的恶性转化^[24]。综上,Cav-1 在肿瘤的转化、增殖、迁移过程,以及肿瘤治疗和预后效果中都扮演着重要的角色。

Wang 等人提出的肿瘤发展过程中 Cav-1 的波动模型提示,Cav-1 在恶性肿瘤晚期呈现表达上调的状态,并通过加快有氧糖酵解的进程、增加肿瘤干细胞数目等途径保护肿瘤细胞;同时 Cav-1 与各种应激反应相关,其确实会增加细胞的致癌敏感性,因此 Cav-1 被认为是一种应激信号蛋白,并具有细胞保护作用,恢复 Cav-1 的表达水平有助于阻止正常细胞的癌变^[25]。

3 Cav-1与氧化应激

3.1 Cav-1调节氧化应激

近年来研究显示,Cav-1 对细胞内的氧化应激状态有一定的调节效应。降低 Cav-1 的表达水平后,促进多种细胞的衰老、炎症等一系列氧化应激反应的发生。如心磷脂参与了线粒体的氧化磷酸化,而 Cav-1 是心磷脂合成必不可少的蛋白质,Yu 等发现敲低或敲除 Cav-1 基因后,心磷脂合成受阻,引起线粒体功能障碍和沉默信息调节因子 2 同源物 1 (silent information regulator 2 homolog 1, SIRT1) 的失活,进而诱导细胞的过早衰老^[26]。在对 CCL4 肝损伤小鼠模型的研究中发现,Cav-1^{-/-} 小鼠较野生型小鼠肝脏促炎因子分泌增多,肝脏总 ROS 水平升高,肝脏损伤程度加重^[27]。Lu 等发现与正常的甲状腺细胞相比,桥本氏甲状腺炎细胞呈现较高的氧化应激和细胞凋亡水平,这与患者的甲状腺细胞内 Cav-1 表达水平降低有关^[28]。本研究组前期研究

显示,利用 RNA 干扰技术建立的 Cav-1 低表达的张氏肝细胞株对酒精的敏感性明显高于对照组,细胞内超氧化物歧化酶水平较低,同时观察到胞膜窖中的 TLR4 蛋白介导的氧化应激信号通路被激活,TNF α 等分泌增多^[29]。这些结果表明,降低 Cav-1 在细胞内表达水平,可以通过调节氧化应激通路、线粒体功能、氧化应激活性物质的产生等多种方式增强细胞氧化应激水平。

然而,也有些研究表明 Cav-1 表达水平升高会增强细胞氧化应激的水平。Wang 等发现在动脉粥样硬化病变的内皮细胞中 Cav-1 的 mRNA 和蛋白质水平均有所上调,而 Cav-1 缺失可以通过 JNK 通路抑制 *ApoE*^{-/-} 小鼠中高脂饮食诱导的炎症反应、氧化应激和血脂异常^[30]。Pongjit 等利用稳定过表达 Cav-1 肺癌 H460 细胞 (H460/Cav-1) 研究了 Cav-1 在调节顺铂诱导的氧化应激中的作用,他们发现 Cav-1 的高表达会引起过氧化物阴离子水平明显升高,并可能使肺癌细胞对顺铂诱导的凋亡敏感;同时,当用 Cav-1 特异的 shRNA 转染肺癌 H460 细胞,细胞产生的过氧化物减少,对顺铂敏感性降低^[31]。葡萄糖剥夺后会诱导细胞活性物质 ROS 过量产生,Gonzalez 等及本研究组前期研究显示,在神经细胞株 PC12 细胞葡萄糖剥夺 6 h 后,免疫印迹结果显示 Cav-1 表达水平显著升高^[32,33]。这些结果揭示了 Cav-1 沉默或者过表达对细胞内氧化应激的不同调节作用。

