

INHIBITORY KINAZY AURORA A JAKO NOWE NARZĘDZIE WALKI Z NOWOTWOREM JAJNIKA

AURORA A KINASE INHIBITORS AS A NEW APPROACH OF OVARIAN CANCER TREATMENT

Barbara BUKOWSKA, Agnieszka MARCZAK

Katedra Termobiologii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska,
Uniwersytet Łódzki

Streszczenie: Rak jajnika jest jedną z głównych przyczyn zgonów spowodowanych przez nowotwory wśród kobiet. Pomimo gwałtownego rozwoju medycyny skuteczność jego leczenia jest wciąż niezadowalająca. Dlatego w ostatnich latach podjęto wiele prób znalezienia nowych metod terapeutycznych, które zwiększyłyby odsetek wyleczeń. Jedną z propozycji jest hamowanie aktywności enzymów z rodziny Aurora. Kinaza Aurora A (AURKA) to enzym należący do kinaz serynowo-treoninowych, kontrolujący funkcjonowanie centrosomów, formowanie wrzeciona podziałowego, segregację chromosomów oraz podziały komórkowe. Jej ekspresja jest podwyższona w wielu typach nowotworów, w tym także w nowotworze jajnika, co stanowi czynnik promujący rozwój choroby. W niniejszym artykule dokonano podsumowania aktualnego stanu wiedzy dotyczącego zastosowania inhibitorów kinazy Aurora A w walce z nowotworem jajnika.

Słowa kluczowe: nowotwór jajnika, kinaza Aurora A, chemioterapia

Summary: Ovarian cancer is one of the main cause of cancer-related death among women. The curability rates remain low despite rapid advances in medicine. Thus, in recent years there have been made many attempts to find new, effective therapeutic approaches. One of them is the inhibition of the activity of Aurora enzymes. Aurora A kinase (AURKA) is an enzyme belonging to the serine-threonine kinases. It is necessary for proper centrosomes maturation, mitotic spindle formation, chromosome segregation and cell division. AURKA is overexpressed in a wide range of human cancers, including ovarian cancer, promoting disease development. The inhibition of Aurora A activity is therefore considered as a new therapy tested for safety and efficacy in ovarian cancer treatment. In this article, we summarized the current state of knowledge regarding the use of Aurora A inhibitors in the fight against ovarian carcinoma.

Key words: ovarian cancer, Aurora A kinase, chemotherapy

WSTĘP

W większości przypadków nowotwór jajnika jest diagnozowany w zaawansowanych stadiach, kiedy doszło już do przerzutów. Pomimo tego, że znaczna część chorych dobrze odpowiada na pierwszy cykl chemioterapii opartej na pochodnych platyny bądź taksanach, w wielu przypadkach obserwuje się nawroty choroby oraz rozwój oporności wielolekowej. Z tego powodu nowotwór jajnika, mimo że występuje stosunkowo rzadko, charakteryzuje się najwyższą śmiertelnością spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych. W ostatnich latach podjęto wiele prób znalezienia alternatywnych metod terapii raka jajnika, charakteryzujących się wysoką skutecznością (zwłaszcza w przypadkach opornych na inne metody leczenia) i selektywnością względem komórek nowotworowych. Obiecującym podejściem terapeutycznym wydaje się hamowanie aktywności enzymów z rodziny Aurora.

Kinaza Aurora A (AURKA) należy do grupy kinaz serynowo-treoninowych. Doniesienia naukowe potwierdzają nadekspresję Aurory A w wielu typach nowotworów i sugerują, że kinaza ta może być onkogenem zaangażowanym w proces nowotworzenia. Z tego względu kinaza Aurora A zaczęła być postrzegana jako obiecujący cel terapii nowotworowej. W ostatnich latach odkryto wiele niskocząsteczkowych inhibitorów hamujących jej aktywność. Większość z nich jest w trakcie badań klinicznych. Poniższa praca stanowi podsumowanie dotychczasowych badań nad inhibitorami kinazy Aurora A i ich potencjalnym wykorzystaniem w leczeniu raka jajnika.

AURORA A (AURKA) – CHARAKTERYSTYKA

Rodzina enzymów Aurora (AKs) została odkryta w 1995 r. przez Davida Glovera podczas prowadzonych przez niego badań nad przyczynami powstawania uszkodzonego, jednobiegunowego wrzeciona podziałowego u *Drosophila melanogaster*. Okazało się, że odpowiedzialne za ten stan są mutacje w allelach genów kodujących Aurorę A [9]. U człowieka występują trzy homologii AKs: Aurora A, B i C, różniące się lokalizacją wewnątrzjądrową. Aktywność tych kinaz podlega ścisłej regulacji, a wszelkie nieprawidłowości w ich funkcjonowaniu mogą prowadzić do niestabilności genomu, aneuploidii, transformacji nowotworowej lub nawet śmierci komórki [10].

