Aurora 蛋白激酶抑制剂研究综述

陈俊涛 张建超 李红昌

（中国科学院深圳先进技术研究院 生物医药与技术研究所 深圳 518055）

摘 要 Aurora 蛋白激酶是一类在细胞增殖过程起重要作用的丝/苏氨酸蛋白激酶，在人体中有 Aurora A、Aurora B 和 Aurora C 三个家族成员。Aurora 蛋白激酶参与细胞有丝分裂过程，其异常表达会损害有丝分裂进程，并引起遗传不稳定性，最终导致细胞癌变。目前研究发现 Aurora 蛋白激酶在多种肿瘤细胞中高表达，并参与了这些肿瘤的发生发展。鉴于以上研究，以 Aurora 激酶为靶点的抗肿瘤药物研发为癌症治疗提供了新的策略。目前，已经有相当多的 Aurora 激酶抑制剂被开发出来，其中部分抑制剂展现出了显著的抑瘤效果，且已进入临床试验阶段。

关键词 Aurora 蛋白激酶；有丝分裂；抑制剂；肿瘤

中图分类号 Q 814 **文献标志码** A

Aurora Protein Kinase Inhibitors as Anticancer Agents

CHEN Juntao ZHANG Jianchao LI Hongchang

(*Institute of Biomedicine and Biotechnology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen* 518055, *China*)

Abstract Aurora kinase is a family of serine/threonine protein kinases and plays essential roles in cell proliferation. The human Aurora kinase family has three members: Aurora A, Aurora B and Aurora C. Aurora family kinase has critical roles in mitotic progression. Aberrant expression of Aurora kinase causes abnormal mitotic progression and thereby leads to genetic instability and carcinogenesis. Aurora kinase is frequently over-expressed in many types of human tumors and contributes to the tumors development. Thus, development of inhibitors targeting Aurora family kinase provides new strategies for cancer treatment. To date, a considerable number of Aurora family kinase inhibitors have been developed, among which, great antitumor effects were shown in some inhibitors and progressed into clinical studies.

Keywords Aurora kinase; mitosis; inhibitor; cancer

1 引 言

细胞周期调节失控导致的细胞异常增殖是肿瘤细胞的重要生物学特点，几乎所有的肿瘤都显示有细胞周期异常调控特征，因此通过阻断肿瘤细胞周期进而抑制肿瘤增殖成为治疗肿瘤的有效策略。目前临床所用的放射疗法和部分化学药物

收稿日期：2016-09-23 **修回日期**：2016-12-20

作者简介：陈俊涛，研究助理，研究方向为分子肿瘤学；张建超，助理研究员，研究方向为癌症生物学；李红昌（通讯作者），研究员，研究方向为细胞增殖调控，E-mail：hc.li@siat.ac.cn。

疗法都是通过阻断细胞周期正常进行并激活细胞凋亡来实现的。但由于这些疗法不具有肿瘤特异性，因此在杀死肿瘤细胞的同时也会对正常细胞造成非常大的伤害。选择保护正常组织并诱导肿瘤细胞周期停滞的新药和有效的治疗方案将是今后肿瘤治疗的新方向。

目前的细胞周期靶向研究集中于细胞分裂 M 期。已经临床使用的紫杉醇就是通过靶向细胞分裂 M 期的纺锤体微管实现抗肿瘤作用的。除此之外，另一大类 M 期靶点是 M 期特异的细胞周期激酶，包括细胞周期蛋白依赖性激酶（CDKs），Polo 样家族激酶 Plk1、Plk2、Plk3、Plk4，及 Aurora 蛋白家族激酶 Aurora A、Aurora B、Aurora C。这些激酶是 M 期正常进行所必须的，而且大量证据表明这些激酶在肿瘤中异常活跃，因此可以作为肿瘤治疗的理想靶点。在这些细胞周期相关激酶中，Aurora 蛋白家族激酶被认为是理想的针对细胞周期的药物靶点。

2 Aurora 蛋白激酶家族

Aurora 蛋白激酶家族是一类在细胞增殖起重要作用的丝氨酸/苏氨酸激酶，它们能帮助分裂期的细胞把遗传物质均匀地分配给子细胞。Aurora 蛋白激酶参与细胞有丝分裂的很多过程，包括细胞周期 G2/M 转换、有丝分裂纺锤体的装配、染色单体分离和胞质分裂等过程[1-4]。到目前为止，在哺乳动物细胞中发现的 Aurora 蛋白激酶家族成员有 Aurora A、Aurora B 和 Aurora C 三种激酶。哺乳动物的这些激酶在进化上非常保守，都有长度为 39～129 个氨基酸残基的 N 端结构域、位于中间的蛋白激酶结构域和较短的长度为 15～20 个氨基酸残基的 C 端结构域。N 端结构域序列保守性不高，主要是用于各个激酶与其特异底物蛋白的相互结合[5]。Aurora 蛋白激酶的异常表达会破坏有丝分裂进程，引起遗传不稳定性，进而可能导致细胞癌变[5]。Aurora 蛋白激酶在很多种不同类型的肿瘤细胞中高表达，包括乳腺癌[6]、结肠癌[7]、胰腺癌[8]、卵巢癌[9]、胃癌[10]、甲状腺癌[11]和头颈部肿瘤[12]。

