

# 乳腺癌中糖代谢研究进展

董林桓, 张先林

三峡大学附属仁和医院, 湖北 宜昌

收稿日期: 2023年10月28日; 录用日期: 2023年11月23日; 发布日期: 2023年12月4日

## 摘要

乳腺癌仍是女性死亡的主要原因。常规的化疗方式与靶向治疗及免疫治疗的结合能够改善患者的预后, 提高患者的生存率。尽管临床试验中都报告出了令人鼓舞的结果, 但是仍有许多未解决的一些障碍。这篇综述, 将跳过糖代谢作为能量存储方式的一种传统理解, 转而去描述糖代谢在肿瘤的生成中所起到的作用, 为乳腺癌的发病机制及潜在治疗方式提供新思路。

## 关键词

乳腺癌, 糖原合成, 糖原合成激酶

# Research Progress of Glucose Metabolism in Breast Cancer

Linhuan Dong, Xianlin Zhang

Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang Hubei

Received: Oct. 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2023; published: Dec. 4<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Breast cancer remains the leading cause of death among women. Combining conventional chemotherapy with targeted therapy and immunotherapy can improve patient prognosis and increase survival rates. Despite encouraging results reported in clinical trials, there are still many unresolved obstacles. This review aims to move beyond the traditional understanding of sugar metabolism as an energy storage mechanism and instead describe its role in tumor formation, providing new insights into the pathogenesis of breast cancer and potential treatment approaches.

## Keywords

Breast Cancer, Glycogen Synthesis, Glycogen Synthesis Kinase

Copyright © 2023 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. 背景

癌症是全世界范围内人民所面对的主要公众卫生问题之一。目前, 乳腺癌仍是美国女性癌症死亡第二大原因[1], 也是 30 至 39 岁女性中最常见的癌症[2]。乳腺癌是一种常见的恶性肿瘤, 常常伴随着细胞代谢的异常。早先的研究表明, 乳腺癌细胞常常表现出增加的糖合成代谢, 以满足其快速生长和生存所需的能量和碳源[3] [4]。越来越多的研究发现糖合成代谢在乳腺癌的侵袭和转移中扮演重要的角色, 这些代谢产物不仅可以提供额外的能量, 还可以作为信号分子激活细胞内的转录因子和信号通路, 促进侵袭和转移相关的基因的表达[5] [6] [7] [8] [9]。因此, 本文将深入讨论糖合成代谢的机制和调控通路, 以及针对糖合成相关靶点的治疗策略, 为乳腺癌的防治提供新的途径和思路。

## 2. 糖原合成途径及其与乳腺癌之间的联系

葡萄糖是动物组织中主要的能量底物, 它的储存方式是以糖原的形式储存于组织中。糖原(glycogen)是一种由葡萄糖分子组成的聚合物。在糖原合酶(GYS)介导下通过  $\alpha$ -1, 4-糖苷键(glycosidic)和  $\alpha$ -1, 6-糖苷键(glycosidic)相互连接。而糖原磷酸化酶(Glycogen phosphorylase, GP)的作用就是破坏  $\alpha$ -1, 4-糖苷键, 生成葡萄糖-1-磷酸(G1P)分子, 启动糖原分解[10] [11] [12]。

### 2.1. 糖原合酶(glycogen synthase, GYS)

前文可知, GYS 介导糖原的合成, 而 GYS 也被发现为两种亚型, GYS1 和 GYS2 [13]。结合蛋白质图谱(<https://www.proteinatlas.org/>)我们了解到在参与糖原合成的酶中这些都是差异表达的, GYS1 主要在骨骼肌和大多数存在糖原的细胞类型中表达, 而 GYS2 仅在肝脏中表达, 在非肝肿瘤中的表达量较低甚至没有[14]。

