

本文引用格式:李旭霞,代九菊,扈婷婷,等. Aurora-A/TPX2 复合体与肿瘤关系的研究进展[J]. 安徽医学, 2024, 45(6): 788-793. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2024.06.024

· 综述 ·

Aurora-A/TPX2 复合体与肿瘤关系的研究进展

李旭霞 代九菊 扈婷婷 段小钰 赵爽彦 毕心然 付亚雯 张一粟 蔡宏懿

[摘要] 基因组不稳定是肿瘤的重要标志,细胞分裂过程中调节遗传稳定性的相关蛋白质与信号通路在肿瘤的发生发展中起着重要作用。极光激酶(Aurora kinase)是一类高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,其包括极光激酶A(Aurora-A)、极光激酶B(Aurora-B)和极光激酶C(Aurora-C)3个亚型,在细胞周期中呈动态分布。通过调控细胞有丝分裂过程中中心体的成熟和分离、双极纺锤体的组装和稳定、染色体的精确分离等过程,以确保细胞周期的正常完成。爪蟾驱动蛋白样蛋白2靶蛋白(TPX2)是Aurora-A的关键调节剂之一,在有丝分裂纺锤体的组装和维持纺锤体极的完整性方面至关重要。最近有学者发现了Aurora-A/TPX2复合体在肿瘤发生发展中的新作用。因此,本文就Aurora-A和TPX2的生物学特性、与肿瘤发生发展的关系以及Aurora-A/TPX2复合体作为一个新的功能单位在肿瘤形成中的作用机制进行综述。

[关键词] 极光激酶A;TPX2;有丝分裂;肿瘤
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.06.024

1 极光激酶A(Aurora kinase A, Aurora-A)

1.1 Aurora-A的结构 Aurora-A通过调控细胞有丝分裂过程以确保细胞周期的正常完成^[1]。TPX2作为Aurora-A的关键调节剂之一,形成的Aurora-A/TPX2复合体在肿瘤发生发展中起着至关重要的作用^[2-3]。1995年,Glover博士在研究黑腹果蝇纺锤体组织缺陷相关等位基因突变的过程中发现了Aurora激酶^[4]。Aurora激酶家族是一类高度保守的有丝分裂蛋白激酶,属于丝氨酸/苏氨酸激酶,在人类细胞中属于癌基因^[5]。Aurora激酶在中心体的复制与分离、纺锤体的组装与稳定、染色体的分离以及有丝分裂检查点监测等多个有丝分裂关键步骤中发挥着重要作用^[6]。这些调节机制彼此整合,以确保染色体的精确分离,从而保持子代基因组的稳定。Aurora激酶家族在哺乳动物细胞中有3个成员,分别是Aurora-A、极光激酶B(Aurora kinase B, Aurora-B)和极光激酶C(Aurora kinase C, Aurora-C)。这3个亚群皆为核蛋白,其蛋白质一级结构均含有两个结构域:N-端调控结构域和C-端催化结构域^[7],见图1。羧基末端调控区决定每个极光激酶的亚细胞定位,而羧基末端催化区极其相似,具有高度保守性。Aurora激酶相对保守性的催化结构域表明其底物具有结构特异性。Aurora-A的编码基因位于人类染色体20q13.2,由相对分子质量为 46×10^3 的403个氨基酸组成。其N-端包含3个Box,其中A-Box参与激活D-Box的降解功能,因此被定义为D-Box激活盒。其C-端含活化环(xRxTxCGTx)和降解盒D-Box(RxxLxxG),活化环内苏氨酸残基(Thr288)磷酸化激活Aurora-A活性,而降解盒D-Box由Fizzy相关蛋白靶向

