

# Notch 配体 JAG1 在乳腺癌中的研究进展

孙维廷<sup>1</sup>, 刘彩霞<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010050;

2. 内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010050)

**摘要:** JAG1 是 Notch 信号通路 5 种细胞表面配体之一, 在乳腺癌发病中起着重要的作用。研究发现 JAG1 在正常乳腺及乳腺癌中均有表达, 且其阳性表达率与乳腺癌的分子分型有关, 不同人乳腺肿瘤细胞系中 JAG1 基因和蛋白的表达水平也不同。JAG1 表达升高与肿瘤大小、分化程度、雌激素和孕激素受体阴性率、脑转移、骨转移呈正相关, 提示 JAG1 是乳腺癌复发和预后不良的独立预测因子, 也是更具侵袭性乳腺癌的特征。此外有研究发现 JAG1 作为抗肿瘤治疗的靶点具有许多优势, 靶向 JAG1 可能为乳腺癌提供一个更大的治疗窗口, 与其他治疗手段的联合应用也是未来探索的方向。

**关键词:** 乳腺癌; JAG1; 侵袭性; 预后; 治疗

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)09-0766-06

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.09.B012

## Research Progress on Notch Ligand JAG1 in Breast Cancer

SUN Wei-ting<sup>1</sup>, LIU Cai-xia<sup>2</sup>

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China;

2. Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

**Abstract:** JAG1 is one of the five cell surface ligands of Notch signaling pathway and plays an important role in the pathogenesis of breast cancer. Some studies have found that JAG1 is expressed in both normal breast and breast cancer, and its positive expression rate is related to the molecular typing of breast cancer. The expression levels of JAG1 gene and protein are also different in different human breast tumor cell lines. At the same time, it was found that the increased expression of JAG1 was positively correlated with tumor size, degree of differentiation, negative rate of estrogen and progesterone receptor, brain metastasis and bone metastasis, suggesting that JAG1 is an independent predictor of recurrence and poor prognosis of breast cancer, and it is also a more characteristic of invasive breast cancer. In addition, some studies have found that JAG1 as a target for anticancer therapy has many advantages, targeting JAG1 may provide a larger treatment window for breast cancer, and the combination with other treatments is also the direction of future exploration.

**Subject words:** breast cancer; JAG1; invasiveness; prognosis; treatment

Notch 信号通路是在进化过程中高度保守的信号转导途径, 在多种组织和器官的早期发育过程中, 对细胞增殖、分化、凋亡起着重要的调控作用<sup>[1]</sup>, 主要参与介导细胞的分化抑制信号, 在多种生理病理过程中扮演着重要的角色<sup>[2]</sup>。与其他细胞信号转导途径相比, Notch 结构相对简单, 激活过程中无第二信使参与, 因此不能像其他信号转导途径那样产生

级联扩增。完整的 Notch 信号通路包括 4 种 Notch 受体(Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4)和 5 种配体(DLL1、DLL3、DLL4、JAG1、JAG2), 以及 DNA 结合蛋白和下游基因。Notch 受体与配体识别并结合激活信号通路, 通过下游效应物调控细胞生理及病理过程。Notch 作为乳腺癌复发的主要元凶之一, 参与许多耐药抵抗事件, 包括乳腺癌中抗他莫昔芬和抗曲妥珠单抗抵抗。因此, 研究 Notch 途径在乳腺癌中的作用和调控机制显得十分重要, 而且靶向 Notch 途径也可能是乳腺癌治疗的一种新策略。JAG1 是 Notch 信号通路重要的配体之一, 也是当前 Notch 通

**基金项目:** 内蒙古自治区自然科学基金面上项目(2019MS08018)

**通信作者:** 刘彩霞, 主任医师, 硕士研究生导师, 硕士; 内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科, 内蒙古自治区呼和浩特市回民区通顺大街 1 号(010050); E-mail: lcxzhg1974@163.com

**收稿日期:** 2020-10-20; **修回日期:** 2021-02-10

路研究的热点,不仅调控肿瘤的发生发展,还参与肿瘤新生血管生成等过程。JAG1 的变异已被发现与多种癌症有关<sup>[3]</sup>。本文探讨 JAG1 在乳腺癌中的作用研究进展,希望为乳腺癌的临床治疗提供新的方向。