较早的学者们认为 GYS1 是肾癌不良预后的标志物, 而 GYS1 在大多乳腺癌中也会表达[14]、特别是三阴性乳腺癌和 Ki67 高表达乳腺癌中, 敲低 GYS1 会损害乳腺癌的增殖[15]。最近的研究表明这种方式可能是通过 NF- $\kappa$ B 通路诱导糖原积累并促进肿瘤进展, 并且沉默 GYS1 可以改善舒尼替尼的耐药性[16]。

GYS1 作为一种潜在的靶向治疗点, 早先的研究中发现先天性缺乏 GYS1 的患者可导致心脏病和心源性猝死[17], 最近的研究也越来越重视糖代谢在心脏疾病中的地位[18]。综上所述, 需要更多的研究去验证 GYS1 对整个机体所导致的影响, 但是相对来说, 药物诱导的 GYS1 抑制所带来的副作用是不及 GYS1 缺乏的, 而 GYS1 抑制剂的参与也会使得乳腺癌的治疗更有趣。

### 2.2. 糖原合酶激酶 3 (Glycogen Synthase Kinase-3, GSK-3)

1980 年由 N Embi 等人在兔的骨骼肌中发现糖原合酶激酶-3 (GSK-3), 并证明其是一种通过磷酸化和灭活 GYS 来负调节糖原合成的关键酶[19]。GSK-3 是一种关键的丝氨酸(S)/苏氨酸(T)激酶, 参与着体内

分化、免疫、代谢、细胞死亡和细胞存活等多种途径。GSK-3 在哺乳动物中存在两种亚型: GSK-3 $\alpha$  和 GSK-3 $\beta$  [20], 而研究表明, GSK-3 $\beta$  的缺乏会表现出严重肝变性从而导致胚胎期小鼠的死亡, 而 GSK-3 $\alpha$  的缺乏却并不会影响小鼠的健康。并且 GSK-3 $\beta$  促进了 NF- $\kappa$ B 的功能[21] [22]。GSK-3 $\beta$  的活性受到多种途径的信号调节: 1、GSK3- $\beta$  活性受磷酸肌醇-3 激酶(PI3K)-蛋白激酶 B (PKB, 也称为 Akt)信号调节, 激活 PI3K 会通过 PKB/Akt 信号通路抑制 GSK-3 $\beta$  [9] [23]。胰岛素、肾上腺等被证明促进 Akt 的产生, 而 Akt 能将 GSK3- $\beta$  磷酸化, 这会导致 GSK-3 $\beta$  的失活[24] [25]。2、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路的激活通过抑制 GSK-3 $\beta$  阻止其与  $\beta$ -连环蛋白间的相互作用从而使其失活[25]。

### 2.2.1. 乳腺癌中 PI3K/Akt/DSK-3 $\beta$ 通路

Snail 家族的转录因子与胚胎发育和癌症转移期间的 EMT 相关[26] [27]。Snail 家族有三个成员编码锌指型转录因子, 并被称为 Snail (Snail1)、Slug (Snail2) 和 Smuc (Snail3) [26]。有研究提出可在乳腺癌细胞中观察到异常的 GSK-3 $\beta$  的累积, 而在正常或者良性乳腺组织中, 却并没有这种发现[28]。同时, 较早的研究中提出了 GSK-3 可能是通过抑制细胞转录的方式从而抑制乳腺癌上皮-间质转移 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) [29], 而 NF- $\kappa$ B 则是 EMT 的中心介质[29] [30]。而后在 Nicole M Davis 等人的精彩综述中, 详细的描述了 PI3K/AKT 信号通路的激活可以促进乳腺癌的发生及其作用机制 [31]。包括最近的研究也进一步证明该信号通路激活可促进乳腺癌的增殖与发展, 并提出无机焦磷酸酶 1 (PPA1)可以激活该通路, 磷酸化 DSK-3 $\beta$  并维持 slug 的稳定性, 防止其破坏, 使得 DSK-3 $\beta$  成为潜在的靶向治疗点[32]。