2.1 Aurora A

哺乳动物的 Aurora A 蛋白包含 403 个氨基酸残基，分子量为 46 kDa，是乳腺癌扩增激酶基因的产物之一。人的 Aurora A 基因坐落于 20 号染色体 q13 区域，这个区域在乳腺癌扩增很频繁，在许多类型肿瘤中也是高表达。Aurora 蛋白激酶都是核蛋白，但在核的定位不同。其中，Aurora A 从中心体复制开始到有丝分裂结束一直都在中心体上[13,14]。Aurora A 是一种在有丝分裂中十分重要的中心体激酶，在细胞周期 G1/S 期，Aurora A 的表达水平非常低；而到了 G2 期，Aurora A 的表达水平和激酶活性迅速升高，在有丝分裂早期达到高峰[7,15,16]。Aurora A 在细胞进入有丝分裂、核膜破裂、两极纺锤体的精确组装、有丝分裂前期染色体排列和胞质分裂完成等方面发挥重要作用[17,18]。Aurora A 的异常表达会导致细胞中心体扩增、基因组的非整倍性和染色体不稳定性[15,19,20]。由于 Aurora A 在很多类型肿瘤中异常高表达，所以 Aurora A 是治疗有关肿瘤的潜在靶点。

2.2 Aurora B

人的 Aurora B 基因坐落于 17 号染色体 p13 区域。Aurora B 是染色体伴随蛋白，从有丝分裂前期到中期，定位于中心体，而在随后的有丝分裂后期，定位于纺锤体中央区微管，在最后的胞质分离中，定位于胞质分离中间体[13,14]。与 Aurora A 类似，Aurora B 的表达也是在 G2/M 期达到最高峰。Aurora B 和生存素（Survivin）、内着丝粒蛋白（Inner Centromere Protein）、细胞分裂周期蛋白 8（Borealin/CDCA8）等其他染色体伴随蛋白组成复合体发挥作用，而且生存素和内着丝粒蛋白是它的催化底物[21,22]。Aurora B 在染色体定向、调节动粒和微管连接以及胞质分离等

过程有着重要作用[23]。Aurora B 磷酸化组蛋白 H3(ser10)，有助于染色质凝聚和分离[24]。研究显示，Aurora B 在不同类型的肿瘤细胞中异常高表达，如 Katayama 等[25]报道了 Aurora B 的异常高表达和结肠癌的发生有显著相关性。另外，甲状腺癌也和 Aurora B 的过表达显著相关[26]。因此，Aurora B 也是治疗有关肿瘤的潜在靶点。

2.3　Aurora C

人的 Aurora C 基因坐落于 19 号染色体 q13 区域。Aurora C 最早是在小鼠的精子和卵细胞发现，且其在小鼠精子和卵细胞的表达量远高于体细胞[27]。人为敲除 Aurora C 的小鼠能够存活但却没有生殖能力[28]。Dieterich 等[29]发现在人类精细胞中抑制 Aurora C 的表达，会导致多倍体的精细胞，进而引起不育。Aurora C 也是一种染色体伴随蛋白，一般认为 Aurora C 和 Aurora B 有类似的核定位分布。从有丝分裂前期到中期，Aurora C 定位于中心体，随后在有丝分裂后期，定位于纺锤体中央区微管[30]。Aurora C 也是 Aurora B、生存素和内着丝粒蛋白等染色体伴随蛋白组成的复合体的成员，能对 Aurora B 的功能起到补充作用[31,32]，Slattery 等[33]研究表明在有 Aurora B 缺陷的 Hela 细胞中过表达 Aurora C 能使 Hela 细胞恢复正常有丝分裂。Zekri 等[34]发现 Aurora C 基因在乳腺癌中扩增频繁并且持续高表达。另外，在正常细胞中过表达 Aurora C 会导致细胞癌化成肿瘤细胞[35]，这说明 Aurora C 的异常表达和肿瘤形成有关，所以 Aurora C 也是肿瘤治疗的潜在靶点。

3　Aurora 蛋白激酶抑制剂

Aurora 蛋白激酶家族在很多类型肿瘤的发生发展过程起到重要作用，因而 Aurora 蛋白激酶抑制剂能起到杀伤癌细胞的作用。其中，抑制 Aurora A 激酶活性会导致细胞周期停滞在 G2/M 期，并导致不正常的有丝分裂纺锤体，最终引起细胞凋亡。而敲除掉细胞中的 Aurora B 则会使细胞有丝分裂检查点功能消失并导致胞质分离缺陷，进而产生出现四倍体细胞[36]。与 Aurora A 和 Aurora B 相比，Aurora C 和相关肿瘤发生发展的机制仍然不明确，只有很少抑制剂在研究中。到目前为止，几乎所有的 Aurora 蛋白激酶抑制剂都是三磷酸腺苷(Adenosine Triphosphate，ATP)竞争性的小分子抑制剂。大多数的激酶结构都含有一个结构和序列高度保守的催化区，Aurora 蛋白激酶的催化区和调节区相连接的区域为连接区。ATP 结构中的嘌呤环可结合于 Aurora 蛋白激酶结构的活性口袋，并与连接区的氨基酸残基形成氢键。Aurora 蛋白激酶抑制剂可与上述的 ATP 和 Aurora 蛋白激酶结合位点竞争性结合，属于 ATP 竞争性抑制剂[37]。目前选择性 Aurora 蛋白激酶抑制剂设计与大多数激酶的 ATP 竞争性抑制剂的设计一样，都是基于激酶结构中的活性口袋关键位点氨基酸残基的差异和激酶的活性构象与非活性构象差异。