3.2 氧化应激改变Cav-1的表达

研究表明,Cav-1 减少后,尽管小窝仍然能够在质膜上组装,但是它们的功能受损严重^[34]。氧化应激可调节 Cav-1 的表达、降解、翻译后修饰和膜转运(图 1)。早期研究观察到,胆固醇氧化酶对小窝胆固醇的氧化导致 Cav-1 从小窝内膜向高尔基体的可逆转移^[35]。Kang 等人应用免疫荧光实验证明,高剂量 (1 mmol/L) 过氧化氢可诱导 NIH3T3 成纤维细胞 Cav-1 内化^[36]。此外,代谢标记实验还表明过氧化氢还可以抑制新合成的 Cav-1 向膜脂筏结构域的转运^[37],这表明氧化应激可能影响 Cav-1 的膜转运。Cai 等发现 ROS 抑制剂可以增加人脑肿瘤微血管内皮细胞中 Cav-1 蛋白的表达^[38]。Mougeolle 等也发现无毒浓度的过氧化氢增加骨骼肌成肌细胞中活性物质的浓度后,Cav-1 蛋白质水平降低,此时细胞膜穴样内陷虽然仍能够在质膜上组装,但内吞作用却大大被削弱;但在加入蛋白酶体抑制剂的

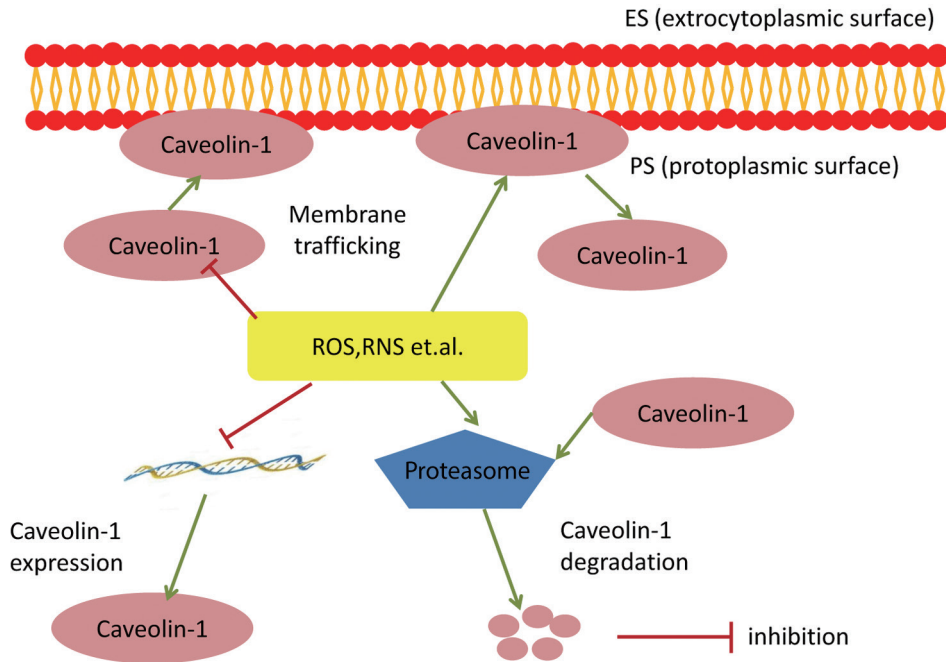


图 1. 氧化应激产生的活性物质调节小窝蛋白-1的表达、降解和膜转运
 Fig. 1. Reactive species could modulate caveolin-1's expression, degradation and membrane trafficking.

情况下，Cav-1 的表达水平并不受影响，表明 Cav-1 被蛋白酶体快速降解^[34]。由此可见，细胞内的氧化应激水平发生变化时，Cav-1 的表达水平也会随着发生变化。此外，对肺癌 H460 细胞施用不同的 ROS 抑制剂和促进剂对其细胞中 Cav-1 的表达水平具有不同的调节作用，超氧阴离子和过氧化氢可降低 Cav-1 表达水平并抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭，而羟自由基则可以上调 Cav-1 表达水平并促进肿瘤细胞的迁移和侵袭^[39]。这进一步提示了 Cav-1、氧化应激和肿瘤三者之间存在着密不可分的关系。

4 Cav-1与氧化应激及肿瘤发生的关系

细胞内氧化应激水平的升高关乎着肿瘤的发生和发展，越来越多的证据表明这与 Cav-1 表达缺失有着密不可分的联系。成纤维细胞是肿瘤中最丰富的“非癌”细胞，ROS 诱导的氧化应激反应可以促进这些肿瘤相关成纤维细胞的分解，从而为肿瘤细胞创造出营养丰富的微环境并进一步促进其生长，ROS 的生成水平随着 Cav-1 的缺失而升高，恢复 Cav-1 的表达水平则可以逆转这一促肿瘤发生的过程^[39]。生理学研究表明氧化应激为衰老相关病症和疾病的发展提供着强有力的支持作用，ROS 在此过程中起着信号分子的作用，在某些情况下甚至会导致机体衰老并最终致癌^[40]。相关研究表明 Cav-1