## 1 JAG1 结构

JAG1 是哺乳动物细胞 Notch 信号通路重要的配体之一,与 JAG2 一样,属于 Serrate/Jagged 家族,而不是 Delta/Delta-like 配体家族 (DLL1、DLL3 和 DLL4)<sup>[4]</sup>。JAG1 由相对较小的胞内区、跨膜区和较大的胞外部分组成。JAG1 胞外部分包括 4 个基序,分别是 N 端单肽区、一个高度保守的 DSL(Delta、Serrate、Lag-2) 结构域、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor,EGF)样重复序列,以及一个富含半胱氨酸的区域。信号肽可以确保配体在表达受体的细胞表面正确定位,而 DSL 结构域是 JAG1 与 Notch 受体结合并激活 Notch 信号所必需的,表皮细胞生长因子样重复序列有助于提高 JAG1 与 Notch 受体的亲和力,每个表皮生长因子样重复序列包含 6 个半胱氨酸残基,形成便于蛋白质稳定的二硫键<sup>[5]</sup>。

## 2 JAG1 在正常乳腺及乳腺癌中的表达

### 2.1 JAG1 mRNA 和蛋白在乳腺癌中的高表达

虽然目前有一些关于 JAG1 与乳腺癌的研究报道,但大多集中在体外培养的细胞株中。因此,我们需要了解人乳腺癌组织中 JAG1 的表达并进一步分析其与临床病理指标的相关性,以初步判断 JAG1 表达在乳腺癌发生发展中的可能作用。曹玉文<sup>[6]</sup>、花本林<sup>[7]</sup>、董学斌<sup>[8]</sup>、王琳<sup>[9]</sup>等发现,JAG1 mRNA 和蛋白在乳腺癌中表达高于正常乳腺组织,尤其是蛋白表达更具有显著性差异,JAG1 高表达往往提示侵袭性病理特征以及更差的不良预后;薛斯亮等<sup>[10]</sup>也发现在三阴性乳腺癌组织 JAG1 mRNA 水平均高于正常组织。研究结果说明 JAG1 异常高表达可能促进了乳腺癌的发生发展。

李怡晓等<sup>[11]</sup>发现 JAG1 蛋白在普通型导管增生(25.0%,4/20)、非典型型导管增生(40.0%,8/20)、导管原位癌(45.0%,9/20)、浸润性导管癌(58.7%,37/63)的阳性表达率逐渐升高,即 JAG1 蛋白表达在乳

癌变过程中逐渐升高,其中浸润性导管癌的阳性率显著性高于普通型导管增生,这一研究结果与 JAG1 在乳腺癌中异常高表达的结论相一致,进一步说明 JAG1 是一个癌基因,其高表达促进了乳腺癌的发生发展。

### 2.2 JAG1 阳性表达与乳腺癌的分子分型有关

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer,TNBC)指雌激素(estrogen receptor,ER)、孕激素(progesterone receptor,PR)及人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2,Her-2)均表达阴性的乳腺癌分子亚型,TNBC 缺乏相应的治疗靶点而不能进行内分泌治疗及靶向治疗,且临床表现多样,只能以化疗为主,但疗效欠佳,容易早期复发,预后差。探索 TNBC 行之有效的治疗靶点将为指导 TNBC 临床治疗提供新思路。李秀芹等<sup>[12]</sup>研究发现 JAG1 在管腔 A 型、管腔 B 型、Her-2 过表达型和 TNBC 型中的阳性率分别为 3.33%(2/60)、5.00%(3/60)、13.33%(8/60)和 16.67%(10/60),显示了 JAG1 在不同分子分型中存在表达差异,且在 TNBC 中的阳性表达率最高,其阳性率与 ER、PR 阳性率呈负相关。袁磊等<sup>[13]</sup>选取人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞作为 TNBC 的代表,以 Notch 配体 JAG1 为靶点,发现通过沉默 JAG1 表达可有效抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖,并诱导其凋亡。由此可见,JAG1-Notch1 信号通路有望成为针对 TNBC 的有效的分子治疗靶点。