识别后以依赖蛋白酶体的泛素化降解机制参与Aurora-A的降解^[8]。

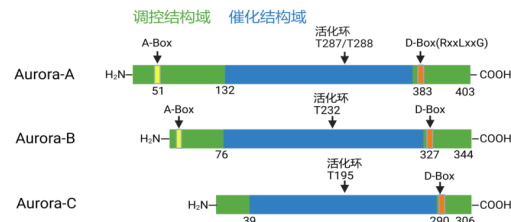


图1 极光激酶结构示意图

1.2 Aurora-A的生物学功能 Aurora-A作为Aurora激酶家族中最重要的一员,其正常表达在有丝分裂进程中发挥着至关重要的作用,通过磷酸化有丝分裂过程中的多个下游靶点来调节细胞分裂,被定性为有丝分裂的关键调节剂^[6]。研究表明,Aurora-A的mRNA、蛋白质水平、活性程度以及在细胞内的分布等随细胞周期各时相的转换而发生动态改变^[9]。Aurora-A在有丝分裂S期开始定位于中心体,其mRNA和蛋白质表达水平很低,此时由于中心体已完成复制,因此Aurora-A并不直接参与中心体的复制,但其对中心体依旧起着修饰作用。在G2/M期,Aurora-A通过LIM蛋白Ajuba定位于中心体附近得以激活。此时Aurora-A表达量达峰值且活性最大,激活后的Aurora-A招募几种中心粒周围蛋白,如 γ -微管蛋白等,主要促进中心体成

基金项目:甘肃省优秀研究生“创新之星”基金(编号:2022CXZX-747),甘肃省人民医院优秀硕博研究生培育计划(编号:22GSSYY-18)

作者单位:730000 甘肃兰州 甘肃中医药大学第一临床医学院(李旭霞,代九菊,赵爽彦,毕心然,付亚雯,张一粟)

730000 甘肃兰州 甘肃省人民医院放疗一科(蔡宏懿,扈婷婷,段小钰)

通信作者:蔡宏懿,gschy163@163.com

熟和调节微管(microtubule, MT)排列。并在 TPX2 的调控下,使纺锤体正常装配并移至两极,形成染色体正确分离的前提,即双极纺锤体,其失活会导致多极纺锤体的形成^[10]。Aurora-A 在 G1 期通过 Cdh1 介导的 APC/C 依赖泛素化途径进行降解,这种下调作用对后期纺锤体的组装至关重要。有研究表明,A-Box 中丝氨酸残基(Ser51)的磷酸化状态调节 Aurora-A 的降解,而 PP2A 磷酸酶负责 Ser51 的去磷酸化。因此抑制 Aurora-A Ser51 上的磷酸化位点可促进 Cdh1 介导的泛素化降解过程从而降低胞内激酶含量^[11]。日本学者 Kitajima 等^[12]在头颈部肿瘤中观察到 Ser51 的异常磷酸化,表明控制 Aurora-A 的稳定性与肿瘤发生之间存在联系。早期对 Aurora 激酶家族的研究已表明,Aurora-A 解除调控的表达与肿瘤发生相关。

总之,Aurora-A 在整个有丝分裂进程中扮演着重要角色,这些相关进程正确而有序的进行确保了细胞周期的正常完成,表明 Aurora-A 是有丝分裂的关键调节因子。而过表达反映了其在控制细胞分裂整体过程中的其他作用,导致染色体分离错误,产生多倍体细胞,从而促使肿瘤的发生。

1.3 Aurora-A 与肿瘤

1.3.1 Aurora-A 在肿瘤中过表达 遗传不稳定是肿瘤的重要标志,染色体分离或组装错误以及非整倍体细胞形成是影响肿瘤预后的不良因素^[13]。Aurora-A 过表达与肿瘤有关,这种联系在早期对 Aurora 激酶家族的研究就已经发现^[14]。目前已在多种肿瘤中发现 Aurora-A 过表达,消化系统肿瘤如食管癌^[15]、胃癌^[16]、结直肠癌^[17]、肝癌^[18]和胰腺癌^[19]等;泌尿生殖系统肿瘤如膀胱癌^[20]、前列腺癌^[21]、子宫内膜癌^[22]和卵巢癌^[23]等以及其他类型肿瘤如乳腺癌^[24]、口腔癌^[25]、胶质母细胞瘤^[26]和视网膜母细胞瘤^[27]等。Aurora-A 水平升高可能是由于基因扩增、转录激活或蛋白质不稳定引起的。虽然机制各不相同,但这些过程最终将决定 Aurora-A 的较高活性,而高活性的激酶反过来又可能导致底物的异常磷酸化,从而诱导肿瘤的发生^[28]。

1.3.2 Aurora-A 在肿瘤发生发展中的作用机制 作为一种丝氨酸/苏氨酸激酶,Aurora-A 调控许多底物与其协调控制有丝分裂进展,并与多种蛋白质,如肿瘤抑制因子和癌基因等相互作用促进癌变^[29]。基于 Aurora-A 在多种类型的肿瘤中高表达,了解其在肿瘤发生发展中的作用机制尤为重要。

