

Aurora-A 在乳腺癌致瘤机制和预后方面的研究进展

夏良平^{1,2}, 周菲菲^{1,2}, 杨名添^{1,3}, 刘 强^{1,4}

Roles of Aurora-A in tumorigenesis and prognosis of breast cancer

Liang-Ping Xia,^{1,2} Fei-Fei Zhou,^{1,2} Ming-Tian Yang^{1,3} and Qiang Liu^{1,4}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心综合科,
广东 广州 510060
3. 中山大学肿瘤防治中心乳腺科,
广东 广州 510060
4. 中山大学肿瘤防治中心
实验研究部,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of Oncology
in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P.R. China
2. VIP Region,
Sun Yat-sen University Cancer Center,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P.R. China
3. Department of Breast Oncology,
Sun Yat-sen University Cancer Center,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P.R. China
4. Cancer Research Institute,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P.R. China

通讯作者:夏良平

Correspondence to: Liang-Ping Xia

Tel.: 86.20.87343107

Fax: 86.20.87343922

Email: xialiangping@163.com

收稿日期:2008-12-25

修回日期:2009-01-22

[Abstract] Aurora kinases play key roles in the transition of G₂/M phase by regulating functions of centrosomes and microtubules. Overexpression of Aurora-A, a new oncogene, can induce centrosome amplification, aneuploidy and tumor formation. Aurora kinases are closely associated with breast cancer. In this article, we reviewed the mechanisms of Aurora kinases inducing tumorigenesis of breast cancer via interacting with p53 gene, BRCA1 gene, PTEN/PI3K/AKT pathway, gene polymorphism, estrogen, and so on, analyzed the expression of Aurora kinases in breast cancer and its relationship with prognosis.

Key words: Aurora kinase, breast neoplasm, tumorigenesis, prognosis

【摘 要】 Aurora 激酶参与中心体、微管功能调节,对细胞周期 G₂/M 转换起重要作用。Aurora-A 高表达可以引起中心体扩增、异倍体甚至肿瘤,是一个癌基因。Aurora 激酶与乳腺癌的关系比较密切。本文综述了 Aurora 激酶通过 p53 基因、BRCA1 基因、PTEN/PI3K/AKT 信号通路、Aurora 基因多态性、雌激素等因素相互作用参与乳腺肿瘤形成,并分析 Aurora 激酶在乳腺癌中的表达及与预后的关系。

关键词: Aurora 激酶;乳腺肿瘤;致癌机制;预后

中图分类号:R737.9 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2009)06-0668-05

Aurora 家族是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,在哺乳动物中有 Aurora-A、Aurora-B、Aurora-C 三种类型,主要参与调节中心体、微管功能,保证染色体的精确分离和有效的胞浆分离,它们通常都在 G₂/M 期达到高峰,调节着细胞周期中 G₂/M 转换,是调节 M 期进展的关键因子^[1]。其中 Aurora-A 和 Aurora-B 与肿瘤密切相关:首先,Aurora-A 定位在 20q13.2、Aurora-B 定位在 17p13,都在易位、缺失或扩增活跃的染色体区段,意味着它们具有先天的不稳定性^[2];其次,这两个区在乳腺癌和结直肠癌肿瘤组织中以及乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、神经母细胞瘤和宫颈癌细胞株中普遍存在扩增^[2];再者,当 Rat1、NIH3T3 细胞中转染高表达的 Aurora-A 可以使该细胞转化成肿瘤细胞,将这些转染细胞注射到裸鼠体内可见肿瘤形成^[3,4]。