## 3 JAG1 与乳腺癌的预后

### 3.1 JAG1 高表达是影响乳腺癌患者预后的危险因素

Reedijk 等<sup>[14]</sup>发现,JAG1 高表达是乳腺癌复发和预后不良的独立预测因子。Yao 等<sup>[15]</sup>利用免疫组化的方法发现 JAG1 与 Ki67 水平显著性相关,同时也发现了 JAG1 配体与乳腺癌预后标志物相关,说明 JAG1 是乳腺癌预后较差的标志物。Izrailit<sup>[16]</sup>、Dickson 等<sup>[17]</sup>也发现 JAG1 表达可促进乳腺癌的预后不良。薛斯亮等<sup>[10]</sup>发现 JAG1 表达是三阴性乳腺癌患者预后不良的独立预测因子,推测 JAG1/Notch3 高表达可能是三阴性乳腺癌患者一种新的预后生物标志物,JAG1/Notch3 可能在三阴性乳腺癌的血管生成中起重要作用。王琳等<sup>[9]</sup>发现 JAG1 高表达的乳腺癌患者的总生存期(overall survival,OS)较低表达者明显缩短。80 例乳腺浸润性导管癌患者

中, JAG1 高表达者的中位 OS 为 38.3 个月, 低于 JAG1 低表达者的 80.4 个月 ( $P=0.039$ )。研究说明 JAG1 是乳腺癌患者预后的潜在生物标志物之一。

### 3.2 JAG1 表达与乳腺癌的侵袭性进展相关

曹玉文等<sup>[6]</sup>发现, JAG1 mRNA 表达与乳腺癌 TNM 分期呈正相关, 并且 JAG1 蛋白表达与淋巴结状态、TNM 分期、组织学分级亦显著性相关。Reedijk 等<sup>[18]</sup>发现 JAG1 表达升高与肿瘤大小、分化程度、雌激素和孕激素受体阴性率呈正相关, 并降低了无瘤生存率。李怡晓等<sup>[11]</sup>也发现, JAG1 基因高表达与临床高分期、高分级呈显著性相关, 说明 JAG1 蛋白高表达促进了乳腺癌的进展。Bednarz-Knoll 等<sup>[19]</sup>采用免疫组织化学技术检测 228 例肿瘤组织中 JAG1 的表达, 并与临床病理参数和预后进行比较后发现, JAG1 表达与更高的肿瘤分级、血管侵袭、预后较差的乳腺癌分子分型 (Her-2 阳性)、Ki-67 高表达相关, 在淋巴结阴性乳腺癌中, JAG1 表达与无病生存期 (disease-free survival, DFS) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 呈负相关, 是淋巴结阴性患者 DFS 的唯一独立预测因子。Shimizu 等<sup>[20]</sup>研究发现, 在多个乳腺癌基因表达数据中 JAG1 与尿激酶型纤溶酶激活剂 mRNA 表达相关, 尿激酶型纤溶酶原激活剂在的纤溶酶原激活物系统已被证实是乳腺癌复发、高转移风险和死亡的标志物<sup>[21]</sup>, JAG1 诱导的 Notch 激活通过上调纤溶酶原激活系统导致乳腺癌进展。

### 3.3 JAG1 与乳腺癌的转移

恶性肿瘤的转移是一个多步骤的、涉及大量的基因和分子的生物过程。已经有研究报道了 Notch 信号转导途径可能促进乳腺癌的形成和进展。JAG1 是 Notch 信号通路重要的配体之一, JAG1 介导的 Notch 信号通路具有诱导上皮向间质转化的作用<sup>[22]</sup>, 而上皮向间质转化被认为是癌症侵袭和转移的重要因素<sup>[23]</sup>。方志远等<sup>[24]</sup>用免疫组织化学方法对 154 例患者进行检测时发现, JAG1 表达量在转移肿瘤中比非转移肿瘤和良性肿瘤要高很多, 而且 JAG1 的高表达在非转移肿瘤的一部分人群中与乳腺癌的复发也有着紧密联系。Zohny 等<sup>[25]</sup>用逆转录聚合酶链式反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 和酶联免疫吸附剂测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 分别检测 DLL4 和 JAG1 mRNA 和蛋白在乳腺细胞裂解产物中的表达, 发现