Kinaza Aurora A odpowiada za prawidłowy przebieg mitozy, kontroluje funkcjonowanie centrosomów, formowanie wrzeciona podziałowego, segregację chromosomów i cytokinezę. W późnej fazie G1 oraz w fazie S AURKA przemieszcza się w pobliże centrosomu i pozostaje tam do momentu rozpoczęcia telofazy. Tuż przed mitozą lokuje się w środkowej części wrzeciona podziałowego (ang. *spindle midzone*). Ekspresja Aurory A regulowana jest przez szereg czynników transkryp-

cyjnych, m.in. GABP (ang. *GA-Binding Protein*) czy E4TF1. Na ekspresję AURKA wpływają również kowalencyjne modyfikacje chromatyny, przede wszystkim acetylacja histonów regionu promotorowego genu kodującego AURKA. Aktywność Aurory A zależy też od stopnia ufosforylowania, kontrolowanego przez szereg białek. Niektóre z nich bezpośrednio fosforylują kinazę (ang. *Protein Kinase A*, PKA; ang. *Mitogen-Activated Protein Kinases*, MAPK), inne stymulują autofosforylację (HEF1, Ajuba, Bora). Za degradację Aurory A odpowiadają natomiast AURKIP1 (ang. *Aurora A Kinase Interacting Protein 1*), Chfr1 czy Cdh1 [10].

Najważniejszym zadaniem Aurory A jest sprawowanie kontroli nad prawidłowym dojrzewaniem centrosomów – organelli komórkowych odpowiadających za organizację mikrotubul i budowę wrzeciona podziałowego [1]. Kinaza ta reguluje ponadto prawidłową organizację chromosomów w prometafazie poprzez kontrolowanie oddziaływań między kinetochorem (miejscem w chromosomie odpowiadającym za przyłączenie go do włókna wrzeciona kariokinetycznego) a wrzecionem podziałowym [11]. AURKA odpowiada także za rekrutowanie γ -tubulin do centrosomów [21]. Pełni również funkcję aktywatora kompleksu CDK1/cyklina B, przez co warunkuje prawidłowe rozpoczęcie mitozy [17]. Kinaza Aurora A jest zatem kluczowa dla właściwego podziału komórkowego.

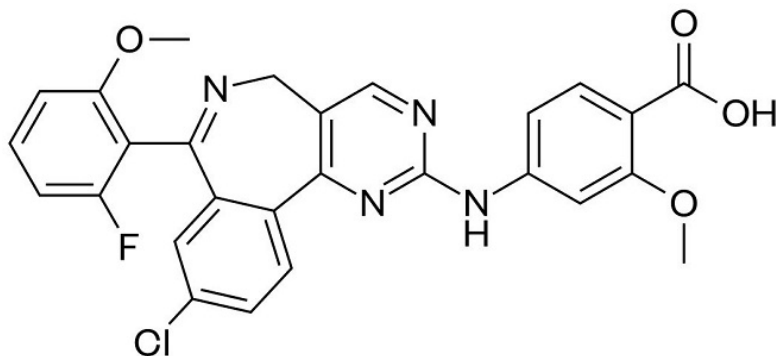
W wielu typach nowotworów litych, m.in. w nowotworze jajnika, gen kodujący AURKA występuje w nadekspresji. Chung i in. [3] wykazali, że ekspresja kinazy Aurora A jest ściśle związana z amplifikacją chromosomu 20q w immortalizowanych komórkach epithelialnego nowotworu jajnika HOSE. Zjawisko zwiększenia liczby kopii tego odcinka jest powszechne w komórkach nowotworowych. W badanym regionie, dokładnie w pozycji 20q13.2-q13.3, znajduje się gen kodujący AURKA. Badacze sugerują, że nadekspresja AURKA powodowana przez amplifikację kodującego ją genu może być istotną zmianą przednowotworową, ułatwiającą wczesne rozpoznanie nowotworu jajnika. Ekspresję Aurory A badano nie tylko w liniach komórkowych, ale również w wycinkach guzów pobranych od pacjentek cierpiących na surowiczy nowotwór jajnika. Odnotowano istotną nadekspresję genu kodującego ten enzym. Wysoki poziom kinazy Aurora A korelował z wyższym stopniem zaawansowania choroby i krótszym okresem przeżycia [13].