3.1　ZM447439

ZM447439 是第一个被发现的 Aurora 蛋白激酶抑制剂，是一种选择性的 ATP 竞争性抑制剂，在半抑制浓度(Half-Inhibitory Concentration，IC50)为 110 nmol/L 水平上抑制 Aurora A，在 IC50 为 130 nmol/L 水平上抑制 Aurora B，而对于其他有丝分裂激酶 CDK1(周期蛋白依赖性激酶 1)和 PLK1(Polo 样激酶 1)的 IC50 都超过 10 μmol/L[38]。虽然 ZM447439 在体外实验能抑制 Aurora A 和 Aurora B，但体内实验更多的是抑制 Aurora B。ZM447439 抑制组蛋白 H3(ser10)的磷酸化，而不影响细胞进入有丝分裂的时机[38,39]。正常情况下抑制 Aurora A 会导致中心体分离缺陷和纺锤体异常，而 ZM447439 处理的细胞能形成正常的纺锤体[40]。这些情况说明，在体内 Aurora B 更容易受到 ZM447439 的抑制。ZM447439 能抑制肿瘤的克隆形成，促进细胞凋

亡和 p53 依赖的细胞多倍体化[38]。ZM447439 对 PALL-1、PALL-2、HL-60、NB4 和 MV4-11 等人类白血病细胞系的生长抑制尤其明显，而且不影响正常的骨髓干细胞增殖[41]。

3.2 VX-680/MK-0457

VX-680 是另一个被报道的 ATP 结合位点抑制剂[42]。在体外，VX-680 对 Aurora A、Aurora B 和 Aurora C 三种激酶都有抑制作用，抑制常数分别为 0.6 nmol/L、18 nmol/L 和 4.6 nmol/L[42]。在体外，VX-680 对 Aurora 蛋白激酶的抑制作用要比其他 55 种激酶强 100 倍以上，具有很好的特异性。VX-680 抑制组蛋白 H3(ser10)的磷酸化并且出现四倍体细胞的积累，表现出对 Aurora B 的抑制表型。白血病、淋巴癌和结肠癌细胞系更容易受到 VX-680 抑制，表现为细胞周期停滞并引发细胞凋亡[42]。对于不进行细胞分裂的细胞，VX-680 的影响非常小，这是因为不进行细胞分裂的细胞中 Aurora 蛋白激酶表达水平很低。在体内移植瘤模型中，VX-680 能有效抑制急性髓细胞白血病、结肠癌和胰腺癌的发展[42]。VX-680 还被报道对 BCR/ABL 耐药性慢性粒细胞白血病(Chronic Myelogenous Leukemia)具有显著抑制作用[42-45]。不过由于 VX-680 处理导致的一种副作用即心电图 QT 间期延长，VX-680 治疗慢性粒细胞白血病的二期临床试验被迫停止了。随后 VX-680 被修饰成新的衍生物 MK-0457[46]，MK-0457 也是一种 ATP 结合位点抑制剂。Traynor 等[47]报道了 MK-0457 作用于实体瘤的一期临床试验，证明了 MK-0457 对于 Aurora B 有强烈的抑制作用，还对 FLT3(FMS 样酪氨酸激酶 3)和 ABL(Abelson 激酶)激酶有抑制作用。

3.3 Hesperadin

Hesperadin 是一种 ATP 竞争性小分子 Aurora B 抑制剂。类似于 ZM447439 和VX-680，Hesperadin 也能抑制组蛋白 H3(ser10)的磷酸化和染色体分离，并造成胞质分离缺陷，进而导致多倍体产生[48,49]。

3.4 PHA-680632

PHA-680632 是一种 Aurora 蛋白激酶的 ATP 竞争性小分子抑制剂，对 Aurora A、Aurora B 和 Aurora C 三种激酶都有抑制作用，其半抑制浓度分别为 27 nmol/L、135 nmol/L 和 120 nmol/L。而对 FLT3、LCK(淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶)、PLK1、VEGFR2(血管内皮细胞生长因子受体 2)和 VEGFR3(血管内皮细胞生长因子受体 3)的半抑制浓度要高 30～200 倍，对另外 22 激酶的半抑制浓度也大于 10 μmol/L[50]。在体外，PHA-680632 能够抑制多种肿瘤细胞系的增殖，促使肿瘤细胞形成多倍体[50]。在体内，PHA-680632 可以抑制肿瘤的生长并促进肿瘤细胞凋亡。以上过程中会伴随组氨酸 H3(ser10)和 BubR1 的磷酸化的降低[51]。Tao 等[52]报道 PHA-680632 和放疗联合应用对于抑制肿瘤细胞效果更强，尤其作用于 p53 缺失的细胞。

3.5 Compound 677

Compound 677 是一种 ATP 竞争性抑制剂。Compound 677 能选择性地抑制 Aurora A 和 Aurora B，其半抑制浓度分别为 67 nmol/L 和 9 nmol/L。经 Compound 677 处理的肿瘤细胞出现了多倍体性和胞质分离缺陷以及多核状态。研究表明以上抑制效果不依赖于 p53 基因缺失与否[53,54]。