DLL4 和 JAG1 mRNA 和蛋白在乳腺癌患者中的表达明显高于良性乳腺疾病患者, 在转移性乳腺癌中的表达明显高于非转移性乳腺癌。在转移性和局限性乳腺癌患者中, DLL4 和 JAG1 在 mRNA 和蛋白水平上也均呈显著性正相关。DLL4 和 JAG1 mRNA 和蛋白的高表达与肿瘤分期有关, 且 JAG1 mRNA 和蛋白的表达上调与低分化肿瘤有关。研究结果表明, JAG1 过表达可以预测乳腺癌患者远处转移的发生。

JAG1 与乳腺癌的脑转移有关。Xing 等<sup>[26]</sup>发现, 脑内转移的乳腺肿瘤细胞高度表达白细胞介素-1 $\beta$ , 然后激活周围的星形胶质细胞。这种激活增强了 JAG1 在星形胶质细胞中的表达, 并且重新激活的星形胶质细胞与肿瘤干细胞的直接相互作用刺激了肿瘤干细胞中的 Notch 信号。肿瘤干细胞中激活的 Notch 信号上调了 HES5 表达, 进而促进了肿瘤干细胞的自我更新, 从而促进了乳腺癌脑转移的形成。

JAG1 与乳腺癌的骨转移有关。大多数转移性乳腺癌都会发生骨转移, 同时伴有病理性骨折、严重疼痛、神经压迫和高钙血症等。Sethi 等<sup>[27]</sup>发现, 肿瘤来源的 JAG1 可以激活骨微环境基质细胞中的 Notch 通路来促进骨转移, 并介导破骨细胞的成熟和激活加剧溶骨性损害, 以及刺激成骨细胞分泌促进肿瘤生长因子白细胞介素 6 的表达增加, 说明 JAG1 mRNA 表达水平的提高与骨转移风险的增加有关。总之, 现有的研究揭示了 Notch 配体在大多数乳腺癌患者中的致癌作用, 也提示了 JAG1 mRNA 和蛋白的高表达是诊断转移性乳腺癌的重要因素。

## 4 JAG1 与乳腺癌的治疗

Notch 信号通路的活性在决定细胞命运过程中发挥着重要作用。通常来说, Notch 信号通路功能异常可引起未分化细胞向肿瘤细胞分化, 而且其在调控细胞生长和肿瘤形成过程中高度保守。因此, 针对 Notch 信号通路治疗乳腺癌未来可能成为治疗的新方向。多种抑制剂可阻断 Notch 信号通路的不同位点。其中  $\gamma$ -分泌酶抑制剂是阻断 Notch 信号通路转导的最佳因子, 这是一类在 Notch 受体激活过程中抑制蛋白水解最后一步的化合物, 且能改善乳腺癌患者预后, 但由于能够抑制受体-配体组合介导的 Notch 信号传递, 因此其严重的毒副作用限制了其

临床应用。

以 Notch 配体 JAG1 为靶点亦可抑制乳腺癌的进展与转移,并且未检测到明显的不良反应。例如,在小鼠研究中,同样作为 Notch 信号通路配体之一, DLL4 功能障碍表现为单倍性功能不全<sup>[28]</sup>,而 JAG1 功能障碍则没有<sup>[29]</sup>。因此,与其他 Notch 配体相比,靶向 JAG1 可能提供一个更大的治疗窗口,在此窗口可以降低 Notch 活性,而不会造成严重的不良反应。

细胞周期是多因子参与的高度精确和有组织的时序调控过程。研究表明,乳腺癌中 Notch 激活的致癌潜能部分是通过放松细胞周期调控来介导的。在 MDA-MB-231 细胞中,细胞周期蛋白 D1 是 JAG1 激活的 Notch 信号的直接靶点,对细胞周期的 G<sub>1</sub> 期起着至关重要的作用,并且在乳腺癌中起着重要的致病作用。研究证明,敲除 JAG1 基因可以通过延迟 G<sub>1</sub> 到 S 的转变来抑制细胞增殖,使得 JAG1 成为乳腺癌靶向治疗的潜在靶点之一<sup>[13,30]</sup>。