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, mTOR 通过与多种伴侣蛋白结合形成两种不同的信号复合物, mTOR 复合物 1 (mTORC1)和 mTOR 复合物 2 (mTORC2) [33]。在许多癌症中都可以检测到 mTOR 活性升高, 早先的研究发现 mTORC1 对雷帕霉素敏感[34], 而药物雷帕霉素对其的抑制引起抗癌作用[35] [36]。随后的研究发现 mTOR 的作用是抑制自噬从而促进癌症的增殖和发展, 现在越来越多的学者认为 mTOR 是乳腺癌的一种潜在靶点。使用雷帕霉素可抑制肿瘤细胞的活性, 并抑制其增殖。

通常 GSK-3 $\beta$  被认为是肿瘤增殖生长的抑制剂, 然而却并不尽然, 在某些肿瘤类型中(如胰腺癌), 抑制 GSK-3 $\beta$  可通过 NF- $\kappa$ B 的方式来促进肿瘤细胞的凋亡[37]。最近关于乳腺癌的研究中同样表明使用 GSK-3 $\beta$  抑制剂有抗癌作用[38] [39] [40] [41] [42], 并能够缓解转移性乳腺癌的耐药性[41]。包括在 Azoulay-Alfaguter I 的研究中发现在乳腺癌细胞中使用 GSK-3 $\beta$  抑制剂可以起类似于雷帕霉素的抗癌作用。并表明 GSK-3 $\beta$  是 mTORC1 的正向调节因子[42]。一项研究表明 GSK-3 和 AMPK 协同磷酸化 TSC2 抑制 mTORC1 活性[43]。TSC2 是结节性硬化综合征(Tuberous Sclerosis Complex, TSC)的基因产物, 是 mTORC1 的关键抑制因子[44]。随后的研究中也出现了 GSK-3 $\beta$  可以促进乳腺癌生长的情况, 但同时也提出 GSK-3 $\beta$  下调可通过抑制 ATP 的生成刺激 AMPK 的方式促进细胞凋亡[45] [46]。

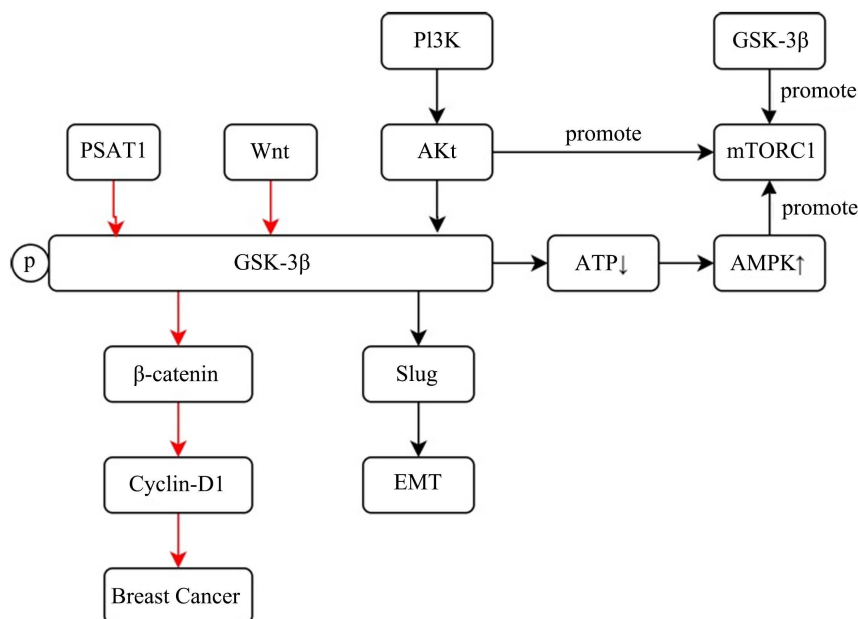
### 2.2.2. 乳腺癌中的 Wnt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -连环蛋白信号通路