Johnson 等^[30]在乳腺癌和前列腺癌的研究中发现 Aurora-A 通过在 Ser283、Thr494 和 Thr505 位点直接磷酸化 LIM 结构域激酶 2(LIM domain kinase 2, LIMK2)来调节其激酶活性、亚细胞定位和蛋白质水平,磷酸化后的 LIMK2 可以正反馈调节 Aurora-A 水平,从而促进 Aurora-A 介导的致癌途径。在乳腺癌单一病种发生机制的相关研究中,Ice 等^[31]发现 NEDD9 与 Aurora-A 直接结合阻碍了泛素化降解 Aurora-A 的途径,从而增强 Aurora-A 的稳定性,Aurora-A 在 Thr296 位点对 NEDD9 磷酸化导致 MT 上 Aurora-A 的负荷增加及 p21 活化激酶 1(p21-activated kinase 1,PAK1)活化,进而促进乳腺癌的进展。Zheng 等^[32]的研究表明 Aurora-A 在 Ser167 和 Ser305 位点与雌激素受体 α (oestrogen receptor α , ER α)相互作用并将其磷酸化,导致 ER α 的 DNA 结合能力和对靶向细胞周期蛋白 D1(cyclin D1, CCND1)的转录活性增加,从而促进乳腺癌的发生。同时,还发现 Aurora-A 的高表达是 ER α 阳性乳腺癌预后较好的标志。Chang 等^[33]在 Yes

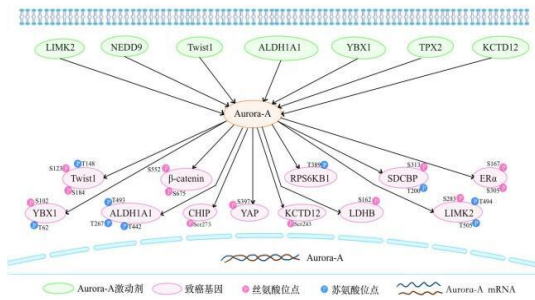
相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)的研究中发现,YAP 是 Hippo 途径最下游的主要效应物,Aurora-A 在细胞核内与 YAP 相互作用,导致 YAP 在 Ser397 位点特异性磷酸化,从而影响 YAP 介导的三阴乳腺癌的转录活性。Vladislav 等^[34]研究表明 Aurora-A 与 PAK1 在致癌方面的功能有所重叠,包括刺激多种促癌途径,如 AKT、C-MYC 和 β -连环蛋白(β -catenin, CTNNB1)等促进肿瘤细胞增殖和转移。但 PAK1 能够在 Ser342 和 Thr288 位点直接磷酸化激活 Aurora-A,也可通过磷酸化 Aurora-A 激活伴侣蛋白 LIMK1 和 ARPC1b,从而间接激活 Aurora-A,促进癌细胞的增殖、侵袭和内分泌抵抗。Aurora-A 促进前列腺癌发生发展的作用机制如下:Aurora-A 介导 HSP70 相互作用蛋白的 C 末端(C-terminus of HSP70-interacting protein, CHIP)在 Ser273 位点磷酸化可促进去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)中雄激素的降解,而 CHIP 已被证明是致癌或抑癌途径调节剂^[35]。此外,Aurora-A 在 Ser62 和 Ser102 位点可直接磷酸化 Y 盒结合蛋白 1(Y-box binding protein-1, YBX1)^[36],使其稳定性增强。从而导致 CRPC 侵袭性恶性表型,包括上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)、癌症干细胞(cancer stem cell, CSC)和化疗抵抗。同时,YBX1 通过抑制 Aurora-A 泛素化降解反馈调节 Aurora-A 稳定性。

在食管鳞癌发生机制的相关研究中,Jin 等^[37]发现 Aurora-A 通过在 Ser552 和 Ser675 位点磷酸化 β -catenin 来抑制其降解,这种磷酸化还调节 β -catenin 的核定位及对靶基因的转录活性。Aurora-A 过表达时,通过抑制泛素化途径介导的蛋白酶体降解来上调 β -catenin,促进其与细胞解离、核易位并激活靶基因的转录,从而促进食管鳞癌的发生。Du 等^[38]的研究表明,Aurora-A 与 Syndecan 结合蛋白(Syndecan binding protein, SDCBP)结合并在 Ser131 和 Thr200 位点将其磷酸化,以抑制泛素化介导的 SDCBP 降解,从而维持 SDCBP 蛋白的稳定性。且磷酸化后的 SDCBP 通过与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合并激活 EGFR-PI3K-Akt 信号通路促进食管鳞癌的发生发展。