JAG1 配体激活的 Notch 通路为靶点和内分泌治疗相结合也值得研究。Simoes 等<sup>[31]</sup>报道了短期使用抗雌激素药物他莫昔芬或氟维司群在患者来源的样本和异种移植瘤中能降低细胞增殖,但又通过激活 JAG1-NOTCH4 受体信号通路,增加了乳腺癌干细胞的活性。研究表明,内分泌治疗并不针对肿瘤干细胞,这可能解释了激素治疗后残留的耐药细胞是如何导致雌激素受体阳性肿瘤复发的。因此,内分泌疗法与 Notch 途径抑制剂联合使用可以阻止内分泌疗法诱导的乳腺癌干细胞富集,从而不仅抑制了乳腺癌细胞的增殖,同时避免了内分泌治疗耐药性的发生,是乳腺癌患者靶向治疗强有力的靶点之一。另外,研究发现细胞膜 JAG1 高表达可用于预测抗 Her-2 治疗的反应或检测治疗后 Notch 敏感的肿瘤干细胞,而且顺序阻断 Her-2 后阻断 JAG1 或 Notch 可能比同时阻断能够更有效地防止耐药和肿瘤进展,这可能是防止耐药性和实现肿瘤消退的一种策略<sup>[32]</sup>。

JAG1 是乳腺癌脑转移治疗的潜在靶点之一。研究表明,脑转移型乳腺癌细胞可以使星形胶质细胞 JAG1 表达显著性上调,进而激活乳腺癌干细胞的 Notch 信号通路,加强了乳腺癌干细胞的自我更新,导致了乳腺癌脑转移的形成。JAG1 介导的 Notch 通路在乳腺癌脑转移中发挥重要作用,因此,JAG1 为乳腺癌脑转移治疗打开了机会之窗,为乳腺癌脑转

移患者提供了希望<sup>[26]</sup>。

抑制 JAG1 的表达可以阻止或减少乳腺癌的骨转移。郑撼球等<sup>[33]</sup>报道了一种高效的全人源性抗 JAG1 单克隆抗体(克隆 15D11)的研制,结果发现 15D11 能够阻断 JAG1 与 Notch 受体结合,抑制 Notch 信号通路,从而抑制乳腺癌的发生发展,延缓骨转移的进展。在小鼠模型中,化疗能够诱导成骨细胞表达 JAG1,为肿瘤细胞提供生存空间,并促进化疗的耐药性形成。15D11 不仅能抑制乳腺癌骨转移的进程,还能增加化疗对骨转移灶的敏感性。这些研究发现使得 15D11 成为预防或治疗乳腺癌骨转移的潜在治疗药物。

## 5 结语与展望

乳腺癌在手术、化疗、靶向和内分泌治疗后复发的倾向是决定临床结局最重要的因素。乳腺癌干细胞在乳腺癌的发生和发展中发挥重要作用,可通过增强膜转运、调控 DNA 修复及活性氧清除系统、解除细胞毒性药物的毒性、促进肿瘤细胞转移并导致治疗耐受<sup>[34]</sup>。Notch 信号通路在乳腺癌干细胞形成中发挥关键作用。研究表明,Notch 信号通路可参与正常干细胞的自我更新和分化过程,并促进乳腺癌干细胞表型的形成。作为 Notch 的主要配体之一,JAG1 是被证明参与最广泛的配体,也是肿瘤进展的重要驱动因素,包括骨、脑转移等。例如,短期使用抗雌激素药物可以通过激活 JAG1-NOTCH4 受体信号通路,从而增加乳腺癌干细胞的活性。在 Her-2 阳性的乳腺癌中,抗 JAG1 治疗可以通过减弱 JAG1 介导的 Notch 活性来逆转对曲妥珠单抗的耐药性<sup>[35]</sup>。JAG1 参与肿瘤血管形成。JAG1 在肿瘤进展和生存中的作用表明,单独针对这一靶点或与其他手段(化疗、内分泌、抗血管生成等)联合是一种很有前途的治疗策略,未来值得我们进一步的研究。