3.6 AT9283

AT9283 是一种人工合成的 ATP 竞争性杂环小分子抑制剂，主要针对实体瘤和白血病。Kimura[55]报道在多种实体瘤和白血病细胞中，AT9283 能够抑制肿瘤细胞的生存和生长。AT9283 是 Aurora A 和 Aurora B 的高效抑制剂，半抑制浓度均为 3 nmol/L。此外，AT9283 也是 JAK2(Janus 酪氨酸激酶 2)、JAK3(Janus 酪氨酸激酶 3)和 ABL 激酶的高效抑制剂，半抑制浓度分别为 1.2 nmol/L、1.1 nmol/L 和 4 nmol/L[56]。经 AT9283 作用的肿瘤细胞出现明显的多倍体表

现型和增殖抑制[56]。AT9283 已经处于治疗实体瘤和白血病临床一期试验，大部分病人对其有良好的耐受性，伴随的副作用大多数是可处理的血液学病理反应[57]。

3.7 Barasertib

Barasertib 是一种 Aurora B 选择性 ATP 竞争性抑制剂，其半抑制浓度为 0.36 nmol/L。Barasertib 对 Aurora B 的选择性要比 Aurora A 高出至少 3 000 倍[58]。Barasertib 抑制 Aurora B 会导致肿瘤细胞不正常的细胞分裂、多倍体表型和凋亡。Schwartz 等[59]报道了 Barasertib 治疗恶性实体瘤的临床一期试验：其中一种给药方式为 48 小时持续给药，然后停药 12 天再重复一次给药，其最大耐受量为 150 mg；另外一种给药方式为第一天给药 2 小时，第二天再给药 2 小时，然后停药 12 天再重复一次以上流程给药，其最大耐受量为 220 mg。结果显示，绝大部分病人对该药有良好的耐受性，试验中只有 2 位病人会引起严重副作用。

3.8 MLN8054

MLN8054 是一种 ATP 竞争性小分子抑制剂，能高效选择性抑制 Aurora A，其半抑制浓度为 4 nmol/L，对 Aurora A 选择性是 Aurora B 的 40 倍以上，也是其他激酶的 100 倍以上[60]。在培养的多种肿瘤细胞里，MLN8054 可以选择性抑制 Aurora A，从而促使细胞周期停滞、畸形纺锤体形成和细胞凋亡等[60]。在体内，MNL8054 可通过诱导细胞停滞在 G2/M 期和细胞凋亡来抑制移植瘤的生长[61]。Macarulla 等[62]报道了 MLN8054 治疗进展性实体瘤的临床一期试验，临床一期试验的安全性、药物代谢动力学和药效学证明了 MLN8054 治疗晚期癌症病人的可行性。

3.9 MLN8237

MLN8237 是一种特异的 Aurora A 抑制剂，其半抑制浓度为 1.2 nmol/L，对 Aurora A 的抑制效率是 Aurora B 的 200 倍以上。并且，MLN8237 对其他 205 种激酶的抑制效果不显著[63]。MLN8237 能抑制 Aurora A 的磷酸化，但不能抑制 Aurora B 对组氨酸 H3(ser10)的磷酸化[63]。MLN8237 通过抑制 Aurora A 导致细胞停滞在 G2/M 期，并引起细胞凋亡，最终显著抑制骨髓瘤的增殖[64]。另外，MLN8237 还能增强 Cisplatin 诱导的食管腺癌细胞的凋亡[65]和畸胎瘤细胞对放疗的敏感度[66]。

3.10 JNJ-7706621

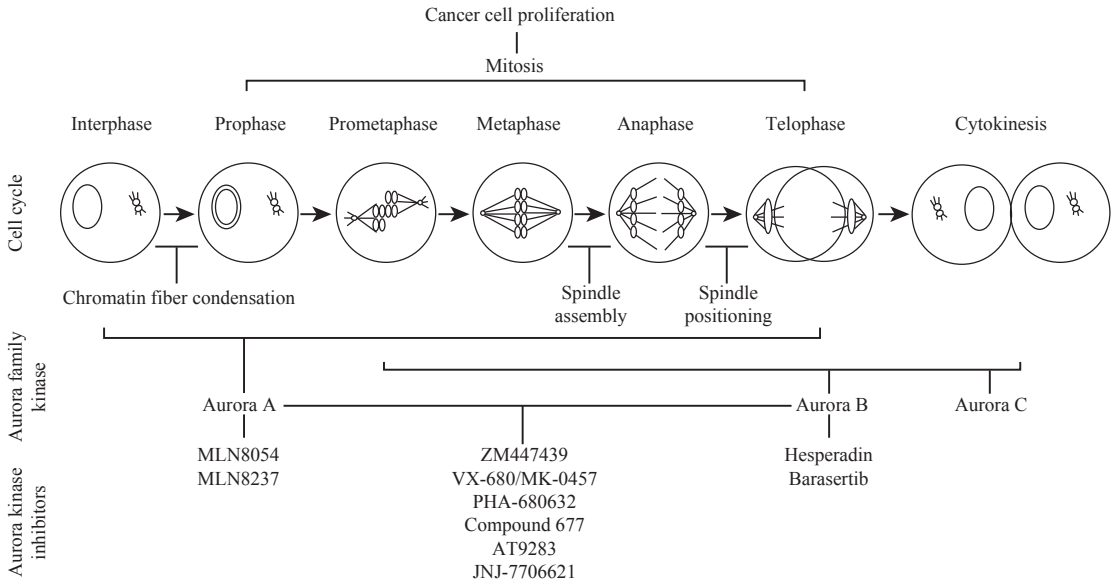
JNJ-7706621 是一种细胞周期抑制剂，能抑制 CDK(细胞周期蛋白依赖性激酶)和 Aurora 蛋白激酶。JNJ-7706621 在体外对 CDK1、CDK2、CDK3、CDK4 和 CDK6 的半抑制浓度分别为 0.009 μmol/L、0.004 μmol/L、0.058 μmol/L、0.253 μmol/L 和 0.175 μmol/L。JNJ-7706621 在体外对 Aurora A、Aurora B 的半抑制浓度分别为 0.011 μmol/L 和 0.015 μmol/L[67]。JNJ-7706621 能抑制肿瘤增殖和诱导细胞凋亡，而且不依赖于 p53 基因缺失与否[67]。