Wang 等^[39]在有关胰腺癌的研究中表明 Aurora-A 分别在 Ser123、Thr148 和 Ser184 位点磷酸化 Twist 相关蛋白 1(Twist-related protein 1, Twist1),从而抑制其泛素化依赖降解途径、增强转录活性和同源二聚化。这有助于 Twist1 介导的胰腺癌细胞 EMT 和化学耐药性的增强。进一步研究发现醛脱氢酶 1(aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1A1)是胰腺癌 CSC 的标志物,在对化疗具有极强抵抗力的细胞亚群中高度富集,Aurora-A 通过在 Thr267、Thr442 和 Thr493 位点磷酸化迅速将四聚体 ALDH1A1 解离为高活性单体,增强该蛋白在胰腺癌 EMT、CSC 表型和化学耐药性等过程中的作用^[40]。Zhong 等^[41]的研究表明,在宫颈癌和肺癌中 KCTD12 与 CDC25B 结合并激活细胞周期蛋白依赖性激酶 1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1)和 Aurora-A 以促进 G2/M 期转换和肿瘤的发生。此外,Aurora-A 在 Ser243 位点磷酸化 KCTD12 触发正反馈回路,进一步增强 KCTD12 的促癌作用。Cheng 等^[42]在肿瘤相关研究中发现一种与 Aurora-A 关系密切的蛋白酶,即乳酸脱氢酶 B(lactate dehydrogenase B, LDHB)。它是四聚体酶 LDH 的一个亚基,可催化丙酮酸和乳酸

之间的相互转化,Aurora-A 在 Ser162 位点直接与 LDHB 相互作用并将其磷酸化,减轻了丙酮酸对底物的抑制作用,显著增加了将丙酮酸还原为乳酸的活性,从而更有效的促进 NAD⁺生成、糖酵解通量、乳酸生成以及糖酵解中间产物的生物合成,促进肿瘤生长。Wang 等^[43]在胃肠道肿瘤中发现一种有丝分裂原激活的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶——核糖体蛋白 S6 激酶 β -1(ribosomal protein S6 kinase beta-1, RPS6KB1),它在 KRAS 驱动的胃肠道肿瘤细胞中被 Aurora-A 在 Thr389 位点磷酸化和活化。Polverino 等^[44]发现触发 Aurora-A 活化和稳定的一个重要机制是与爪蟾驱动蛋白样蛋白 2 靶蛋白(targeting protein for Xklp2, TPX2)相互作用引起构象变化,在体内有丝分裂过程中,TPX2 与 Aurora-A 在纺锤体微管处结合并在 Thr288 位点将其磷酸化,Aurora-A 对 TPX2 进行磷酸化是建立正常纺锤体所必需的。

总结上述机制,笔者绘制了 Aurora-A 相关信号通路图,见图 2。以上机制表明 Aurora-A 作为致癌剂具有明显的潜力,但同时具有广泛变异性,这就为底物留下很大的发挥空间来调节 Aurora-A 的全部致癌潜力,TPX2 作为 Aurora-A 的最佳伴侣蛋白在其中发挥着至关重要的作用^[28]。



3 Aurora-A/TPX2 复合体

3.1 Aurora-A、TPX2 在肿瘤中共同过表达 越来越多的文献报道了 Aurora-A 和 TPX2 在肿瘤中共表达的现象^[3,54-56], 在一项基于全基因组基因表达数据对肺癌标志物的研究中显示, 与正常肺细胞相比, 肿瘤细胞中 Aurora-A 和 TPX2 显著过表达^[53]。研究表明相比于卵巢腺瘤患者, 卵巢癌标本中检出更高表达的 Aurora-A 和 TPX2^[54]。Gomes 等^[55]研究发现, 相对于对照组的非肿瘤组织, 胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 表现出更高的 Aurora-A、TPX2 表达水平。此外, 还发现 Aurora-A 和 TPX2 在 PDAC 数据集中共表达, 并且其表达水平与患者生存期较短和致癌 KRAS 突变有关。Chu 等^[56]的研究发现, 在乳腺癌中 Aurora-A/TPX2/HMMR 轴通过在中心体获得 MT 成核来促进肿瘤细胞的细胞周期进程和迁移表型。这些研究结果为 Aurora-A/TPX2 复合体作为肿瘤发生的功能单位提供了支持。