## 参考文献:

- [1] Gurusarsha KG, Kankel MW, Artavanis-Tsakonas S. The Notch signalling system: recent insights into the complexity of a conserved pathway[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(9): 654-666.
- [2] Gama-Norton L, Ferrando E, Ruiz-Herguido C, et al. Cor-

- rigendum:Notch signal strength controls cell fate in the haemogenic endothelium[J]. *Nat Commun*,2016,7:10978.
- [3] Grochowski CM,Loomes KM,Spinner NB. Jagged1 (JAG1): structure, expression, and disease associations[J]. *Gene*,2016,576(1):381-384.
- [4] Bray SJ. Notch signalling:a simple pathway becomes complex[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2006,7(9):678-689.
- [5] Chillakuri CR,Sheppard D,Lea SM,et al. Notch receptor-ligand binding and activation:insights from molecular studies[J]. *Semin Cell Dev Biol*,2012,23(4):421-428.
- [6] 曹玉文,杜小明,李文琴,等. Jagged-1 基因在乳腺癌和正常乳腺组织中的表达及临床意义[J]. *中国妇幼保健*,2014,29(34):5661-5663.
- Cao YW,Du XM,Li WQ,et al. Expressions and significance of Jagged-1 in breast cancer and normal breast tissue[J]. *Maternal & Child Health Care of China*,2014,29(34):5661-5663.
- [7] 花本林,付欣鸽,尹亮,等. Notch1 和 JAG1 在乳腺癌和癌旁组织的表达比较[J]. *临床与实验病理学杂志*,2009,25(2):127-131.
- Hua BL,Fu XG,Yin L,et al. Comparison of Notch1 and JAG1 expression in human breast carcinoma and adjacent tissues[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*,2009,25(2):127-131.
- [8] 董学斌,纪春岩,马道新,等. Notch 信号在人类乳腺癌中的作用[J]. *中华肿瘤杂志*,2007,29(6):425-428.
- Dong XB, Ji CY, Ma DX, et al. Notch signaling in human breast cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology*,2007,29(6):425-428.
- [9] 王琳,沈佳丽,熊世双,等. JAG1 和 Notch3 在乳腺癌组织中的表达及预后价值[J]. *临床肿瘤学杂志*,2020,25(1):13-19.
- Wang L, Shen JL, Xiong SS, et al. Expression of JAG1 and Notch3 in breast cancer tissues and their prognostic value [J]. *Chinese Clinical Oncology*,2020,25(1):13-19.
- [10] Xue S, He L, Zhang X, et al. Expression of Jagged1/Notch3 signaling pathway and their relationship with the tumor angiogenesis in TNBC[J]. *Arch Med Res*,2017,48(2):169-179.
- [11] 李怡晓,李锋,张娜,等. Jagged1 基因甲基化与乳腺癌发生发展相关性探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2015,22(11):846-850.
- Li YX, Li F, Zhang N, et al. Significance of Jagged1 methylation status in breast carcinogenesis[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*,2015,22(11):846-850.
- [12] 李秀芹,韩玉贞,曾令瑞,等. 乳腺癌组织 Notch1 和 JAG1 蛋白表达的分子分型相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2017,24(5):297-301.
- Li XQ, Han YZ, Zeng LR, et al. Expression and significance of Notch1 and JAG1 proteins in different subtypes of breast cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*,2017,24(5):297-301.
- [13] 袁磊,李伯和,时冉冉,等. 沉默 JAG1 基因对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国病理生理学杂志*,2014,30(2):262-267.
- Yuan L, Li BH, Shi RR, et al. Effects of JAG1 gene silencing on proliferation and apoptosis of human breast cancer MDA-MB-231 cells[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*,2014,30(2):262-267.
- [14] Reedijk M, Odorcic S, Chang L, et al. High-level Coexpression of JAG1 and NOTCH1 is observed in human breast cancer and is associated with poor overall survival[J]. *Cancer Res*,2005,65(18):8530-8537.
- [15] Yao K, Rizzo P, Katharine Rizzo, et al. Notch-1 and Notch-4 receptors as prognostic markers in breast cancer [J]. *Int J Surg Pathol*,2011,19(5):607-613.
- [16] Izrailit J, Berman HK, Datti A, et al. High throughput kinase inhibitor screens reveal TRB3 and MAPK-ERK/TGFβ pathways as fundamental Notch regulators in breast cancer[J]. *Proc Natl Aca Sci USA*,2013,110(5):1714-1719.
- [17] Dickson BC, Mulligan AM, Zhang H, et al. High-level JAG1 mRNA and protein predict poor outcome in breast cancer[J]. *Mod Pathol*,2007,20(6):685-693.
- [18] Reedijk M, Pinnaduwa D, Dickson BC, et al. JAG1 expression is associated with a basal phenotype and recurrence in lymph node-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2008,111(3):439-448.
- [19] Bednarz-knoll N, Efstathion A, Gothzhein F, et al. Potential involvement of Jagged1 in metastatic progression of human breast carcinomas[J]. *Clin Chem*,2016,62(2):378-386.
- [20] Shimizu M, Cohen B, Goldvasser P, et al. Plasminogen activator uPA is a direct transcriptional target of the JAG1-Notch receptor signaling pathway in breast cancer[J]. *Cancer Res*,2011,71(1):277-286.
- [21] Annecke K, Schmitt M, Euler U, et al. uPA and PAI-1 in breast cancer:review of their clinical utility and current validation in the prospective NNBC-3 trial[J]. *Adv Clin Chem*,2008,45:31-45.
- [22] Tveitarås MK. Reigstad I, Leiss L, et al. Single factors alone can induce mesenchymal-like morphology, but not promote full EMT in breast cancer cell lines with different