以上这些 Aurora 蛋白激酶抑制剂通过破坏肿瘤细胞的有丝分裂来抑制增殖和促进凋亡，如图 1 所示。Aurora 蛋白激酶参与细胞有丝分裂的各个过程，其异常表达会损害正常有丝分裂进程，促进肿瘤细胞的恶性增殖。Aurora 蛋白激酶抑制剂通过抑制一种或多种 Aurora 蛋白激酶来阻断细胞周期正常进行并激活细胞凋亡。

在这些抑制剂中，有些已经进入了临床试验阶段，有些还有待进一步改进。相信待 Aurora 蛋白激酶在正常细胞和肿瘤细胞中的有关机制被研究得更加明确后，新的抑制剂会陆续开发出来，并能应用于肿瘤的临床治疗。

4 Aurora 蛋白激酶抑制剂的问题和发展趋势

Aurora 蛋白激酶抑制剂的最初设想是用于治



Cancer cell proliferation：肿瘤细胞增殖；Mitosis：有丝分裂；Interphase：间期；Prophase：前期；Prometaphase：前中期；Metaphase：中期；Anaphase：后期；Telophase：末期；Cytokinesis：胞质分裂；Cell cycle：细胞周期；Chromatin fiber condensation：染色质纤维凝聚；Spindle assembly：纺锤体组装；Spindle positioning：纺锤体定位；Aurora family kinase：Aurora 激酶家族；Aurora kinase inhibitors：Aurora 激酶抑制剂

图 1 Aurora 蛋白激酶抑制剂阻断肿瘤细胞的有丝分裂

Fig. 1 Aurora protein kinase inhibitors block mitosis of tumor cells

疗卵巢癌、乳腺癌、肺癌和结肠癌等实体瘤。虽然有许多不同化学结构的 Aurora 蛋白激酶抑制剂被用于临床试验阶段，但对于这些实体瘤只有有限的治疗效果，这很大可能与实体瘤增殖相对缓慢有关，所以对于增殖相对快且同质性的实体瘤才有显著疗效。Aurora 蛋白激酶抑制剂发挥疗效需要几个细胞周期和有丝分裂的时间，在快速增殖的骨髓细胞抑制效果明显，但在患者停止药物治疗后，肿瘤可能会重新增殖。几乎所有 Aurora 蛋白激酶抑制剂都能对其他类型的激酶产生抑制作用，如上述的 MK-0457 还对 FLT3 和 ABL 激酶有抑制作用。特异性问题是制约 Aurora 蛋白激酶抑制剂应用的一大因素，而恶性肿瘤对小分子药物的耐药性也是一大问题。未来 Aurora 蛋白激酶抑制剂的发展趋势应该是联合其他药物和放疗手段对肿瘤进行治疗。抑制 Aurora 蛋白激酶能对其他药物和放疗的疗效起到促进作用，甚至能减少其他药物的用量。Aurora 蛋白激酶抑制剂能增强抗肿瘤药物 Cisplatin 在某些类型肿瘤的治疗作用。Lin 等[68]研究发现 MK-0457 联合多西他奇能显著抑制肿瘤的增殖。在一些卵巢肿瘤细胞中，抑制 Aurora 蛋白激酶来下调 NF-κB 的表达能提高这些肿瘤对阿霉素等抗肿瘤药物的敏感性[69]。还有上述 Tao 等[52]报道 PHA-680632 和放疗联合应用对于抑制肿瘤细胞效果更强，尤其作用于 p53 缺失的细胞。另外，Aurora 激酶下游激酶 Plk1 在细胞有丝分裂各个过程也发挥重要功能[70-72]，因此抑制 Aurora 激酶活性对其下游通路的影响也有待进一步研究。

5 结 论

目前，已经有相当多以 Aurora 蛋白激酶为靶点的抑制剂出现，但在应用这些抑制剂的时候，应该考虑到不同类型肿瘤里各种 Aurora 蛋白激酶的表达量不同。各种 Aurora 蛋白激酶抑制剂的特

异性不一，对于特异性不高的抑制剂，应该通过化学修饰或载体包裹等方式提高特异性，从而减少对正常组织细胞的损伤。因为 Aurora 蛋白激酶抑制剂针对的是细胞有丝分裂系统，长期使用有可能会使正常细胞癌变。通常地，癌细胞会对小分子药物产生耐受性，如何提高癌细胞对 Aurora 蛋白激酶抑制剂的敏感度也是未来研究重点。最后，以 Aurora 蛋白激酶为靶点的多种抑制剂的研究为处于不同发展阶段的各种类型癌症提供了药物上的可选择性。

参 考 文 献

[1] Andrews PD, Knatko E, Moore WJ, et al. Mitotic mechanics: the auroras come into view [J]. Current Opinion Cell Biology, 2003, 15(6): 672-683.