1 Aurora-A 可以导致乳腺癌

Aurora-A/BTAK/STK15/AURKA/AIK1 最早是以 BTAK (breast tumor amplified kinase) 基因产物从乳腺癌中分离出来的。染色体 20q11-q13 区域的扩增在乳腺癌原发灶中表达率为 12%-18%,在细胞株中为 40%,并且这个区域的扩增与淋巴结阴性乳腺癌患者预后差有很明显的相关性,Sen 等^[5]因此认定该区域可能包含有与乳腺癌发生发展有关的新的基因。他比较了乳腺癌细胞株 BT474、MCF7、SKBR3 和对照细胞株 WI38、MCF10 染色体 20q13 区域,最终从此区域分离出 BTAK 基因。Wang 等^[6]建立了 MMTV-Aurora-A 转基因老鼠模型,发现高表达 Aurora-A 致瘤潜伏期很长,致瘤率也比较低,2 个月时转基因鼠和对照组基因组一样,4 个月时转基因鼠才出现中心体扩增和异倍体,20 个月时 40%的鼠都形成了

乳腺肿瘤。在肿瘤形成前,Aurora-A 高表达导致基因不稳定,如中心体扩增、四倍染色体形成、未成熟姊妹染色单体分离等。作者证实 Aurora-A 作为一个癌基因导致恶性转化是通过基因不稳定性 and 活化 AKT 及其下游信号通路引起的。在 Zhang 等^[7]的研究中,Aurora-A 高表达并不能引起乳腺癌形成。可能的原因是^[6],首先,上述两个模型中启动子尽管都需要雌激素刺激,但表达条件不同,前者的启动子表达比较容易,因为其本身在怀孕时高表达,并且试验鼠都经历了至少 5 次怀孕周期,有很高的雌激素水平;后者的启动子表达的条件是必须清除 stopper,而这需要高水平的雌激素激活 WAP-Cre,但试验鼠只经过了一个怀孕周期,低水平的雌激素不足以完全清除 stopper。其次是因为一个怀孕周期不足以激活 Aurora-A 达到抑制 p53 的程度。

2 Aurora-A 导致乳腺癌的机制

2.1 Aurora-A 与 p53 基因的关系

Aurora-A 和 p53 基因之间存在相互调节,p53 通过位于 Aurora-A N 末端的 Aurora-box 直接与 Aurora-A 结合,抑制 Aurora-A 激酶活性、抑制 Aurora-A 所致的中心体扩增、抑制 Aurora-A 转化 NIH3T3 细胞的能力,Aurora-A 可对 p53 315 位丝氨酸磷酸化,导致它通过泛素化途径降解^[8],而 Aurora-A 对 p53 215 位丝氨酸磷酸化是更为重要的 p53 灭活机制^[9]。在 MMTV-Aurora-A 转基因老鼠模型中^[6],在 p53(+/-)突变的背景下,6 个月就发生了肿瘤,而在 18 个月时致癌率达到了 70%,明显高于没有 p53(+/-)突变背景的转基因鼠致瘤时间和致瘤率,并且在 15 只月龄匹配的 p53(+/-)老鼠组则无肿瘤发生。这些提示 p53(+/-)突变促进了乳腺中高表达 Aurora-A 致瘤性。在 Zhang 等^[7]动物模型中,尽管高表达 Aurora-A 并没有引起肿瘤形成,但却发现了 p53 聚集和 p53 依赖的凋亡增加,是否意味着 Aurora-A 致癌性是通过降解 p53 而实现的呢?而在 MMTV-Aurora-A 转基因老鼠模型中,既没有明显的 P53 蛋白升高,也没有明显的凋亡增加。这可能是因为 Aurora-A 引起的基因不稳定性激