- hormone statuses[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(1): 257–265.
- [23] Shao S, Zhao X, Zhang X, et al. Notch1 signaling regulates the epithelial-mesenchymal transition and invasion of breast cancer in a Slug-dependent manner[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 28.
- [24] 方志远, 邢飞跃. Jagged 1 促进肿瘤发生[J]. *生物学杂志*, 2008, 25(6): 1–5.
- Fang ZY, Xing FY. Jagged 1 promotes tumorigenesis[J]. *Journal of Biology*, 2008, 25(6): 1–5.
- [25] Zohny SF, Zamzami MA, Al-Malki AL, et al. Highly expressed DLL4 and JAG1; their role in incidence of breast cancer metastasis[J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(2): 145–152.
- [26] Xing F, Kobayashi A, Okuda H, et al. Reactive astrocytes promote the metastatic growth of breast cancer stem-like cells by activating Notch signalling in brain[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(3): 384–396.
- [27] Sethi N, Dai X, Winter CG, et al. Tumor-derived JAGGED1 promotes osteolytic bone metastasis of breast cancer by engaging notch signaling in bone cells[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2): 192–205.
- [28] Krebs LT, Shutter JR, Tanigaki K, et al. Haploinsufficient lethality and formation of arteriovenous malformations in Notch pathway mutants[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(20): 2469–2473.
- [29] Xue Y, Gao X, Lindsell CE, et al. Embryonic lethality and vascular defects in mice lacking the Notch ligand Jagged 1[J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(5): 723–730.
- [30] Cohen B, Shimizu M, Izrailit J, et al. CyclinD1 is a direct target of JAG1-mediated Notch signaling in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(1): 113–124.
- [31] Simões BM, O'Brien CS, Eyre R, et al. Anti-estrogen resistance in human breast tumors is driven by JAG1-NOTCH4-dependent cancer stem cell activity[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(12): 1968–1977.
- [32] Shah D, Wyatt D, Baker AT, et al. Inhibition of HER2 enriches for Jagged1-dependent breast cancer stem cells; role for membrane jagged1[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(18): 4566–4578.
- [33] Zheng H, Bae Y, Kasimir-Bauer S, et al. Therapeutic antibody targeting tumor- and osteoblastic niche-derived Jagged1 sensitizes bone metastasis to chemotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(6): 731–747.
- [34] Alejeh F, Smart CE, Morrison BJ, et al. Breast cancer stem cells: treatment resistance and therapeutic opportunities [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(5): 650–658.
- [35] Pandya K, Wyatt D, Gallagher B, et al. PKC $\alpha$  attenuates Jagged-1-mediated notch signaling in ErbB-2-positive breast cancer to reverse trastuzumab resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 22(1): 175–186.