[2] Katayama H, Brinkley WR, Sen S. The Aurora kinases: role in cell transformation and tumorigenesis [J]. Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22(4): 451-464.

[3] Meraldi P, Honda R, Nigg EA. Aurora kinases link chromosome segregation and cell division to cancer susceptibility [J]. Current Opinion in Genetics and Development, 2004, 14(1): 29-36.

[4] Crane R, Gadea B, Littlepage L, et al. Aurora A, meiosis and mitosis [J]. Biology of the Cell, 2004, 96(3): 215-229.

[5] Bolanos-Garcia VM. Aurora kinases [J]. International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2005, 37(8): 1572-1577.

[6] Sen S, Zhou HY, White RA. A putative serine/threonine kinase encoding gene BTAK on chromosome 20q13 is amplified and overexpressed in human breast cancer cell lines [J]. Oncogene, 1997, 14(18): 2195-2200.

[7] Bischoff JR, Anderson L, Zhu YF, et al. A homologue of Drosophila aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers [J]. The EMBO Journal, 1998, 17(11): 3052-3065.

[8] Li D, Zhu J, Firozi PF, et al. Overexpression of oncogenic STK15/BTAK/Aurora A kinase in human pancreatic cancer [J]. Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2003, 9(3): 991-997.

[9] Gritsko TM, Coppola D, Paciga JE, et al. Activation and overexpression of centrosome kinase BTAK/Aurora-A in human ovarian cancer [J]. Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2003, 9(4): 1420-1426.

[10] Sakakura C, Hagiwara A, Yasuoka R, et al. Tumour-amplified kinase BTAK is amplified and overexpressed in gastric cancers with possible involvement in aneuploid formation [J]. British Journal of Cancer, 2001, 84(6): 824-831.

[11] Ulisse S, Baldini E, Toller M, et al. Transforming acidic coiled-coil 3 and Aurora-A interact in human thyrocytes and their expression is deregulated in thyroid cancer tissues [J]. Endocrine Related Cancer, 2007, 14(3): 827-837.

[12] Reiter R, Gais P, Jütting U, et al. Aurora kinase A messenger RNA overexpression is correlated with tumor progression and shortened survival in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2006, 12(17): 5136-5141.

[13] Andrews PD. Aurora kinases: shining lights on the therapeutic horizon? [J]. Oncogene, 2005, 24(32): 5005-5015.

[14] Carmena M, Earnshaw WC. The cellular geography of aurora kinases [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2003, 4(11): 842-854.

[15] Zhou H, Kuang J, Zhong L, et al. Tumour amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation [J]. Nature Genetics, 1998, 20(2): 189-193.

[16] Kimura M, Kotani S, Hattori T, et al. Cell cycle-dependent expression and spindle pole localization of a novel human protein kinase, Aik, related to Aurora of Drosophila and yeast Ipl1 [J]. The Journal of Biological Chemistry, 1997, 272(21): 13766-13771.

[17] Marumoto T, Honda S, Hara T, et al. Aurora-A kinase maintains the fidelity of early and late mitotic events in HeLa cells [J]. The Journal of Biologycal Chemistry, 2003, 278(51): 51786-51795.

[18] Portier N, Audhya A, Maddox PS, et al. A microtubule-independent role for centrosomes and aurora a in nuclear envelope breakdown [J]. Developmental Cell, 2007, 12(4): 515-529.

[19] Anand S, Penrhyn-Lowe S, Venkitaraman AR. AURORA-A amplification overrides the mitotic spindle assembly checkpoint, inducing resistance to Taxol [J]. Cancer Cells, 2003, 3(1): 51-62.

[20] Kufer TA, Silljé HHW, Körner R, et al. Human TPX2 is required for targeting Aurora-A kinase to the spindle [J]. The Journal of Cell Biology, 2002, 158(4): 617-623.

[21] Bolton MA, Lan WJ, Powers SE, et al. Aurora B kinase exists in a complex with survivin and INCENP and its kinase activity is stimulated by survivin binding and phosphorylation [J]. Molecular Biology of the Cell, 2002, 13(9): 3064-3077.

[22] Chen J, Jin S, Tahir SK, et al. Survivin enhances Aurora-B kinase activity and localizes Aurora-B in human cells [J]. The Journal of Biology Chemistry, 2003, 278(1): 486-490.

[23] Adams RR, Maiato H, Earnshaw WC, et al. Essential roles of Drosophila inner centromere protein (INCENP) and aurora B in histone H3 phosphorylation, metaphase chromosome alignment, kinetochore disjunction, and chromosome segregation [J]. Journal of Cell Biology, 2001, 153(4): 865-880.

[24] Goto H, Yasui Y, Nigg EA, et al. Aurora-B phosphorylates Histone H3 at serine28 with regard to the mitotic chromosome condensation [J]. Genes Cells, 2002, 7(1): 11-17.

[25] Katayama H, Ota T, Jisaki F, et al. Mitotic kinase expression and colorectal cancer progression [J]. Journal of the National Cancer Institute, 1999, 91(13): 1160-1162.

[26] Sorrentino R, Libertini S, Pallante PL, et al. Aurora B overexpression associates with the thyroid carcinoma undifferentiated phenotype and is required for thyroid carcinoma cell proliferation [J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2005, 90(2): 928-935.