3.2 Aurora-A/TPX2 复合体抑制剂 真核细胞中精确的染色体分离对于维持子细胞的染色体稳定性非常重要, 这一过程受到几个高度协调的有丝分裂过程的保护, 其失调常与肿瘤发生有关^[57]。Aurora-A、TPX2 是在该过程中起重要作用的两个蛋白质, 尽管 Aurora-A 和 TPX2 可能在肿瘤中独立发挥作用, 但这里讨论的数据表明, 其复合物在致癌性方面具有更大潜力, 也有一些数据表明这些蛋白质形成了致癌全酶, 并且发现通过不同方法靶向 Aurora-A/TPX2 复合体是有效抑制此种致癌途径的更特异性的方法^[28]。查阅文献发现以往大多数研究都集中在抑制 Aurora-A 靶向癌细胞的活性上, 很少有研究致力于靶向 Aurora-A/TPX2 复合体来探索其抗癌功效。

目前针对不同恶性肿瘤的 Aurora-A 抑制剂^[58-59]已经研发出来并进行临床试验, 仅有中等疗效。一个可能的原因是此类药物是非特异性的, 阻断了包括 Aurora-A 在内的所有蛋白激酶的 ATP 结合位点, 因此造成了其临床试验和应用的复杂性。鉴于此, Grover^[60]发现南非醉茄 (ashwagandha) 的提取物 withanone 以 ATP 非依赖性方式改变激酶信号通路导致 Aurora-A/TPX2 复合体解离, 并破坏癌细胞中有丝分裂纺锤体装置, 证实了 withanone 是靶向 Aurora-A/TPX2 复合体的天然抗癌药物。该发现对于结构相关激酶的生物化学特性及选择性治疗靶点具有重要意义, 也为基于 Aurora-A/TPX2 途径的抗癌治疗提供了新思路。之后有学者提出将 Alantolactone 和 Dactylose-A 添加到 Aurora-A/TPX2 复合物界面口袋, 可增强肿瘤细胞中突变体 Aurora-A 和 TPX2 之间的相互作用从而恢复 Aurora-A 的正常功能, 并提出 Alantolactone 和 Dactylose-A 作为 Aurora-A/TPX2 复合体的 PPI 调节剂, 可进一步发展为开拓性抗癌药物^[61]。Janeczek 等^[62]首次报道了 AurkinA 的发现, AurkinA 是一种新型小分子抑制剂, 通过与疏水口袋 (Y 口袋) 结合诱导 Aurora-A 构象变化, 阻断 Aurora-A/TPX2 之间的 PPI, 从而抑制 Aurora-A 的定位和催化活性。此外还有 CTOM、TTOM 等 Aurora-A/TPX2 复合体有效抑制剂^[63]。

综上所述, 与传统 Aurora-A 抑制剂相比, 靶向 Aurora-A/TPX2 复合体抑制剂可能存在以下优点: 首先, 这种抑制剂不仅可以抑制 Aurora-A 活性, 还可以降低激酶蛋白质水平; 其次, 由于 TPX2 特异性结合 Aurora-A, 因此这种抑制剂部分解决了传

统 Aurora-A 抑制剂特异性差的问题。

4 总结与展望

本综述总结的数据表明 TPX2 在激发 Aurora-A 的致癌潜力方面发挥着关键作用, 随着对 Aurora-A/TPX2 复合体的不断深入研究, 研究者们对该复合体抑制剂的研发也有了很大进展。这些具有特异性的复合体抑制剂弥补了传统抑制剂的不足, 为研发新型抗肿瘤药物提供了新思路, 但同时也存在不同程度的不良反应, 不利于临床应用。在未来的研究中也许可以尝试通过将低剂量的复合体抑制剂与化疗、靶向治疗或免疫治疗相结合, 或者开发具有高通透性的纳米颗粒治疗载体等方法来克服这些副作用。此外, 通过对 Aurora-A/TPX2 复合体在不同类型肿瘤中作用机制的进一步研究, 或许可以研发针对不同类型肿瘤的具体抗癌药物, 这将为肿瘤患者制定个性化治疗方案提供更完善的理论支持。