活了 p53,而怀孕激素维持的 Aurora-A 高表达导致 p53 降解,两者达到平衡。

2.2 Aurora-A 与 BRCA1 基因的关系

BRCA1 (breast cancer associated gene 1) 是乳腺癌和卵巢癌特有的基因,位于中心体上,在调节中心体数目上起重要作用。在生理情况下 Aurora-A 与 BRCA1 结合并使其 S308 磷酸化,促进细胞从 G₂ 期向 M 期转变,当 BRCA1 基因突变成 BRCA1-S308N 时,Aurora-A 则不能使其磷酸化,而 BRCA1 大部分的突变都是移码突变或无意义的突变,因为与其功能相关的 RING 域和 E3 泛素连接酶都保持完整。在 S 期 BRCA1 泛素连接酶活性直接抑制中心体依赖的微管成核,但在 M 期时中心体微管成核升高了 5 倍,而 BRCA1 的浓度也达到高峰,这似乎与 S 期的情况完全不同。Sankaran 等^[10]发现 BRCA1 依赖的中心体微管成核抑制在 S 期高,而在 M 期低,因为在 M 期中心体主要不是由 BRCA1 调节。M 期升高的 Aurora-A 通过降低 BRCA1 的 E3 泛素连接酶活性而降低 BRCA1 抑制中心体微管成核功能,BRCA1 被 PP1 α (protein phosphatase 1 α)去磷酸化后加强了 BRCA1 E3 泛素连接酶活性,进一步抑制中心体微管成核能力,在这个过程中 BRCA1、Aurora-A 和 PP1 α 之间形成一个调节环:在 G₂/M 期,升高的 Aurora-A 同时抑制 BRCA1 和 PP1,导致中心体微管成核显著增加,在有丝分裂的后期随着 Aurora-A 降解,BRCA1 和 PP1 功能恢复,PP1 抑制 Aurora-A 的功能,而 PP1 又被 cdc2、cdc25 和 Aurora-A 调节。

2.3 Aurora-A 与 PTEN/PI3K/AKT 信号通路的关系

Aurora-A 升高导致的异倍体细胞为什么避免死亡或凋亡而成活并形成肿瘤呢?在 MMTV-Aurora-A 转基因鼠模型中^[6],作者指出可能是因为 PTEN/PI3K/AKT 信号通路被活化。在 4 个月时,转基因鼠乳腺组织中的 pAKT 就比对照组升高,而在怀孕期、经产鼠的乳腺组织中明显升高。不仅仅是磷酸化的 AKT 升高,而且 AKT 下游基因 mTOR 和 GSK-3 β 都升高,与 pAKT 和 GSK-3 β 相关的 cyclin D1 也升高。这都提示 PTEN/

PI3K/AKT 信号通路的活化有可能使得四倍体细胞继续增生。有趣的是在 MMTV-Aurora-A 鼠和 MMTV-Aurora-A p53(+/-)鼠中 pAKT 水平是一样的,所以 AKT 的磷酸化不是 p53 引起的。在胰腺癌中 Ras/Raf/MEK/ERK/MAP 信号通路可能参与了 Aurora-A 的致癌性^[2]。

2.4 Aurora-A 与 Aurora 激酶基因多态性的关系

F31I 和 V57I 是 Aurora-A 常见的两个基因多态性变化形式。在 941 例西方乳腺癌和 830 例人群对照资料中^[11],I31/V57 纯合子携带者 (AA+GG 基因型)与本组人群中常见基因型 (TT+GG) 相比,发生乳腺癌的风险升高 60%,在绝经后妇女中更明显 (OR=1.96)。功能性 F31I 多态性与乳腺癌雌激素有关的风险因素之间的相互作用不显著,联合的高风险基因型 I31/V57 并不比参考的 F31/I57 基因型患癌风险高,这可能是高风险基因型在本组人群中的比例低有关。但 Cox 等^[12]发现 Aurora-A 基因 F31I 多态性与美国乳腺癌是有关的。在东方人群中^[13,14] Aurora-A 基因的 Ile31 等位基因与罹患乳腺癌的高风险相关,尤其在体重超标的绝经后妇女中,并且这种阳性相关性随着体内高浓度和长期的雌激素暴露而变化。并且 Ile/Ile 基因型在中国人中高达 40% 以上^[13],明显高于高加索人的 6%,而在 57 密码子并没有差异。当同时有 Ile31 和 Ile57 等位基因时患乳腺癌的风险要比纯合子的 Phe31 和 Val57 等位基因高 40%,但是这种阳性关系并未达到统计学水平。有趣的是乳腺癌中 Aurora-A 基因扩增只有 12%~18%,而蛋白质的过度表达却>90%,这可能是因为乳腺组织中的基因已经被雌激素上调了。另外,中国人的 Ile/Ile 是高加索人的 7 倍,但中国人的乳腺癌发病率明显低于西方人,这可能是因为乳腺癌中其它因素如环境因素、其它基因多态性等缓冲了 Ile/Ile 基因型的致癌性。