Ze względu na to, że nadekspresja AURKA promuje rozwój nowotworu jajnika oraz wiąże się ze złymi prognozami terapeutycznymi, hamowanie jej aktywności stało się potencjalną nową metodą terapii raka jajnika. Dowodem potwierdzającym hipotezę, że przywrócenie prawidłowego profilu ekspresji kinazy skutkuje zahamowaniem rozwoju nowotworu, są badania przeprowadzone przez Yanga i wsp. W eksperymentach prowadzonych na trzech liniach raka jajnika (SKOV-3, OVCA432, OVCA433) wyciszano gen kodujący Aurorę A, stosując shRNA (ang. *short hairpin RNA*). Zaobserwowano spowolnienie tempa wzrostu komórek nowotworowych, brak duplikacji centrosomów, zniekształcenie wrzeciona podziałowego

łowego i aberracje chromosomowe. Odnotowano także nasiloną apoptozę dzięki przywróceniu prawidłowego poziomu ekspresji p21, pRb i BRCA2. Aktywność Aurory A ujemnie koreluje z ekspresją BRCA2 w zaawansowanych nowotworach jajnika [23]. Ze względu na to, że hamowanie aktywności AURKA oznacza spowolnienie tempa rozwoju nowotworu, badaniom poddawane są liczne syntetyczne inhibitory tego enzymu.

INHIBITORY KINAZY AURORA A – NADZIEJA NA POKONANIE NOWOTWORU JAJNIKA

Jednym z selektywnych inhibitorów kinazy Aurora A, którego skuteczność była badana u pacjentek z nowotworem jajnika, jest alisertib (MLN8237; ryc. 1), zsyntezowany przez Millennium Pharmaceuticals. Badania kliniczne I fazy z udziałem 87 chorych z zaawansowanym rakiem jajnika potwierdziły dobrą tolerancję i korzystne parametry farmakokinetyczne testowanego związku [4]. W II fazie badań klinicznych pacjentkom z nowotworem jajnika, które nie reagowały na leczenie pochodnymi platyny, podawano alisertib doustnie w dawce 50 mg w 21-dniowych cyklach (dwa razy dziennie przez 7 dni, po czym następowało 14 dni przerwy). Wyniki badań sugerują, że MLN8237 stosowany w monoterapii ma niską aktywność przeciwnowotworową. Skuteczny był jedynie u niewielkiej grupy pacjentek [15]. Być może lepszym rozwiązaniem okaże się połączenie alisertibu z paklitakselem, co potwierdzają wstępne badania *in vivo*, w których alisertib i paklitaksel podane łącznie hamowały wzrost guza u myszy z przeszczepami ortotopowymi epitelialnego nowotworu jajnika [7]. Mimo obiecujących wyników nie poznano jak dotąd mechanizmu działania alisertibu. Przybliżyli go Ding i wsp., którzy badali wpływ MLN8237 na wzrost komórek raka jajnika SKOV-3 i OVCAR-4, a także na induk-

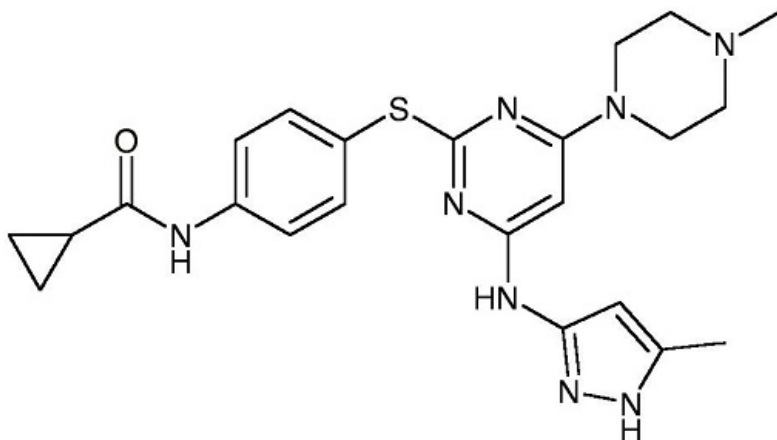


RYCINA 1. Struktura chemiczna alisertibu

FIGURE 1. Chemical structure of alisertib

cję śmierci komórkowej. Alisertib powodował zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M oraz indukował apoptozę poprzez szlak mitochondrialny. Nasilał ponadto w obu badanych liniach komórkowych autofagię oraz poprzez wpływ na równowagę między E-kadheryną a N-kadheryną hamował proces przejścia epitelialno-mezenchymalnego (ang. *Epithelial-Mesenchymal Transition*, EMT), w wyniku którego komórki nabłonkowe nabywają większej ruchliwości i zdolności do migracji [6].