参考文献

- [1] BARR A R, GERGELY F. Aurora-A: the maker and breaker of spindle poles [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 17): 2987-2996.
- [2] WITTMANN T, BOLETI H, ANTONY C, et al. Localization of the kinesin-like protein Xklp2 to spindle poles requires a leucine zipper, a microtubule-associated protein, and dynein [J]. *J Cell Biol*, 1998, 143(3): 673-685.
- [3] BHARDWAJ V K, PUROHIT R. Targeting the protein-protein interface pocket of Aurora-A-TPX2 complex: rational drug design and validation [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39 (11): 3882-3891.
- [4] GLOVER D M, LEIBOWITZ M H, MCLEAN D A, et al. Mutations in aurora prevent centrosome separation leading to the formation of monopolar spindles [J]. *Cell*, 1995, 81(1): 95-105.
- [5] SHINDO M, NAKANO H, KUROYANAGI H, et al. cDNA cloning, expression, subcellular localization, and chromosomal assignment of mammalian aurora homologues, aurora-related kinase (ARK) 1 and 2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 244(1): 285-292.
- [6] ADAMS R R, CARMENA M, EARNSHAW W C. Chromosomal passengers and the (aurora) ABCs of mitosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2001, 11(2): 49-54.
- [7] FU J, BIAN M, JIANG Q, et al. Roles of Aurora kinases in mitosis and tumorigenesis [J]. *Mol Cancer Res*, 2007, 5(1): 1-10.
- [8] PRADHAN T, GUPTA O, SINGH G, et al. Aurora kinase inhibitors as potential anticancer agents: recent advances [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 221: 113495.
- [9] MARUMOTO T, ZHANG D, SAYA H. Aurora-A - a guardian of poles [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(1): 42-50.
- [10] HIROTA T, KUNITOKU N, SASAYAMA T, et al. Aurora-A and an interacting activator, the LIM protein Ajuba, are required for mitotic commitment in human cells [J]. *Cell*, 2003, 114(5): 585-598.
- [11] FLOYD S, PINES J, LINDON C. APC/C Cdh1 targets aurora