GSK-3 $\beta$  与轴抑制蛋白 AXIN (axis inhibition protein)和肿瘤抑制蛋白 APC 蛋白(adenomatous polyposis coli protein)形成复合物。这种复合体被称为破坏复合体, 可以将  $\beta$ -连环蛋白磷酸化并促进其降解。而 Wnt 信号通路的激活可以在各种中介因子的帮助下使得 GSK-3 $\beta$  受抑制从而失去对  $\beta$ -连环蛋白的抑制性[47] [48]。早期的学者们认为 Wnt 信号传导的中心效应子  $\beta$ -连环蛋白起转录激活剂的作用, Wnt 通路的激活突变导致  $\beta$ -连环蛋白维持了活性, 从而诱导了人结直肠癌, 在癌症的促进与发展中起重要作用[48]。

随着人们越来越重视 GSK-3 $\beta$  在癌症中所起的作用, 越来越多的研究也说明 Wnt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -连环蛋白信号通路在乳腺癌中起重要作用。早先在乳腺癌的研究中发现可催化丝氨酸生物合成的磷酸质氨基转移酶的蛋白质编码基因 PSAT1 失活有利于他莫昔芬治疗 ER 阳性乳腺癌[49]。随后的研究发现 ER 阴性乳腺

癌中 PSAT1 的表达显着上调, 而 PSAT1 通过诱导 GSK-3 $\beta$  磷酸化从而维持  $\beta$ -连环蛋白的稳定性从而促进乳腺癌发生[50]。包括早先的研究中曾提出  $\beta$ -连环蛋白信号传导可以上调细胞周期蛋白 D1 (cyclin-D1) 基因的转录[51]。同时, 也有研究提出 GSK-3 $\beta$  可以直接通过磷酸化抑制细胞周期蛋白 D1 的表达[50] [52], 从而抑制其在乳腺癌中的致癌性[53]。

早先的认知中认为肥胖与乳腺癌风险相关[54], 并提出胰岛素抵抗与众多肿瘤的发生发展相关。基于这种前瞻性想法, Mantzoros C 等人通过统计方式得出结论: 低血清脂联素(Adiponectin)可能通过其介导的胰岛素增敏的抑制这种方式促进乳腺癌组织的生长[55]。随后的后续研究发现脂联素不仅可以防止 Akt 诱导的 GSK 3 $\beta$  磷酸化, 而且可以通过 GSK 3 $\beta$ / $\beta$ -连环蛋白信号通路, 降低细胞周期蛋白 D1 的表达, 减少雌性裸鼠乳腺肿瘤的发生[56]。



**Figure 1.** The mechanism of GSK-3 $\beta$  in breast cancer formation

**图 1.** GSK-3 $\beta$  在乳腺癌形成中作用机制

所以 GSK-3 $\beta$  在乳腺癌的形成及进展中的作用颇具争议(图 1)。大多数情况下, GSK-3 $\beta$  表现出抑制乳腺肿瘤的增殖生长。然而随着研究的深入, 发现 GSK-3 $\beta$  抑制剂同样能抑制乳腺癌的生长[37]-[42], GSK-3 $\beta$  抑制剂也可以增加癌症对放射和化学的敏感性[8] [41]。同时, 在不同的肿瘤中, GSK-3 $\beta$  的表现也不近相同, 换言之, 有研究表明诸如胰腺癌与乳腺癌均可观察及异常的 GSK-3 $\beta$  核累积, 而这里 GSK-3 $\beta$  可能是通过激活 NF- $\kappa$ B 抑制细胞凋亡的作用[8] [28] [32]。这也和我们发现的 GSK-3 $\beta$  抑制癌症生长的功能相违背, 然而 GSK-3 $\beta$  是如何激活 NF- $\kappa$ B 的具体机制还不清楚, 包括 GSK-3 $\beta$  是如何进入细胞核从而导致异常核累积的方式也未明确, 这都是未来需要解决的地方。

### 3. 讨论

乳腺癌作为女性死亡的主要原因之一, 其治疗方式包括常规化疗、靶向治疗和免疫治疗的结合, 已经在一定程度上改善了患者的预后和生存率。然而, 仍存在一些未解决的难题。本文综述了糖代谢在乳腺癌发生发展中的作用, 为乳腺癌的发病机制和潜在治疗提供了新的思路。