Aurora-A 基因 F31I 多态性与乳腺癌的风险到底有无关系呢?Ewart-Toland 等^[15]收集包含结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、皮肤癌、肺癌和食管癌等 10 个独立的病例对照资料进行 F31I 多态性分析,同时和 5 篇已发表的文章进行

meta 分析,共计 9549 例病例和 8326 例对照。从总体上看,T+91A 杂合子($OR=1.10$, $P=0.006$)和 T+91A 纯合子($OR=1.40$, $P<0.001$) 都明显增高了患癌风险。在 4 个乳腺癌资料的 Meta 分析中只有 T+91A 纯合子增高发病风险($OR=1.35$)。在 10 个独立研究中的 9 个研究各自提示 T+91A 纯合子意义只是接近统计学水平。Fletcher 等^[16]专门在乳腺癌研究中进行了 meta 分析。首先,作者将 507 例双侧乳腺癌患者病历资料和 875 例健康者的资料对照,目的是希望这组资料比非选择性的病例研究更能够证明基因多态性在乳腺癌中的作用,因为在非选择性病例中多数都是单侧乳腺癌和没有乳腺癌家族史。Ile/Ile 纯合子者发生双侧乳腺癌的 OR(odds ratio)为 0.63,这和发生单侧乳腺癌的风险是一致的($OR=0.79$)。其次,将 2005 年之前发表的 5 篇关于 Aurora-A 基因 F31I 多态性与乳腺癌的关系文章^[11,13-15,17],连同作者自己的资料一起 meta 分析,发现各报道的结果具有显著的差异性,其中只有一篇报道提示两者之间有很强的联系,当把这篇文章剔除之后,剩下的资料显示是一个阴性结果。这两组 meta 分析的资料有 3 篇是相同的^[11,13,17]。

3 Aurora-A 可能是乳腺癌发生的早期事件

Aurora-A 可能是 DCIS (ductal carcinoma in situ)向浸润性癌转化的调节子,是乳腺癌发生的早期事件:乳腺癌癌旁的导管上皮、DCIS 和浸润性导管癌中 Aurora-A 高表达分别是 78%、70%和 32%,前两者明显高于后者^[18];Aurora-A 基因 AA+GG 携带者发生浸润性乳腺癌的风险并不高($OR=1.45$),发生原位癌的风险接近 3 倍($OR=2.93$)^[11];在老鼠的乳腺癌模型中 Aurora-A 基因扩增^[19]和人卵巢癌中 Aurora-A 过度表达^[20]都是早期事件;在 MMTV-Aurora-A 转基因鼠模型中也发现 Aurora-A 基因导致乳腺上皮中心体异常、基因不稳定性,最后导致乳腺癌形成^[6]。但是也有相反的报道^[21]:Aurora-A 在正常组织和 DCIS 中低表达而浸润性癌高表达。Li 等^[22]用雌激素处理 ACI (August/

Copenhagen/Irish) 老鼠,3~6 个月时 100%发生 MGT(mammary gland tumor),E2 (17 beta-estradiol)治疗 3 个月时在不典型增生区域内 30%中心体扩增,4 个月时 DCIS 中 38%出现中心体扩增,但是在 MGT 中中心体扩增高达 90%以上,而在无不典型增生的导管中中心体增生不足 7%。由此可见中心体扩增是发生 MGT 的早期事件。在经过 E2 处理而获得的 MG(mammary gland)和 MGT 中发生异倍体前的分子变化与人散发性乳腺癌早期浸润前的分子变化相似。在经过 4 个月 E2 治疗的 MG 中,Aurora-A mRNA 和蛋白质水平都升高到了 MGT 内的水平。这提示 DCISs 内高水平的 Aurora-A 可能是 MGT 发展早期的关键事件。