在某些肿瘤中也具有类似的作用。Mercier 等将乳腺癌细胞分别移植入 Cav-1 缺陷型小鼠和野生型小鼠体内，发现在 Cav-1 缺陷型小鼠体内生长的肿瘤比在野生型小鼠体内生长的肿瘤体积大 5 倍以上，同时小鼠体内 Cav-1 的缺失还加速了衰老，并缩短寿命^[41]。Volonte 等的研究也证明了可以通过下调 Cav-1 的表达抑制致癌基因诱导的细胞早衰，进而阻断细胞的癌变^[42]。Sotgia 等在肿瘤基质细胞内敲除 Cav-1 的一对等位基因后，基因芯片结果分析表明，有 48 个与 ROS 产生相关的基因表达上调^[43]。这些结果表明 Cav-1 缺失导致氧化应激相关活性物质水平升高后，最终促进了肿瘤的形成。因此，可以通过恢复肿瘤细胞和肿瘤基质细胞中 Cav-1 的表达抑制活性物质的过量产生来阻断肿瘤的发展。

另外，近年来很多研究结果表明耐药性肿瘤细胞内的 Cav-1 表达水平上调，通过下调 Cav-1 表达水平可以增加其对化学药物和放射化疗的敏感性。Chatterjee 等发现靶向下调 Cav-1 的表达水平可以降低胰腺癌细胞的耐药性^[44]。Wang 等发现在三阴性乳腺癌中 Cav-1 高度过表达，而沉默 Cav-1 可以显著降低乳腺癌细胞的耐药性^[45]。Yuan 等也证明了 Cav-1 在胃癌耐药性中的作用^[46]。新近研究显示，靶向下调耐药性乳腺癌中 Cav-1 的表达水平提高其对化疗药物的敏感性是通过增强乳腺癌细胞中

活性物质的产生来实现的^[47]。这些结果提示, 在耐药性肿瘤中可以通过靶向 Cav-1 来调节肿瘤细胞的氧化应激过程, 从而改变其对药物的敏感性。

5 展望

Cav-1 和氧化应激都与肿瘤发生和发展有着密切的联系。肿瘤细胞通常较正常细胞表现出氧化代谢和信号转导通路的异常, 不同的氧化应激的促进剂和抑制剂可以通过调节 Cav-1 的表达水平来调控肿瘤的发生和发展进程。同时, Cav-1 主要作为肿瘤发生和发展进程的抑制剂也对氧化应激有反馈调节作用。越来越多的证据表明, 可以通过调节 Cav-1 这一途径调节氧化应激反应从而在肿瘤防治中发挥作用。总之, 这些观察结果表明 Cav-1 可能是一种潜在的氧化应激靶标, 且在肿瘤防治和调节肿瘤耐药性等方面具有重要意义。值得关注的是, 目前在肿瘤细胞中对 Cav-1 与氧化应激之间相互作用的研究较少。因此, 为了更好地了解 Cav-1 在氧化应激诱导的肿瘤发生和发展中的作用以及作为肿瘤防治靶蛋白的潜力, 迫切需要加强 Cav-1 在肿瘤细胞氧化应激中作用的研究, 从而为肿瘤的治疗提供新思路。