糖代谢是乳腺癌细胞快速生长和存活所需能量和碳源的重要途径。过去的研究表明, 在乳腺癌细胞

中存在增加的糖合成代谢。这些代谢产物不仅提供额外的能量, 还作为信号分子激活细胞内的转录因子和信号通路, 促进侵袭和转移相关基因的表达。糖原合酶(GYS)是糖原的合成关键酶, 其不同亚型 GYS1 和 GYS2 在乳腺癌中的表达差异也被观察到。研究发现 GYS1 在乳腺癌中高表达, 并与不良预后和增殖相关。GYS2 主要在肝脏中表达, 而在非肝肿瘤中的表达较低甚至没有。GYS1 的抑制可能成为乳腺癌治疗的潜在靶点。

糖原合酶激酶 3 (Glycogen Synthase Kinase-3, GSK-3)是另一个在乳腺癌中引起关注的酶。GSK-3 $\beta$  参与多种途径的调节, 包括 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  通路和 Wnt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -连环蛋白信号通路。研究发现 GSK-3 $\beta$  的活性调节与乳腺癌的增殖和发展密切相关。然而, GSK-3 $\beta$  在不同肿瘤中的作用可能不同, 有时表现为抑制肿瘤生长, 有时则促进肿瘤生长。此外, mTOR 和 NF- $\kappa$ B 等信号通路也与乳腺癌的糖代谢和增殖相关。

综上所述, 糖代谢在乳腺癌的发生和发展中起着重要的作用。糖原合酶和 GSK-3 $\beta$  是糖代谢关键调节因子, 其活性和调控对乳腺癌的增殖和转移具有重要影响。进一步研究糖代谢调控机制和相关信号通路, 将为乳腺癌的治疗提供新的靶向治疗策略, 为患者的预后和生存率带来新的希望。未来的研究需要进一步阐明这些关键酶和通路在乳腺癌中作用的具体机制, 并寻找更有效的治疗策略。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S., *et al.* (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Miller, K.D., Fidler-Benaoudia, M., Keegan, T.H., *et al.* (2020) Cancer Statistics for Adolescents and Young Adults, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 443-459. <https://doi.org/10.3322/caac.21637>
- [3] Deberardinis, R.J., Lum, J.J., Hatzivassiliou, G., *et al.* (2008) The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metabolism*, **7**, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.002>
- [4] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [5] Dauer, P. and Lengyel, E. (2019) New Roles for Glycogen in Tumor Progression. *Trends Cancer*, **5**, 396-399. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.05.003>
- [6] Domoto, T., Uehara, M., Bolidong, D., *et al.* (2020) Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  in Cancer Biology and Treatment. *Cells*, **9**, Article No. 1388. <https://doi.org/10.3390/cells9061388>
- [7] Khan, T., Sullivan, M.A., Gunter, J.H., *et al.* (2020) Revisiting Glycogen in Cancer: A Conspicuous and Targetable Enabler of Malignant Transformation. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 592455. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.592455>
- [8] Lin, J., Song, T., Li, C., *et al.* (2020) GSK-3 $\beta$  in DNA Repair, Apoptosis, and Resistance of Chemotherapy, Radiotherapy of Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1867**, Article ID: 118659. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118659>
- [9] Zois, C.E. and Harris, A.L. (2016) Glycogen Metabolism Has a Key Role in the Cancer Microenvironment and Provides New Targets for Cancer Therapy. *Journal of Molecular Medicine (Berl)*, **94**, 137-154. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1377-9>
- [10] Di Mauro, S. (2007) Muscle Glycogenoses: An Overview. *Acta Myologica*, **26**, 35-41.
- [11] Roach, P.J., Depaoli-Roach, A.A., Hurley, T.D., *et al.* (2012) Glycogen and Its Metabolism: Some New Developments and Old Themes. *Biochemical Journal*, **441**, 763-787. <https://doi.org/10.1042/BJ20111416>
- [12] Zhang, H., Ma, J., Tang, K., *et al.* (2021) Beyond Energy Storage: Roles of Glycogen Metabolism in Health and Disease. *The FEBS Journal*, **288**, 3772-3783. <https://doi.org/10.1111/febs.15648>
- [13] Marr, L., Biswas, D., Daly, L.A., *et al.* (2022) Mechanism of Glycogen Synthase Inactivation and Interaction with Glycogenin. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3372. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31109-6>
- [14] Uhlén, M., Fagerberg, L., Hallström, B.M., *et al.* (2015) Proteomics. Tissue-Based Map of the Human Proteome. *Science*, **347**, Article ID: 1260419. <https://doi.org/10.1126/science.1260419>
- [15] De Heer, E.C., Zois, C.E., Bridges, E., *et al.* (2023) Glycogen Synthase 1 Targeting Reveals a Metabolic Vulnerability