4 Aurora-A 与雌激素的关系

雌激素通过有丝分裂原效应导致乳腺上皮的恶性增殖来促进乳腺癌发展,而 Aurora-A 调节有丝分裂,所以这两者之间可能存在关联^[14]。在 E2 培养后,MCF7 中 Aurora-A 基因明显上调^[23]。Li 等^[22]发现 ACI 老鼠经过 3~6 个月的 2 mg 雌激素和 3 mg 雌激素处理后 100%发生 MGT,只是高剂量 E2 组在肿瘤大小和数目上较多。与对照组的乳腺相比,低剂量治疗组和高剂量治疗组的 Aurora-A mRNA 分别升高了 1.4 倍和 1.5 倍,而 Aurora-A 蛋白质则分别升高了 7.2 倍和 7.4 倍。在经过 E2 诱导出的 MGT 中中心体数目明显增多,而在癌旁未受到影响的乳腺上皮和未治疗的乳腺上皮内中心体分布正常。有趣的是应用化学和环境致瘤物往往引起二倍体 MGT,而 E2 诱导的 MGT 都是异倍体^[24]。在 E2 诱导的不典型增生、DCIS、MGT 中较早失去了中心体的动态平衡,这个过程与雌激素介导的 c-myc 过度表达有关^[25]。为了了解雌激素如何调节 Aurora-A,Lee 等^[26]用 10 nmol/L E2 处理 MCF7 细胞产生了雌激素受体依赖式的 Aurora-A 上调,但这种上调不仅仅局限在 Aurora-A。解除 tamoxifen 诱导的生长停滞,在雌激素存在的情况下,Aurora-A 的表现和其它有丝分裂标记物的表现一致;用 RNA 干扰下调 Aurora-A 导致 MCF7 细胞雌激素诱导

的、锚地依赖的独立生长显著性下降;敲掉 Aurora-A 可以克服雌激素诱导的 MCF7 细胞 docetaxel 敏感性下降,作者认为 Aurora-A 升高是雌激素介导的细胞增殖的间接结果。BMI (body mass index)和 WHR (waist-to-hip ratio) 是反映内源性雌激素暴露水平的指标,在高 BMI 或 WHR 人群中^[13],Phe/Ile 和 Ile/Ile 与乳腺癌高风险明显相关,尤其是在绝经后妇女中,在携带 Ile/Ile 基因型的超重绝经后妇女中罹患乳腺癌的风险是携带 Phe/Phe 基因型人群的 4 倍($OR=4.1$)。

5 Aurora-A 与预后关系

在随访了 15 年的 638 例乳腺癌患者资料中,Nadler 等^[27]发现 Aurora-A 高表达与低生存率密切相关($P=0.0005$),在整组病例和淋巴结阴性病例中都有显著性,并且 Aurora-A 高表达与高核分级、HER-2/neu 高表达和 PR+明显相关,在多因素分析时 Aurora-A 高表达与肿瘤大于 2 cm、ER 状态、淋巴结阳性均是独立的预后指标,同时作者发现 Aurora-B 并不具备这样的预测预后价值。需要指出的是本资料的特殊性:首先,作者收集的是 1962~1980 年的病例,淋巴结阴性患者都未进行化疗,15%的淋巴结阳性者接受了化疗,1978 年后治疗的患者占 27%,她们都接受了 Tamoxifen 治疗。由此可见作者所选择的病例历史比较长,治疗原则和现在有很大区别。其次,作者采用的是新的有别于传统的病理学记分方法 AQUA(automated quantitative analysis)。在 112 例包含 31%阴性淋巴结的乳腺癌患者资料中,Aurora-A 阳性和阴性组无复发,生存率差异无显著性($P=0.34$),总生存率差异也无显著性($P=0.42$),只是核分级和 Aurora-A 之间有临界性相关性($P=0.05$)^[28]。Royce 等^[28]认为这种差异可能与样本大小、阴性淋巴结患者比例以及计算 Aurora-A 蛋白质表达的方法不同有关,也可能与本组病例在随访期间内死亡和复发的人数比较少有关,与 Aurora-A 是乳腺癌的早期事件而非是进展期事件有关。Nadler 等^[27]认为 Aurora-A 是传统病理学指标的有益补充,帮助从淋巴结阴性患者中选择