- kinase to control reorganization of the mitotic spindle at anaphase [J]. *Curr Biol*, 2008, 18(21): 1649–1658.
- [12] KITAJIMA S, KUDO Y, OGAWA I, et al. Constitutive phosphorylation of aurora-a on ser51 induces its stabilization and consequent overexpression in cancer [J]. *PLoS One*, 2007, 2(9): e944.
- [13] HOLLAND A J, CLEVELAND D W. Boveri revisited: chromosomal instability, aneuploidy and tumorigenesis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(7): 478–487.
- [14] BISCHOFF J R, ANDERSON L, ZHU Y, et al. A homologue of drosophila aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers [J]. *Embo J*, 1998, 17(11): 3052–3065.
- [15] SHI K, ZHANG J Z, YANG L, et al. Protein deubiquitylase USP3 stabilizes Aurora-A to promote proliferation and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1196.
- [16] CHENG X, WANG J, LU S, et al. Aurora kinase A (AURKA) promotes the progression and imatinib resistance of advanced gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 407.
- [17] HONG O Y, KANG S Y, NOH E M, et al. Aurora kinase A induces migration and invasion by inducing epithelial-to-mesenchymal transition in colon cancer cells [J]. *BMB Rep*, 2022, 55(2): 87–91.
- [18] SHEN Z, YIN L, ZHOU H, et al. Combined inhibition of AURKA and HSF1 suppresses proliferation and promotes apoptosis in hepatocellular carcinoma by activating endoplasmic reticulum stress [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, 44(5): 1035–1049.
- [19] ZHANG Y, MA Y, WANG Y, et al. Aurora kinase a inhibitor MLN8237 suppresses pancreatic cancer growth [J]. *Pancreatology*, 2022, 22(5): 619–625.
- [20] BURGESS E F, LIVASY C, TRUFAN S, et al. Clinical outcomes associated with expression of aurora kinase and p53 family members in muscle-invasive bladder cancer [J]. *Mol Clin Oncol*, 2022, 16(5): 102.
- [21] SOORESHJANI M A, KAMRA M, ZOUBEIDI A, et al. Reciprocal deregulation of NKX3.1 and AURKA axis in castration-resistant prostate cancer and NEPC models [J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 68.
- [22] JIAN F, CHE X, ZHANG J, et al. The long-noncoding RNA SOCS2-AS1 suppresses endometrial cancer progression by regulating AURKA degradation [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 351.
- [23] WINARDI D, CHU P Y, CHEN G Y, et al. Novel Aurora A kinase inhibitor fangchinoline enhances cisplatin-DNA adducts and cisplatin therapeutic efficacy in OVCAR-3 ovarian cancer cells-derived xenograft model [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1868.
- [24] SKOV N, ALVES C L, EHMSSEN S, et al. Aurora kinase A and Bcl-xL inhibition suppresses metastasis in triple-negative breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10053.
- [25] PAZHANI J, VEERARAGHAVAN V P, JAYARAMAN S. Aurora kinase in oral cancer: a potential therapeutic target to improve treatment efficiency [J]. *Oral Oncol*, 2022, 134: 106093.
- [26] RYBIN M J, LAVERDE-PAZ M J, SUTER R K, et al. A dual aurora and lim kinase inhibitor reduces glioblastoma proliferation and invasion [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 61: 128614.
- [27] YANG W, JIANG X X, ZHAO X Y, et al. Treatment of rb-deficient retinoblastoma with Aurora-A kinase inhibitor [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(3): 244–252.
- [28] VAN GIJN S E, WIERENGA E, VAN DEN TEMPEL N, et al. TPX2/Aurora kinase A signaling as a potential therapeutic target in genomically unstable cancer cells [J]. *Oncogene*, 2019, 38(6): 852–867.
- [29] DU R, HUANG C, LIU K, et al. Targeting AURKA in cancer: molecular mechanisms and opportunities for cancer therapy [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 15.
- [30] JOHNSON E O, CHANG K H, GHOSH S, et al. LIMK2 is a crucial regulator and effector of Aurora-A-kinase-mediated malignancy [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 5): 1204–1216.
- [31] ICE R J, MCLAUGHLIN S L, LIVENGOOD R H, et al. NEDD9 depletion destabilizes Aurora A kinase and heightens the efficacy of Aurora A inhibitors: implications for treatment of metastatic solid tumors [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(10): 3168–3180.
- [32] ZHENG X Q, GUO J P, YANG H, et al. Aurora-A is a determinant of tamoxifen sensitivity through phosphorylation of ER α in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2014, 33(42): 4985–4996.
- [33] CHANG S S, YAMAGUCHI H, XIA W, et al. Aurora A kinase activates YAP signaling in triple-negative breast cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(9): 1265–1275.
- [34] KOROBAYNIKOV V, BORAKOVE M, FENG Y, et al. Combined inhibition of Aurora A and p21-activated kinase 1 as a new treatment strategy in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 177(2): 369–382.
- [35] SARKAR S, BRAUTIGAN D L, LARNER J M. Aurora kinase A promotes AR degradation via the E3 ligase CHIP [J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(8): 1063–1072.
- [36] NIKHIL K, RAZA A, HAYMOUR H S, et al. Aurora kinase A-YBX1 synergy fuels aggressive oncogenic phenotypes and chemoresistance in castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 660.
- [37] JIN S, WANG X, TONG T, et al. Aurora-A enhances malignant development of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) by phosphorylating β -catenin [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9