- in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **42**, 143. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02715-z>
- [16] Chen, S.L., Huang, Q.S., Huang, Y.H., *et al.* (2020) GYS1 Induces Glycogen Accumulation and Promotes Tumor Progression via the NF- $\kappa$ B Pathway in Clear Cell Renal Carcinoma. *Theranostics*, **10**, 9186-9199. <https://doi.org/10.7150/thno.46825>
- [17] Cameron, J.M., Levandovskiy, V., Mackay, N., *et al.* (2009) Identification of a Novel Mutation in GYS1 (Muscle-Specific Glycogen Synthase) Resulting in Sudden Cardiac Death, That Is Diagnosable from Skin Fibroblasts. *Molecular Genetics and Metabolism*, **98**, 378-382. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.07.012>
- [18] Conte, F., Sam, J.E., Lefeber, D.J., *et al.* (2023) Metabolic Cardiomyopathies and Cardiac Defects in Inherited Disorders of Carbohydrate Metabolism: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 8632. <https://doi.org/10.3390/ijms24108632>
- [19] Embi, N., Rylatt, D.B. and Cohen, P. (1980) Glycogen Synthase Kinase-3 from Rabbit Skeletal Muscle. Separation from Cyclic-AMP-Dependent Protein Kinase and Phosphorylase Kinase. *European Journal of Biochemistry*, **107**, 519-527. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1980.tb06059.x>
- [20] Maurer, U., Preiss, F., Brauns-Schubert, P., *et al.* (2014) GSK-3—At the Crossroads of Cell Death and Survival. *Journal of Cell Science*, **127**, 1369-1378. <https://doi.org/10.1242/jcs.138057>
- [21] Hoeflich, K.P., Luo, J., Rubie, E.A., *et al.* (2000) Requirement for Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  in Cell Survival and NF-kappaB Activation. *Nature*, **406**, 86-90. <https://doi.org/10.1038/35017574>
- [22] Medunjanin, S., Schleithoff, L., Fiegehenn, C., *et al.* (2016) GSK-3 $\beta$  Controls NF-kappaB Activity via IKK $\gamma$ /NEMO. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 38553. <https://doi.org/10.1038/srep38553>
- [23] Zois, C.E., Favaro, E. and Harris, A.L. (2014) Glycogen Metabolism in Cancer. *Biochemical Pharmacology*, **92**, 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.09.001>
- [24] Wadhwa, P., Jain, P. and Jadhav, H.R. (2020) Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3): Its Role and Inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **20**, 1522-1534. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200516153136>
- [25] Hardt, S.E. and Sadoshima, J. (2002) Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$ : A Novel Regulator of Cardiac Hypertrophy and Development. *Circulation Research*, **90**, 1055-1063. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000018952.70505.F1>
- [26] Shih, J.Y. and Yang, P.C. (2011) The EMT Regulator Slug and Lung Carcinogenesis. *Carcinogenesis*, **32**, 1299-1304. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr110>
- [27] De Herreros, A.G., Peiró, S., Nassour, M., *et al.* (2010) Snail Family Regulation and Epithelial Mesenchymal Transitions in Breast Cancer Progression. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, **15**, 135-147. <https://doi.org/10.1007/s10911-010-9179-8>
- [28] Ugolkov, A.V., Matsangou, M., Taxter, T.J., *et al.* (2018) Aberrant Expression of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  in Human Breast and Head and Neck Cancer. *Oncology Letters*, **16**, 6437-6444. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9483>
- [29] Bachelder, R.E., Yoon, S.O., Franci, C., *et al.* (2005) Glycogen Synthase Kinase-3 Is an Endogenous Inhibitor of Snail Transcription: Implications for the Epithelial-Mesenchymal Transition. *Journal of Cell Biology*, **168**, 29-33. <https://doi.org/10.1083/jcb.200409067>
- [30] Huber, M.A., Azoitei, N., Baumann, B., *et al.* (2004) NF-kappaB Is Essential for Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis in a Model of Breast Cancer Progression. *Journal of Clinical Investigation*, **114**, 569-581. <https://doi.org/10.1172/JCI200421358>
- [31] Davis, N.M., Sokolosky, M., Stadelman, K., *et al.* (2014) Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 Pathway in Breast Cancer: Possibilities for Therapeutic Intervention. *Oncotarget*, **5**, 4603-4650. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2209>
- [32] Guo, C., Li, S., Liang, A., *et al.* (2021) PPA1 Promotes Breast Cancer Proliferation and Metastasis through PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  Signaling Pathway. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 730558. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.730558>
- [33] Kim, Y.C. and Guan, K.L. (2015) mTOR: A Pharmacologic Target for Autophagy Regulation. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 25-32. <https://doi.org/10.1172/JCI73939>
- [34] Wullschleger, S., Loewith, R. and Hall, M.N. (2006) TOR Signaling in Growth and Metabolism. *Cell*, **124**, 471-484. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.016>
- [35] Proud, C.G. (2011) mTOR Signalling in Health and Disease. *Biochemical Society Transactions*, **39**, 431-436. <https://doi.org/10.1042/BST0390431>
- [36] Wander, S.A., Hennessy, B.T. and Slingerland, J.M. (2011) Next-Generation mTOR Inhibitors in Clinical Oncology: How Pathway Complexity Informs Therapeutic Strategy. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 1231-1241. <https://doi.org/10.1172/JCI44145>