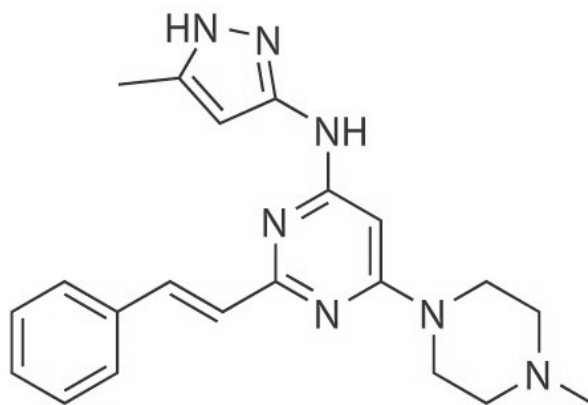
Innym inhibitorem AURKA znajdującym się na etapie badań klinicznych jest MK0457 (VX680, tozasertib; ryc. 2), który został zaprojektowany w laboratoriach Vertex Pharmaceuticals w Wielkiej Brytanii. Jest on inhibitorem niespecyficznym względem AURKA. Oddziałuje również na kinazy Aurora B i C, jednak z mniejszym powinowactwem [12]. Mimo że badania I fazy wskazywały na dobrą tolerancję i wysokie bezpieczeństwo tego związku, dalsze testy zostały przerwane ze względu na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, przede wszystkim kardiotoksyczności [20]. Niemniej jednak wyniki badań *in vitro* i *in vivo* są obiecujące. Tozasertib hamował proliferację komórek nowotworu jajnika linii HeyA8 i SKOV-3ip1, a także blisko dziesięciokrotnie nasilał cytotoksyczność docetakselu. Zaobserwowano również, że MK0457 powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M. W badaniach na myszach z nowotworami indukowanymi przeszczepionymi komórkami linii HeyA8, SKOV3ip1, HeyA8-MDR, A2780-CP20 odnotowano istotną redukcję masy guza pod wpływem działania tozasertibu [14]. Być może modyfikacja cząsteczki tego związku, ograniczająca jego szkodliwość względem komórek mięśnia sercowego, sprawi, że ponownie wejdzie on do badań klinicznych.



RYCINA 2. Struktura chemiczna tozasertibu

FIGURE 2. Chemical structure of tozasertib

Innym związkiem skutecznie hamującym aktywność kinazy Aurora A jest ENMD-2076 (ryc. 3). Przeszedł on pomyślnie pierwszą fazę badań klinicznych. Związek ten charakteryzuje się szerokim spektrum działania. Nie tylko hamuje aktywność kinaz Aurora A i B, ale również oddziałuje na receptory dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*; VEGFR) czy fibroblastów (ang. *Fibroblast Growth Factor Receptor*; FGFR) oraz na receptor c-Kit. W badaniach klinicznych, w których testowano aktywność ENMD-2076, wzięli udział pacjenci z różnymi typami nowotworów w zaawansowanych postaciach, nieodpowiadający na standardowe leczenie. Ogromną zaletą testowanego związku jest możliwość podania drogą doustną. Znacznie ogranicza to ewentualność wystąpienia działań niepożądanych obserwowanych często po podaniu dożylnym. Przebadano szeroki zakres dawek (60-200 mg/m²) i tylko przy najwyższej z nich obserwowano nasilone skutki uboczne (nadciśnienie tętnicze, neutropenię). W pozostałych dawkach związek był dobrze tolerowany przez pacjentów. ENMD-2076 charakteryzował się dużą aktywnością, zwłaszcza u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika [5]. ENMD-2076 z powodzeniem przeszedł badania kliniczne II fazy z udziałem pacjentek z epitelialnym nowotworem jajnika opornym na pochodne platyny. Związek podawano doustnie grupie 64 chorych. Zaobserwowano wysoką aktywność przeciwnowotworową ENMD-2076 oraz wydłużenie okresu wolnego od progresji choroby. U części chorych wystąpiły działania niepożądane (nadciśnienie, biegunka, zmęczenie), ale ich niewielkie nasilenie nie niosło za sobą konieczności zaprzestania badań [16]. Badania II fazy nad ENMD-2076 są obecnie prowadzone również z udziałem pacjentek z jasnokomórkowym nowotworem jajnika oraz chorujących na raka piersi w stadium zaawansowanym.