[27] Tseng TC, Chen SH, Hsu YP, et al. Protein kinase profile of sperm and eggs: cloning and characterization of two novel testis-specific protein kinases (AIE1, AIE2) related to yeast and fly chromosome segregation regulators [J]. DNA and Cell Biology, 1998, 17(10): 823-833.

[28] Kimmins S, Crosio C, Kotaja N, et al. Differential functions of the Aurora-B and Aurora-C kinases in mammalian spermatogenesis [J]. Molecular Endocrinology, 2007, 21(3): 726-739.

[29] Dieterich K, Soto Rifo R, Faure AK, et al. Homozygous mutation of AURKC yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility [J]. Nature Genetics, 2007, 39(5): 661-665.

[30] Chen HL, Tang CJ, Chen CY, et al. Overexpression of an Aurora-C kinase-deficient mutant disrupts the Aurora-B/INCENP complex and induces polyploidy [J]. Journal of Biomedical Science, 2005, 12(2): 297-310.

[31] Sasai K, Katayama H, Stenoien DL, et al. Aurora-C kinase is a novel chromosomal passenger protein that can complement Aurora-B kinase function in mitotic cells [J]. Cell Motility and the Cytoskeleton, 2004, 59(4): 249-263.

[32] Li XY, Sakashita G, Matsuzaki H, et al. Direct association with inner centromere protein (INCENP) activates the novel chromosomal passenger protein, Aurora-C [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(45): 47201-47211.

[33] Slattery SD, Mancini MA, Brinkley BR, et al. Aurora-C kinase supports mitotic progression in the absence of Aurora-B [J]. Cell Cycle, 2009, 8(18): 2984-2994.

[34] Zekri A, Lesan V, Ghaffari SH, et al. Gene amplification and overexpression of Aurora-C in breast and prostate cancer cell lines [J]. Oncology Research Featuring Preclinical & Clinical Cancer Therapeutics, 2012, 20(5-6): 241-250.

[35] Khan J, Ezan F, Crémet JY, et al. Overexpression of active Aurora-C kinase results in cell transformation and tumour formation [J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26512.

[36] Kitzen JJEM, de Jonge MJA, Verweij J. Aurora kinase inhibitors [J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2010, 73(2): 99-110.

[37] Garuti L, Roberti M, Bottegoni G. Small molecule aurora kinases inhibitors [J]. Current Medicinal Chemistry, 2009, 16(16): 1949-1963.

[38] Ditchfield C, Johnson VL, Tighe A, et al. Aurora B couples chromosome alignment with anaphase by targeting BubR1, Mad2, and Cenp-E to kinetochores [J]. Journal of Cell Biology, 2003, 161(2): 267-280.

[39] Gadea BB, Ruderman JV. Aurora kinase inhibitor ZM447439 blocks chromosome-induced spindle assembly, the completion of chromosome condensation, and the establishment of the spindle integrity checkpoint in Xenopus egg extracts [J]. Molecular Biology of the Cell, 2005, 16(3): 1305-1318.

[40] Marumoto T, Honda S, Hara T, et al. Aurora-A kinase maintains the fidelity of early and late mitotic events in HeLa cells [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(51): 51786-51795.

[41] Ikezoe T, Yang J, Nishioka C, et al. A novel treatment strategy targeting Aurora kinases in acute myelogenous leukemia [J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2007, 6(6): 1851-1857.

[42] Harrington EA, Bebbington D, Moore J, et al. VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth in vivo [J]. Nature Medicine, 2004, 10(3): 262-267.

[43] Gora-Tybor J, Robak T. Targeted drugs in chronic myeloid leukemia [J]. Current Medicinal Chemistry, 2008, 15(29): 3036-3051.

[44] Young MA, Shah NP, Chao LH, et al. Structure of the kinase domain of an imatinib-resistant Abl mutant in complex with the Aurora kinase inhibitor VX-680 [J]. Cancer Research, 2006, 66(2): 1007-1014.

[45] Mancini M, Aluigi M, Leo E, et al. Histone H3 covalent modifications driving response of BCR-ABL1+ cells sensitive and resistant to imatinib to Aurora kinase inhibitor MK-0457 [J]. British Journal of Haematology, 2012, 156(2): 265-268.

[46] Tyler RK, Shpiro N, Marquez R, et al. VX-680 inhibits Aurora A and Aurora B kinase activity in human cells [J]. Cell Cycle, 2007, 6(22): 2846-2854.

[47] Traynor AM, Hewitt M, Liu G, et al. Phase I dose escalation study of MK-0457, a novel Aurora kinase inhibitor, in adult patients with advanced solid tumors [J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2011, 67(2): 305-314.

[48] Jetton N, Rothberg KG, Hubbard JG, et al. The cell cycle as a therapeutic target against Trypanosoma brucei: Hesperadin inhibits Aurora kinase-1 and blocks mitotic progression in bloodstream forms [J]. Molecular Microbiology, 2009, 72(2): 442-458.

[49] Hauf S, Cole RW, LaTerra S, et al. The small molecule Hesperadin reveals a role for Aurora B in correcting kinetochore-microtubule attachment and in maintaining the spindle assembly checkpoint [J]. Journal of Cell Biology, 2003, 161(2): 281-294.

[50] Soncini C, Carpinelli P, Gianellini L, et al. PHA-680632, a novel Aurora kinase inhibitor with potent antitumoral activity [J]. Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2006, 12(13): 4080-4089.