- [37] Ougolkov, A.V., Fernandez-Zapico, M.E., Bilim, V.N., *et al.* (2006) Aberrant Nuclear Accumulation of Glycogen Synthase Kinase-3beta in Human Pancreatic Cancer: Association with Kinase Activity and Tumor Dedifferentiation. *Clinical Cancer Research*, **12**, 5074-5081. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0196>
- [38] Ougolkov, A.V., Bone, N.D., Fernandez-Zapico, M.E., *et al.* (2007) Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3 Activity Leads to Epigenetic Silencing of Nuclear Factor kappaB Target Genes and Induction of Apoptosis in Chronic Lymphocytic Leukemia B Cells. *Blood*, **110**, 735-742. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-12-060947>
- [39] Ren, Y., Bao, G., Yang, H., *et al.* (2022) Ethiadin Induces Apoptosis and Suppresses Growth of MCF-7 Breast Cancer Cells by Regulating the Phosphorylation of Glycogen Synthase Kinase 3 Beta (GSK3beta). *Discovery Medicine*, **33**, 55-67.
- [40] Chandra, P., Sachan, N. and Pal, D. (2021) Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) Inhibitors as a New Lead for Treating Breast and Ovarian Cancer. *Current Drug Targets*, **22**, 1548-1554. <https://doi.org/10.2174/1389450122666210203183351>
- [41] Ugolokov, A., Gaisina, I., Zhang, J.S., *et al.* (2016) GSK-3 Inhibition Overcomes Chemoresistance in Human Breast cancer. *Cancer Letters*, **380**, 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.07.006>
- [42] Azoulay-Alfaguter, I., Elya, R., Avrahami, L., *et al.* (2015) Combined Regulation of mTORC1 and Lysosomal Acidification by GSK-3 Suppresses Autophagy and Contributes to Cancer Cell Growth. *Oncogene*, **34**, 4613-4623. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.390>
- [43] Inoki, K., Ouyang, H., Zhu, T., *et al.* (2006) TSC2 Integrates Wnt and Energy Signals via a Coordinated Phosphorylation by AMPK and GSK3 to Regulate Cell Growth. *Cell*, **126**, 955-968. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.055>
- [44] Sengupta, S., Peterson, T.R. and Sabatini, D.M. (2010) Regulation of the mTOR Complex 1 Pathway by Nutrients, Growth Factors, and Stress. *Molecular Cell*, **40**, 310-322. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.026>
- [45] Suzuki, T., Bridges, D., Nakada, D., *et al.* (2013) Inhibition of AMPK Catabolic Action by GSK3. *Molecular Cell*, **50**, 407-419. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.03.022>
- [46] Guo, L., Chen, D., Yin, X., *et al.* (2019) GSK-3 $\beta$  Promotes Cell Migration and Inhibits Autophagy by Mediating the AMPK Pathway in Breast Cancer. *Oncology Research*, **27**, 487-494. <https://doi.org/10.3727/096504018X15323394008784>