RYCINA 3. Struktura chemiczna ENMD-2076
FIGURE 3. Chemical structure of ENMD-2076

UWRAŻLIWIANIE KOMÓREK NOWOTWOROWYCH NA CHEMIOTERAPIĘ PRZEZ INHIBITORY KINAZY AURORA A

Syntetyczne inhibitory aktywności kinaz Aurora mogą być stosowane w połączeniu z chemioterapeutykami. Fu wraz z zespołem badaczy [8] oceniali skuteczność podawania karboplatyny, jednego z najczęściej stosowanych leków w terapii raka jajnika, wraz z inhibitorem AURKA o nazwie VE 465. Uzyskane wyniki wskazują, że pomiędzy pochodną platyny a VE 465 istnieje synergizm działania, co obserwowano zarówno w liniach nowotworowych wrażliwych, jak i opornych na związki platyny. Na podstawie oceny aktywności kaspazy-3 i odsetka komórek znajdujących się w fazie sub-G1 stwierdzono ponadto, że zarówno VE 465 stosowany samodzielnie, jak i w kombinacji z karboplatiną indukuje apoptozę w komórkach raka jajnika. Podobne wyniki uzyskali Scharer i in. [18], którzy oceniali wpływ paklitakselu podawanego łącznie z VE 465 na indukcję apoptozy w komórkach nowotworu jajnika IA9 (wrażliwych na taksany) i PTX10 (opornych na taksany). W tym przypadku także potwierdzono, że badane związki działają synergistycznie. Dane literaturowe wskazują jednak, że apoptoza nie jest jedynym typem śmierci komórkowej indukowanym przez inhibitory aktywności kinazy Aurora A. Zou i in. [22] zaobserwowali, że w komórkach raka piersi, w których zahamowano aktywność AURKA, zwiększa się liczba autofagosomów, a także rośnie poziom białka MAP LC3-II (ang. *Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3-II*), proteiny kluczowej dla procesu autofagii.

Podjęto wiele prób mających na celu wyjaśnienie roli kinazy Aurora A w uwrażliwianiu komórek nowotworowych na chemioterapię. Zespół pod kierownictwem Chongbo Suna [19] odkrył zależność między aktywnością AURKA i czynnika NF- κ B (ang. *Nuclear Factor kappa B*) a opornością komórek na leki przeciwnowotworowe. Zaobserwowali, że komórki raka jajnika SKOV-3, w których aktywność NF- κ B jest wysoka, są odporne na terapię etopozydem i doksorubicyną. Jednakże zastosowanie niskocząsteczkowego inhibitora kinaz Aurora skutkowało obniżeniem aktywności NF- κ B i zwiększeniem skuteczności chemioterapeutyków. Podobne rezultaty uzyskali Chefetz i in. [2], którzy oceniali aktywność NF- κ B w komórkach macierzystych epithelialnego nowotworu jajnika (ang. *Epithelial Ovarian Cancer*; EOC). Macierzyste komórki nowotworowe (ang. *Cancer Stem Cells*, CSC) stanowią subpopulację komórek nowotworowych opornych na chemioterapię oraz odpowiedzialnych za powstawanie guza i przerzutowanie. Dlatego też tylko zniszczenie tej frakcji komórek daje szansę na całkowite wyleczenie choroby. Wykazano, że zastosowanie inhibitora kinazy Aurora A, MK-5108, skutkowało zahamowaniem aktywności NF- κ B w komórkach macierzystych EOC. Inne zmiany wewnątrzkomórkowe, które powstały na skutek działania MK-5108, to zatrzymanie cyklu komórkowego, poliploidia oraz zmniejszona produkcja cytokin. Rezultaty powyż-

szych badań sugerują, że jednym z molekularnych mechanizmów uwrażliwiania komórek nowotworowych na chemioterapię jest zmniejszanie aktywności NF- κ B poprzez hamowanie aktywności kinazy Aurora A.