参考文献

- 1 Sonia G, Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012: 1–11.
- 2 Costa LG, Garrick JM, Roquè Pamela J, Pellacani C. Mechanisms of neuroprotection by quercetin: counteracting oxidative stress and more. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 1–10.
- 3 Gupta RK, Patel AK, Shah N, Choudhary AK, Jha UK, Yadav UC, Gupta PK, Pakuwal U. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(11): 4405–4409.
- 4 Wang Y (王洋), Shuang F, Wei Z. Caveolin-1, MMP-2 in the invasion and metastasis of breast cancer. *Chin J Biochem Mol Biol* (中国生物化学与分子生物学报) 2010; 26(4): 311–314 (in Chinese with English abstract).
- 5 Guan X, Wang N, Cui FG, Liu L, Liu P, Zhao JY, Han C, Li XY, Leng ZQ, Li Y, Ji XF, Zou W, Liu J. Caveolin-1 is essential in the differentiation of human adipose-derived stem cells into hepatocyte-like cells via an MAPK pathway-dependent mechanism. *Mol Med Rep* 2016; 13(2): 1487–1494.
- 6 Guan TH (关天卉), Qu C, Zou W. Caveolin-1 and brain glioma. *Chin J Biochem Mol Biol* (中国生物化学与分子生物学报) 2016; 32(12): 1308–1312 (in Chinese with English abstract).
- 7 Lisanti MP, Scherer PE, Vidugiriene J, Tang ZL, Hermanowski-Vosatka A, Tu YH, Cook RF, Sargiacomo M. Characterization of caveolin-rich membrane domains isolated from an endothelial-rich source: implications for human disease. *J Cell Biol* 1994; 126(1): 111–126.
- 8 Kitano T, Yoda H, Tabata K, Miura M, Toriyama M, Motohashi S, Suzuki T. Vitamin K3 analogs induce selective tumor cytotoxicity in neuroblastoma. *Biol Pharm Bull* 2012; 35(4): 617–623.
- 9 Martinez-Outschoorn UE, Balliet RM, Rivadeneira DB, Chiavarina B, Pavlides S, Wang C, Whitaker-Menezes D, Daumer KM, Lin Z, Witkiewicz AK, Flomenberg N, Howell A, Pestell RG, Knudsen ES, Sotgia F, Lisanti MP. Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution. *Cell Cycle* 2010; 9: 3256–3276.
- 10 Salani B, Maffioli S, Hamoudane M, Parodi A, Ravera S, Passalacqua M, Alama A, Nhiri M, Cordera R, Maggi D. Caveolin-1 is essential for metformin inhibitory effect on IGF1 action in non-small-cell lung cancer cells. *FASEB J* 2012; 26(2): 788–798.
- 11 Klaunig JE, Kamendulis LM, Hocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 2010; 38(1): 96–109.
- 12 Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat Res* 2011; 711(1–2): 193–201.
- 13 Xiao G, Chan LN, Klemm L, Braas D, Chen Z, Geng H, Zhang QC, Aghajani-refah A, Cosgun KN, Sadras T, Lee J, Mirzapioazova T, Salgia R, Ernst T, Hochhaus A, Jumaa H, Jiang X, Weinstock DM, Graeber TG, Müschen M. B-cell-specific diversion of glucose carbon utilization reveals a unique vulnerability in B cell malignancies. *Cell* 2018; 173(2): 470–484.
- 14 Takahashi N, Chen HY, Harris IS, Stover DG, Selfors LM, Bronson RT, Deraedt T, Cichowski K, Welm AL, Mori Y, Mills GB, Brugge JS. Cancer cells co-opt the neuronal redox-sensing channel TRPA1 to promote oxidative-stress tolerance. *Cancer Cell* 2018; S1535610818301831.
- 15 Lissanu Deribe Y, Sun Y, Terranova C, Khan F, Martinez-Ledesma J, Gay J, Gao G, Mullinax RA, Khor T, Feng N, Lin YH, Wu CC, Reyes C, Peng Q, Robinson F, Inoue A, Kochat V, Liu CG, Asara JM, Moran C, Muller F, Wang J, Fang B, Papadimitrakopoulou V, Wistuba II, Rai K, Marszalek J, Futreal PA. Mutations in the SWI/SNF complex induce a targetable dependence on oxidative phosphorylation in lung cancer. *Nat Med* 2018; 24: 1047–1057.