- [47] Rim, E.Y., Clevers, H. and Nusse, R. (2022) The Wnt Pathway: From Signaling Mechanisms to Synthetic Modulators. *Annual Review of Biochemistry*, **91**, 571-598. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-040320-103615>
- [48] Li, V.S., Ng, S.S., Boersema, P.J., *et al.* (2012) Wnt Signaling through Inhibition of  $\beta$ -Catenin Degradation in an Intact Axin1 Complex. *Cell*, **149**, 1245-1256. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.002>
- [49] Martens, J.W., Nimmrich, I., Koenig, T., *et al.* (2005) Association of DNA Methylation of Phosphoserine Aminotransferase with Response to Endocrine Therapy in Patients with Recurrent Breast Cancer. *Cancer Research*, **65**, 4101-4117. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0064>
- [50] Gao, S., Ge, A., Xu, S., *et al.* (2017) PSAT1 Is Regulated by ATF4 and Enhances Cell Proliferation via the GSK3 $\beta$ / $\beta$ -Catenin/Cyclin D1 Signaling Pathway in ER-Negative Breast Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **36**, Article No. 179. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0648-4>
- [51] Jamieson, C., Sharma, M. and Henderson, B.R. (2012) Wnt Signaling from Membrane to Nucleus:  $\beta$ -Catenin Caught in a Loop. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **44**, 847-850. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.03.001>
- [52] Quintayo, M.A., Munro, A.F., Thomas, J., *et al.* (2012) GSK3 $\beta$  and Cyclin D1 Expression Predicts Outcome in Early Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, **136**, 161-168. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2229-8>
- [53] Qie, S. and Diehl, J.A. (2016) Cyclin D1, Cancer Progression, and Opportunities in Cancer Treatment. *Journal of Molecular Medicine (Berl)*, **94**, 1313-1326. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1475-3>
- [54] Stoll, B.A. (2002) Upper Abdominal Obesity, Insulin Resistance and Breast Cancer Risk. *International Journal of Obesity*, **26**, 747-753. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801998>
- [55] Mantzoros, C., Petridou, E., Dessypris, N., *et al.* (2004) Adiponectin and Breast Cancer Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 1102-1107. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031804>
- [56] Wang, Y., Lam, J.B., Lam, K.S., *et al.* (2006) Adiponectin Modulates the Glycogen Synthase Kinase-3beta/Beta-Catenin Signaling Pathway and Attenuates Mammary Tumorigenesis of MDA-MB-231 Cells in Nude Mice. *Cancer Research*, **66**, 11462-11470. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1969>