- (1): 249–259.
- [38] DU R, HUANG C, CHEN H, et al. SDCBP/MDA-9/syntenin phosphorylation by AURKA promotes esophageal squamous cell carcinoma progression through the EGFR-PI3K-Akt signaling pathway [J]. *Oncogene*, 2020, 39(31): 5405–5419.
- [39] WANG J, NIKHIL K, VICCARO K, et al. The Aurora-A-Twist1 axis promotes highly aggressive phenotypes in pancreatic carcinoma [J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(6): 1078–1093.
- [40] WANG J, NIKHIL K, VICCARO K, et al. Phosphorylation-dependent regulation of ALDH1A1 by Aurora kinase A: insights on their synergistic relationship in pancreatic cancer [J]. *BMC Biol*, 2017, 15(1): 10.
- [41] ZHONG Y, YANG J, XU W W, et al. KCTD12 promotes tumorigenesis by facilitating CDC25B/CDK1/Aurora A-dependent G2/M transition [J]. *Oncogene*, 2017, 36(44): 6177–6189.
- [42] CHENG A, ZHANG P, WANG B, et al. Aurora-A mediated phosphorylation of LDHB promotes glycolysis and tumor progression by relieving the substrate-inhibition effect [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5566.
- [43] WANG-BISHOP L, CHEN Z, GOMAA A, et al. Inhibition of AURKA reduces proliferation and survival of gastrointestinal cancer cells with activated KRAS by preventing activation of RPS6KB1 [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(3): 662–675.
- [44] POLVERINO F, NASO F D, ASTERITI I A, et al. The Aurora-A/TPX2 axis directs spindle orientation in adherent human cells by regulating NuMA and microtubule stability [J]. *Curr Biol*, 2021, 31(3): 658–667.
- [45] REID T A, SCHUSTER B M, MANN B J, et al. Suppression of microtubule assembly kinetics by the mitotic protein TPX2 [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(7): 1319–1328.
- [46] WADSWORTH P. TPX2 [J]. *Curr Biol*, 2015, 25(24): R1156–1158.
- [47] GIUBETTINI M, ASTERITI I A, SCROFANI J, et al. Control of Aurora-A stability through interaction with TPX2 [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 1): 113–122.
- [48] WANG H, CHU F, ZHANG X F, et al. TPX2 enhances the transcription factor activation of PXR and enhances the resistance of hepatocellular carcinoma cells to antitumor drugs [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 64.
- [49] MATSON D R, DENU R A, ZASADIL L M, et al. High nuclear TPX2 expression correlates with TP53 mutation and poor clinical behavior in a large breast cancer cohort, but is not an independent predictor of chromosomal instability [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 186.
- [50] KOIKE Y, YIN C, SATO Y, et al. TPX2 is a prognostic marker and promotes cell proliferation in neuroblastoma [J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(4): 136.
- [51] SHAO T, JIANG X, BAO G, et al. Comprehensive analysis of the oncogenic role of targeting protein for Xklp2 (TPX2) in human malignancies [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 7571066.
- [52] MA N, TULU U S, FERENZ N P, et al. Poleward transport of TPX2 in the mammalian mitotic spindle requires dynein, Eg5, and microtubule flux [J]. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(6): 979–988.
- [53] KADARA H, LACROIX L, BEHRENS C, et al. Identification of gene signatures and molecular markers for human lung cancer prognosis using an in vitro lung carcinogenesis system [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2009, 2(8): 702–711.
- [54] SCHARER C D, LAYCOCK N, OSUNKOYA A O, et al. Aurora kinase inhibitors synergize with paclitaxel to induce apoptosis in ovarian cancer cells [J]. *J Transl Med*, 2008, 6: 79.
- [55] GOMES-FILHO S M, DOS SANTOS E O, BERTOLDI E R M, et al. Aurora A kinase and its activator TPX2 are potential therapeutic targets in KRAS-induced pancreatic cancer [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(3): 445–460.
- [56] CHU T L H, CONNELL M, ZHOU L, et al. Cell cycle-dependent tumor engraftment and migration are enabled by Aurora-A [J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(1): 16–31.
- [57] JALLEPALLI P V, LENGAUER C. Chromosome segregation and cancer: cutting through the mystery [J]. *Nat Rev Cancer*, 2001, 1(2): 109–117.
- [58] ZHANG C, WU X, ZHANG M, et al. Small molecule R1498 as a well-tolerated and orally active kinase inhibitor for hepatocellular carcinoma and gastric cancer treatment via targeting angiogenesis and mitosis pathways [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65264.
- [59] ABOU-ALFA G K, MAYER R, VENOOK A P, et al. Phase II multicenter, open-label study of oral ENMD-2076 for the treatment of patients with advanced fibrolamellar carcinoma [J]. *Oncologist*, 2020, 25(12): e1837–e1845.
- [60] GROVER A, SINGH R, SHANDILYA A, et al. Ashwagandha derived withanone targets TPX2-Aurora A complex: computational and experimental evidence to its anticancer activity [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30890.
- [61] BHARDWAJ V K, PUROHIT R. Targeting the protein-protein interface pocket of Aurora-A-TPX2 complex: rational drug design and validation [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39(11): 3882–3891.
- [62] JANEČEK M, ROSSMANN M, SHARMA P, et al. Allosteric modulation of AURKA kinase activity by a small-molecule inhibitor of its protein-protein interaction with TPX2 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28528.
- [63] GUPTA A, JAIN R, WAHI D, et al. Abrogation of AuroraA-TPX2 by novel natural inhibitors: molecular dynamics-based mechanistic analysis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 626–633.

(2023-06-27 收稿)

(本文编校:朱岚,张迪)