[51] Carpinelli P, Gianellini L, Soncini C, et al. Exploring the molecular mechanisms of a small molecule inhibitor of Aurora kinases [J]. American Association for Cancer Research, 2005, 65(9 Supplement): 663.

[52] Tao Y, Zhang P, Frascogna V, et al. Enhancement of radiation response by inhibition of Aurora-A kinase using siRNA or a selective Aurora kinase inhibitor PHA680632 in p53-deficient cancer cells [J]. British Journal of Cancer, 2007, 97(12): 1664-1672.

[53] Nair JS, Tse A, Cheema H, et al. A novel Aurora B kinase inhibitor is a potent anticancer agent which induces polyploidy and multinucleation with abnormal chromosomal segregation independent of the p53 status of the cell [J]. American Association for Cancer Research, 2005, 46(Supplement): 1685.

[54] Nair JS, Tse A, Keen N, et al. A novel Aurora B kinase inhibitor with potent anticancer activity either as a single agent or in combination with chemotherapy [J]. Journal of Clinical Oncology, 2004, 22(14_Supplement): 9568.

[55] Kimura S. AT-9283, a small-molecule multi-

targeted kinase inhibitor for the potential treatment of cancer [J]. Current Opinion in Investigational, 2010, 11(12): 1442-1449.

[56] Howard S, Berdini V, Boulstridge JA, et al. Fragment-based discovery of the pyrazol-4-yl urea (AT9283), a multitargeted kinase inhibitor with potent aurora kinase activity [J]. Journal of Medicinal of Chemistry, 2009, 52(2): 379-388.

[57] Moreno L, Marshall LV, Pearson AD, et al. A phase I trial of AT9283 (a selective inhibitor of aurora kinases) in children and adolescents with solid tumors: a cancer research UK study [J]. Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2015, 21(2): 267-273.

[58] Yang J, Ikezoe T, Nishioka C, et al. AZD1152, a novel and selective aurora B kinase inhibitor, induces growth arrest, apoptosis, and sensitization for tubulin depolymerizing agent or topoisomerase II inhibitor in human acute leukemia cells in vitro and in vivo [J]. Blood, 2007, 110(6): 2034-2040.

[59] Schwartz GK, Carvajal RD, Midgley R, et al. Phase I study of barasertib (AZD1152), a selective inhibitor of Aurora B kinase, in patients with advanced solid tumors [J]. Investigational New Drugs, 2013, 31(2): 370-380.

[60] Manfredi MG, Ecsedy JA, Meetze KA, et al. Antitumor activity of MLN8054, an orally active small-molecule inhibitor of Aurora A kinase [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(10): 4106-4111.

[61] Galvin KM, Huck J, Burenkova O, et al. Preclinical pharmacodynamic studies of Aurora A inhibition by MLN8054 [J]. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(18_Supplement): 13059.

[62] Macarulla T, Cervantes A, Elez E, et al. Phase I study of the selective Aurora A kinase inhibitor MLN8054 in patients with advanced solid tumors: safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics [J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2010, 9(10): 2844.

[63] Manfredi MG, Ecsedy JA, Chakravarty A, et al. Characterization of Alisertib (MLN8237), an investigational small-molecule inhibitor of Aurora A kinase using novel in vivo pharmacodynamic assays [J]. Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2011, 17(24): 7614-7624.

[64] Görgün G, Calabrese E, Hideshima T, et al. A novel Aurora-A kinase inhibitor MLN8237 induces cytotoxicity and cell-cycle arrest in multiple myeloma [J]. Blood, 2010, 115(25): 5202-5213.

[65] Sehdev V, Peng D, Soutto M, et al. The aurora kinase A inhibitor MLN8237 enhances cisplatin-induced cell death in esophageal adenocarcinoma cells [J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2012, 11(3): 763-774.

[66] Venkataraman S, Alimova I, Tello T, et al. Targeting Aurora kinase A enhances radiation sensitivity of atypical teratoid rhabdoid tumor cells [J]. Journal of Neuro-Oncology, 2012, 107(3): 517-526.

[67] Emanuel S, Rugg CA, Gruninger RH, et al. The in vitro and in vivo effects of JNJ-7706621: a dual inhibitor of cyclin-dependent kinases and aurora kinases [J]. Cancer Research, 2005, 65(19): 9038-9046.

[68] Lin YG, Immaneni A, Merritt WM, et al. Targeting aurora kinase with MK-0457 inhibits ovarian cancer growth [J]. Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2008, 14(17): 5437-5446.

[69] Sun C, Chan F, Briassouli P, et al. Aurora kinase inhibition downregulates NF-kappaB and sensitises tumour cells to chemotherapeutic agents [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007, 352(1): 220-225.

[70] Van Vugt MA, Medema RH. Getting in and out of mitosis with Polo-like kinase-1 [J]. Oncogene, 2005, 24(17): 2844-2859.

[71] Li HC, Liu XS, Yang XM, et al. Polo-like kinase 1 phosphorylation of p150Glued facilitates nuclear envelope breakdown during prophase [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(33): 14633-14638.

[72] Li HC, Liu XS, Yang XM, et al. Phosphorylation of CLIP-170 by Plk1 and CK2 promotes timely formation of kinetochore-microtubule attachments [J]. The EMBO Journal, 2010, 29(17): 2953-2965.