Więcej informacji na temat indukowania chemiooporności przez kinazę Aurora A dostarczają badania Hua Yanga. Wyniki przeprowadzonych przez jego zespół eksperymentów pokazują, że AURKA chroni komórki nowotworowe przed apoptozą i aktywuje szlak Akt w sposób zależny od białka p53. Kinaza Akt jest głównym przekaźnikiem sygnału w szlaku 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K) i odgrywa kluczową rolę w regulacji procesów związanych ze wzrostem i proliferacją komórek nowotworowych. Zespół Yanga udowodnił, że ektopowa ekspresja AURKA chroni komórki nowotworu jajnika przed apoptozą indukowaną przez cisplatynę, etopozyd i paklitaksel. Aktywuje ponadto kinazy Akt1 i Akt2 w komórkach z dzikim typem białka p53; w komórkach z wyciszoną ekspresją genu kodującego tę proteinę nie obserwowano wzrostu aktywności kinaz. Wyłączenie genu kinazy Aurora A dzięki RNAi (ang. *RNA interference*) uwrażliwiała komórki na chemioterapeutyki i zmniejszała aktywność Akt w komórkach z dzikim typem p53. Podobny efekt obserwowano po zastosowaniu niskocząsteczkowego inhibitora Akt, API-2. Podsumowując przedstawione rezultaty, Aurora A aktywuje kinazę Akt oraz indukuje chemiooporność poprzez oddziaływanie na p53. Hamowanie aktywności Akt jest obiecującym rozwiązaniem przełamującym indukowaną przez kinazę Aurora A niewrażliwość na chemioterapię [25].

Badania Yanga i in. [24] tłumaczą także udział kinazy Aurora A w transformacji nowotworowej. W eksperymentach prowadzonych na komórkach raka piersi (MCF-10A) i jajnika (HIOSE118) stwierdzono, że ektopowa ekspresja AURKA aktywuje telomerazę poprzez oddziaływanie na hTERT (odwrotna transkryptaza ludzkiej telomerazy, ang. *human Telomerase Reverse Transcriptase*), katalityczną podjednostkę telomerazy, na poziomie transkrypcyjnym. Wysoka aktywność telomerazy jest czynnikiem zapewniającym komórkom nowotworowym „nieśmiertelność” – nieograniczoną liczbę podziałów komórkowych, dzięki czemu są zdolne do formowania guzów. Zespół Yanga wykazał ponadto, że ektopowa ekspresja kinazy Aurora A prowadzi do zwiększonej aktywności c-Myc. Wyciszenie genu kodującego c-Myc znacząco osłabiało stymulowaną przez AURKA ekspresję hTERT i aktywację telomerazy. Rezultaty te stanowią znaczny wkład w poznanie roli kinazy Aurora A w procesach powstawania i rozwoju nowotworów.

PODSUMOWANIE

Ze względu na to, że rak jajnika jest jednym z najtrudniejszych do wyleczenia nowotworów, naukowcy nie ustają w poszukiwaniach skutecznej metody terapii. Duże nadzieje pokłada się w hamowaniu aktywności kinazy Aurora A – enzymu

odpowiedzialnego za kontrolowanie dojrzewania centrosomów, organizację mikrotubul, budowę wrzeciona podziałowego i regulowanie cyklu komórkowego. W nowotworze jajnika aktywność AURKA jest podwyższona, co wiąże się ze złymi prognozami terapeutycznymi. W ciągu ostatnich kilkunastu lat zsyntezowano wiele inhibitorów Aurory A, wiele z nich jest obecnie w fazie badań klinicznych. Obiecujące wydają się alisertib i ENMD-2076, które skutecznie przeszły pierwsze fazy badań klinicznych. Wysoką aktywnością cechował się również tozasertib, jednakże badania nad nim zostały zawieszono ze względu na kardiotoxycywność. Sugeruje się, że wysoka aktywność kinazy Aurora A może być jednym z powodów rozwoju chemiooporności w komórkach nowotworu jajnika. Chemioterapeutyki w połączeniu z inhibitorami AURKA działają synergistycznie, prowadząc do indukcji apoptozy i uwrażliwienia komórek nowotworowych na karboplatynę czy paklitaksel. Za mechanizm działania leżący u podstaw chemiooporności indukowanej przez AURKA uważa się jej wpływ na aktywność NF- κ B oraz na aktywację Akt w sposób zależny od p53. Wykorzystanie inhibitorów kinazy Aurora A w terapii raka jajnika wydaje się obiecującym podejściem terapeutycznym, jednakże wymaga dalszych badań prowadzących do poszerzenia wiedzy na temat ich molekularnego mechanizmu działania.

PODZIĘKOWANIA

Praca powstała dzięki dotacji na finansowanie działalności polegającej na prowadzeniu badań naukowych lub prac rozwojowych oraz zadań z nimi związanych służących rozwojowi młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich.