- 16 Wu KN, Queenan M, Brody JR, Potoczek M, Sotgia F, Lisanti MP, Witkiewicz AK. Loss of stromal caveolin-1 expression in malignant melanoma metastases predicts poor survival. *Cell Cycle* 2011; 10: 4250–4255.
- 17 Neofytou K, Pikoulis E, Petrou A, Agrogiannis G, Petrides C, Papakonstandinou I, Papalambros A, Aggelou A, Kavatzas N, Liakakos T, Felekouras E. Weak stromal Caveolin-1 expression in colorectal liver metastases predicts poor prognosis after hepatectomy for liver-only colorectal metastases. *Sci Rep* 2017; 7(1): 2058.
- 18 Zou W, Mcdanel L, Smith LM. Caveolin-1 haploinsufficiency leads to partial transformation of human breast epithelial cells. *Anticancer Res* 2003; 23(6C): 4581–4586.
- 19 Feng S, Wang Y, Wang X, Wang Z, Cui Y, Liu J, Zhao C, Jin M, Zou W. Caveolin-1 gene silencing promotes the activation of PI3K/AKT dependent on Eralpha36 and the transformation of MCF10ACE. *Sci China Life Sci* 2010; 53: 598–605.
- 20 Chatterjee M, Ben-Josef E, Robb R, Vedaie M, Seum S, Thirumoorthy K, Palanichamy K, Harbrecht M, Chakravarti A, Williams TM. Caveolae-mediated endocytosis is critical for albumin cellular uptake and response to albumin-bound chemotherapy. *Cancer Res* 2017; 77(21): 5925–5937.
- 21 Lobos-González L, Aguilar L, Diaz J, Diaz N, Urra H, Torres VA, Silva V, Fitzpatrick C, Lladser A, Hoek KS, Leyton L, Quest AF. E-cadherin determines Caveolin-1 tumor suppression or metastasis enhancing function in melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013; 26(4): 555–570.
- 22 Seker M, Aydin D, Bilici A, Yavuzer D, Ozgun MG, Ozcelik M, Aydin O, Aliustaoglu M. Correlation of Caveolin-1 expression with prognosis in patients with gastric cancer after gastrectomy. *Oncol Res Treat* 2017; 40: 185–190.
- 23 Yuan S, Wang L, Chen X, Fan B, Yuan Q, Zhang H, Yang D, Wang S. Triptolide inhibits the migration and invasion of human prostate cancer cells via Caveolin-1/CD147/MMPs pathway. *Biomed Pharmacother* 2016; 84: 1776–1782.
- 24 Huang K, Fang C, Yi K, Liu X, Qi H, Tan Y, Zhou J, Li Y, Liu M, Zhang Y, Yang J, Zhang J, Li M, Kang C. The role of PTRF/Cavin1 as a biomarker in both glioma and serum exosomes. *Theranostics* 2018; 8: 1540–1557.
- 25 Wang Z, Wang N, Liu P, Peng F, Tang H, Chen Q, Xu R, Dai Y, Lin Y, Xie X, Peng C, Situ H. Caveolin-1, a stress-related oncotarget, in drug resistance. *Oncotarget* 2015; 6: 37135–37150.
- 26 Yu DM, Jung SH, An HT, Lee S, Hong J, Park JS, Lee H, Lee H, Bahn MS, Lee HC, Han NK, Ko J, Lee JS, Ko YG. Caveolin-1 deficiency induces premature senescence with mitochondrial dysfunction. *Aging Cell* 2017; 16: 773–784.
- 27 Ji DG, Zhang Y, Yao SM, Zhai XJ, Zhang LR, Zhang YZ, Li H. Cav-1 deficiency promotes liver fibrosis in carbon tetrachloride (CCl₄)-induced mice by regulation of oxidative stress and inflammation responses. *Biomed Pharmacother* 2018; 102: 26–33.
- 28 Lu Q, Luo X, Mao C, Zheng T, Liu B, Dong X, Zhou Y, Xu C, Mou X, Wu F, Bu L, Yuan G. Caveolin-1 regulates autophagy activity in thyroid follicular cells and is involved in Hashimoto's thyroiditis disease. *Endocr J* 2018; 65(9): 893–901.
- 29 Zhang Y, Zou W, Cui F, Wang N, Zhang D, Cui Y, Liu P, Liu J. Protective effect of phosphatidylcholine on restoration of ethanol-injured hepatocytes related with caveolin-1. *Membr Biol* 2014; 247: 73–80.
- 30 Wang DX, Pan YQ, Liu B, Dai L. Cav-1 promotes atherosclerosis by activating JNK-associated signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503: 513–520.
- 31 Pongjit K, Chanvorachote P. Caveolin-1 sensitizes cisplatin-induced lung cancer cell apoptosis via superoxide anion-dependent mechanism. *Mol Cell Biochem* 2011; 358: 365–373.
- 32 Gonzalez-Menendez P, Hevia D, Alonso-Arias R, Alvarez-Artime A, Rodriguez-Garcia A, Kinet S, Gonzalez-Pola I, Taylor N, Mayo JC, Sainz RM. GLUT1 protects prostate cancer cells from glucose deprivation-induced oxidative stress. *Redox Biol* 2018; 17: 112–127.
- 33 Zhang QQ (张琪琪), Huang L, Han C, Guan X, Wang YJ, Liu J, Wan JH, Zou W. Caveolin-1 and glucose transporter 4 involved in the regulation of glucose-deprivation stress in PC12 cells. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2015; 67: 349–356 (in Chinese with English abstract).
- 34 Mougeolle A, Poussard S, Decossas M, Lamaze C, Lambert O, Dargelos E. Oxidative stress induces caveolin 1 degradation and impairs caveolae functions in skeletal muscle cells. *PLoS One* 2015; 10: e0122654.
- 35 Smart EJ, Ying YS, Conrad PA, Anderson RG. Caveolin moves from caveolae to the golgi apparatus in response to cholesterol oxidation. *J Cell Biol* 1994; 127(5): 1185–1197.
- 36 Kang YS, Ko YG, Seo JS. Caveolin internalization by heat shock or hyperosmotic shock. *Exp Cell Res* 2000; 255(2): 221–228.
- 37 Parat MO, Stachowicz RZ, Fox PL. Oxidative stress inhibits caveolin-1 palmitoylation and trafficking in endothelial cells. *Biochem J* 2002; 361(3): 681–688.
- 38 Cai RP, Xue YX, Huang J, Wang JH, Wang JH, Zhao SY, Guan TT, Zhang Z, Gu YT. NS1619 regulates the expression of caveolin-1 protein in a time-dependent manner via ROS/PI3K/PKB/FoxO1 signaling pathway in brain tumor microvascular endothelial cells. *J Neurol Sci* 2016; 369: 109–118.
- 39 Luanpitpong S, Talbott SJ, Rojanasakul Y, Nimmannit U,

- Pongrakhananon V, Wang L, Chanvorachote P. Regulation of lung cancer cell migration and invasion by reactive oxygen species and caveolin-1. *J Biol Chem* 2010; 285(50): 38832–38840.
- 40 Luo H, Chiang HH, Louw M, Susanto A, Chen D. Nutrient sensing and the oxidative stress response. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28(6): 449–460.
- 41 Mercier I, Camacho J, Titchen K, Gonzales DM, Quann K, Bryant KG, Molchansky A, Milliman JN, Whitaker-Menezes D, Sotgia F, Jasmin JF, Schwarting R, Pestell RG, Blagosklonny MV, Lisanti MP. Caveolin-1 and accelerated host aging in the breast tumor microenvironment: chemoprevention with rapamycin, an mTOR inhibitor and anti-aging drug. *Am J Pathol* 2012; 181(1): 278–293.
- 42 Volonte D, Vyas AR, Chen C, Dacic S, Stabile LP, Kurland BF, Abberbock SR, Burns TF, Herman JG, Di YP, Galbiati F. Caveolin-1 promotes the tumor suppressor properties of oncogene-induced cellular senescence. *J Biol Chem* 2018; 293(5): 1794–1809.
- 43 Sotgia F, Martinez-Outschoorn UE, Pavlides S, Howell A, Pestell RG, Lisanti MP. Understanding the Warburg effect and the prognostic value of stromal caveolin-1 as a marker of a lethal tumor microenvironment. *Breast Cancer Res* 2011; 13(4): 2–13.
- 44 Chatterjee M, Ben-Josef E, Thomas DG, Morgan MA, Zalupski MM, Khan G, Andrew Robinson C, Griffith KA, Chen CS, Ludwig T, Bekaii-Saab T, Chakravarti A, Williams TM. Caveolin-1 is associated with tumor progression and confers a multi-modality resistance phenotype in pancreatic cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 10867.
- 45 Wang Z, Wang N, Li W, Liu P, Chen Q, Situ H, Zhong S, Guo L, Lin Y, Shen J, Chen J. Caveolin-1 mediates chemoresistance in breast cancer stem cells via β -catenin/ABCG2 signaling pathway. *Carcinogenesis* 2014; 35(10): 2346–2356.
- 46 Yuan G, Regel I, Lian F, Friedrich T, Hitkova I, Hofheinz RD, Ströbel P, Langer R, Keller G, Röcken C, Zimmermann W, Schmid RM, Ebert MP, Burgermeister E. WNT6 is a novel target gene of caveolin-1 promoting chemoresistance to epirubicin in human gastric cancer cells. *Oncogene* 2013; 32(3): 375–387.
- 47 Zheng Y, Dai Y, Liu W, Wang N, Cai Y, Wang S, Zhang F, Liu P, Chen Q, Wang Z. Astragaloside IV enhances taxol chemosensitivity of breast cancer via caveolin-1-targeting oxidant damage. *J Cell Physiol* 2019; 234: 4277–4290.