LITERATURA

- [1] BIAŁKOWSKA A, KOCZOROWSKA AM, KLUZEK K. Rola centrosomów w komórkach i ich potencjalny udział w kancerogenezie. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2014; **68**: 1050-1068.
- [2] CHEFETZ I, HOLMBERG JC, ALVERO AB, VISINTIN I, MOR G. Inhibition of Aurora-A kinase induces cell cycle arrest in epithelial ovarian cancer stem cells by affecting NF- κ B pathway. *Cell Cycle* 2011; **10**: 2205-2214.
- [3] CHUNG CM, MAN C, JIN Y, JIN C, GUAN XY, WANG Q, WAN TS, CHEUNG AL, TSAO SW. Amplification and overexpression of Aurora kinase A (AURKA) in immortalized human ovarian epithelial (HOSE) cells. *Mol Carcinog* 2005; **43**: 165-174.
- [4] DEES EC, COHEN RB, VON MEHREN M, STINCHCOMBE TE, LIU H, VENKATAKRISHNAN K, MANFREDI M, FINGERT H, BURRIS HA 3RD, INFANTE JR. Phase I study of Aurora A kinase inhibitor MLN8237 in advanced solid tumors: safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and bioavailability of two oral formulations. *Clin Cancer Res* 2012; **18**: 4775-4784.
- [5] DIAMOND JR, BASTOS BR, HANSEN RJ, GUSTAFSON DL, ECKHARDT SG, KWAK EL, PANDYA SS, FLETCHER GC, PITTS TM, KULIKOWSKI GN, MORROW M, ARNOTT J, BRAY MR, SIDOR C, MESSERSMITH W, SHAPIRO

- GI. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamics study of ENMD-2076, a novel angiogenic and aurora kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; **17**: 849-860.
- [6] DING YH, ZHOU ZW, HA CF, ZHANG XY, PAN ST, HE ZX, EDELMAN JL, WANG D, YANG ZX, ZHANG XJ, DUAN W, YANG TX, QIU JX, ZHOU SF. Alisertib, an Aurora kinase A inhibitor, induces apoptosis and autophagy but inhibits epithelial to mesenchymal transition in human epithelial ovarian cancer cells. *Drug Des Devel Ther* 2015; **9**: 425-464.
- [7] DO T-V, XIAO F, BICKEL LE, KLEIN-SZANTO AJ, PATHAK HB, HUA X, HOWE C, O'BRIEN SW, MAGLATY M, ECSEDY JA, LITWIN S, GOLEMIS EA, SCHILDER RJ, GODWIN AK, CONNOLLY DC. Aurora kinase A mediates epithelial ovarian cancer cell migration and adhesion. *Oncogene* 2014; **33**: 539-549.
- [8] FU S, LI Y, HUANG J, LIU T, HONG Z, CHEN A, BAST RC, KAVANAGH JJ, GERSHENSON DM, SOOD AK, HU W. Aurora kinase inhibitor VE 465 synergistically enhances cytotoxicity of carboplatin in ovarian cancer cells through induction of apoptosis and downregulation of histone 3. *Cancer Biol Ther* 2012; **13**: 1034-1041.
- [9] GLOVER DM, LEIBOWITZ MH, MCLEAN DA, PARRY H. Mutations in aurora prevent centrosome separation leading to the formation of monopolar spindles. *Cell* 1995; **81**: 95-105.
- [10] KARTHIGEYAN D, PRASAD SB, SHANDILYA J, AGRAWAL S, KUNDU TK. Biology of Aurora A kinase: implications in cancer manifestation and therapy. *Med Res Rev* 2011; **31**: 757-793.
- [11] KATAYAMA H, SASAI K, KLOC M, BRINKLEY BR, SEN S. Aurora kinase-A regulates kinetochore/chromatin associated microtubule assembly in human cells. *Cell Cycle* 2008; **7**: 2691-2704.
- [12] KOLLAREDDY M, ZHELEVA D, DZUBAK P, BRAHMKSHATRIYA PS, LEPSIK M, HAJDUCH M. Aurora kinase inhibitors: progress towards the clinic. *Invest New Drugs* 2012; **30**: 2411-2432.
- [13] LASSUS H, STAFF S, LEMINEN A, ISOLA J, BUTZOW R. Aur or a-A over expression and aneuploidy predict poor outcome in serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; **120**: 11-17.
- [14] LIN YG, IMMANANI A, MERRITT WM, MANGALA LS, KIM SW, SHAHZAD MM, TSANG YT, ARMAIZ-PENA GN, LU C, KAMAT AA, HAN LY, SPANNUTH WA, NICK AM, LANDEN CN JR, WONG KK, GRAY MJ, COLEMAN RL, BODURKA DC, BRINKLEY WR, SOOD AK. Targeting Aurora kinase with MK-0457 inhibits ovarian cancer growth. *Clin Cancer Res* 2008; **14**: 5437-5446.
- [15] MATULONIS UA, SHARMA S, GHAMANDE S, GORDON MS, DEL PRETE SA, RAY-COQUARD I, KUTARSKA E, LIU H, FINGERT H, ZHOU X, DANAEI H, SCHILDER RJ. Phase II study of MLN8237 (alisertib), an investigational Aurora A kinase inhibitor, in patients with platinum-resistant or -refractory epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012; **127**: 63-69.
- [16] MATULONIS UA, LEE J, LASONDE B, TEW WP, YEHWALASHET A, MATEI D, BEHBAKHT K, GROTHUSEN J, FLEMING G, LEE NK, ARNOTT J, BRAY MR, FLETCHER G, BROKX RD, CASTONGUAY V, MACKAY H, SIDOR CF, OZA AM. ENMD-2076, an oral inhibitor of angiogenic and proliferation kinases, has activity in recurrent, platinum resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2013; **49**: 121-131.
- [17] NIKONOVA AS, ASTSATUROV I, SEREBRIISKII IG, DUNBRACK RL JR, GOLEMIS EA. Aurora A kinase (AURKA) in normal and pathological cell division. *Cell Mol Life Sci* 2013; **70**: 661-687.
- [18] SCHARER CD, LAYCOCK N, OSUNKOYA AO, LOGANI S, MCDONALD JF, BENIGNO BB, MORENO CS. Aurora kinase inhibitors synergize with paclitaxel to induce apoptosis in ovarian cancer cells. *J Transl Med* 2008; **6**: 79 doi: 10.1186/1479-5876-6-79.
- [19] SUN C, CHAN F, BRIASSOULI P, LINARDOPOULOS S. Aurora kinase inhibition downregulates NF- κ B and sensitises tumour cells to chemotherapeutic agents. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **352**: 220-225.
- [20] TRAYNOR AM, HEWITT M, LIU G, FLAHERTY KT, CLARK J, FREEDMAN SJ, SCOTT BB, LEIGHTON AM, WATSON PA, ZHAO B, O'DWYER PJ, WILDING G. Phase I dose escalation study of MK-0457, a novel Aurora kinase inhibitor, in adult patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; **67**: 305-314.
- [21] TSAI HP, TSAI CY, LIEU AS, CHAI CY, KWAN AL, HOWNG SL, LOH JK. Association of Aurora A and gamma-tubulin expression in astrocytomas and patient survival. *Neural Res* 2014; **36**: 745-751.

- [22] ZOU Z, YUAN Z, ZHANG Q, LONG Z, CHEN J, TANG Z, ZHU Y, CHEN S, XU J, YAN M, WANG J, LIU Q. Aurora kinase A inhibition-induced autophagy triggers drug resistance in breast cancer cells. *Autophagy* 2012; **8**: 1798-1810.
- [23] YANG G, CHANG B, YANG F, GUO X, CAI KQ, XIAO XS, WANG H, SEN S, HUNG MC, MILLS GB, CHANG S, MULTANI AS, MERCADO-URIBE I, LIU J. Aurora kinase A promotes ovarian tumorigenesis through dysregulation of the cell cycle and suppression of BRCA2. *Clin Cancer Res* 2010; **16**: 3171-3181.
- [24] YANG H, OU CC, FELDMAN RI, NICOSIA SV, KRUK PA, CHENG JQ. Aurora-A kinase regulates telomerase activity through c-Myc in human ovarian and breast epithelial cells. *Cancer Res* 2004; **64**: 463-467.
- [25] YANG H, HE L, KRUK P, NICOSIA SV, CHENG JQ. Aurora-A induces cell survival and chemoresistance by activation of Akt through a p53-dependent manner in ovarian cancer cells. *Int J Cancer* 2006; **119**: 2304-3212.

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 20.04.2015

Przyjęto: 10.06.2015

Barbara Bukowska

ul. Pomorska 141/143

90-236 Łódź

tel. 42 635 44 81

email: barbara.bukowska@onet.pl