预后比较差的患者,在早期乳腺癌中 Aurora-A 高表达者需要更积极的处理。

6 Aurora-A 在乳腺癌中的表达

在乳腺癌细胞株 MDA-MB-231、MDA-MB-435、MDA-MB-436、MCF-7、T47D、SKBR3、BT-474、BT-20 和 ZR-7510 中,Western blot 结果显示除了 T47D 和 SKBR3 中 Aurora-B 没有显影、MDA-MB-435 中 Aurora-A 弱显影外,其它细胞株中 Aurora-A 和 Aurora-B 都是明显显影^[27],在 Royce 等^[28]的研究中乳腺癌细胞株 BT474 中 Aurora-A 高表达,而正常乳腺上皮细胞 MCF10 低表达。乳腺癌组织中 Aurora-A 的表达见表 1。

表 1 乳腺癌中 Aurora-A 表达率
Table 1 The expression of Aurora-A in breast cancer

Reference	Pathologic type	Cases	Test method	Expression rate
Tanaka et al. ^[21] (1999)	Invasive ductal carcinoma	33	Immunohistochemistry	94%
	Fibrocystic disease	6	Immunohistochemistry	Weak expression
	Intraductal papilloma	3	Immunohistochemistry	Very weak and was only seen in certain parts
	Normal mammary tissue	6	Immunohistochemistry	No staining
Miyoshi et al. ^[29] (2001)	Breast cancer	47	RT-PCR	mRNA increase in 64% cases, (mRNA level was 0.310 ± 0.413)
	Normal mammary tissue	9	RT-PCR	(mRNA level was 0.044±0.029)
Hoque et al. ^[18] (2003)	Invasive ductal carcinoma	37	Immunohistochemistry	32%
	Ductal carcinoma in situ	25	Immunohistochemistry	70%
	Non-malignant mammary ducts	25	Immunohistochemistry	78%
Royce et al. ^[28] (2004)	Invasive ductal carcinoma	112	Immunohistochemistry	26%
	BT474 cell line		Immunohistochemistry	Overexpression
	MCF10 cell line		Immunohistochemistry	Low expression

7 小结及展望

Aurora 激酶与乳腺癌的关系比较密切,Aurora-A 基因最初从乳腺癌中分离出来^[5],Aurora-A 可以成功诱导乳腺癌^[6],乳腺癌中 Aurora-A 和/或 Aurora-B 的表达是比较常见的,表达率为 26%~94%。Aurora-A 高表达是乳腺癌患者独立的预后指标,并且与预后相关。Aurora 激酶已经做为分子靶点表现了抗肿瘤能力^[30-32],并且众多的 Aurora 激酶抑制剂已经进入临床试验^[33];进入临床前期试验的有 CHR-3520、CTK-110、CYC-116、ENMD-981693、JNJ-7706621、PHA-680632、SNS-314、MP-529 和 MP-235,进入 I 期临床试验的有 PHA-739358、AT-9283、MLN-8054、R-763、SU6668、Hesperadin 和 ZM447439,进入 II 期临床试验的有 VX-680。相信 Aurora 激酶抑制剂在乳腺癌治疗中很快就会有尝试。

[参 考 文 献]

[1] Liu Q, Ruderman JV, Aurora A, mitotic entry, and spindle bipolarity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(15):5811-5816.

[2] 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.

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

[4] Bischoff JR, Anderson L, Zhu Y, et al. A homologue of Drosophila aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers [J]. EMBO J, 1998,17:3052-3065.

[5] Sen S, Zhou H, 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.

[6] Wang X, Zhou YX, Qiao W, et al. Overexpression of aurora kinase A in mouse mammary epithelium induces genetic instability preceding mammary tumor formation [J]. Oncogene, 2006, 25(54):7148-7158.

[7] Zhang D, Hirota T, Marumoto T, et al. Cre-loxP-controlled periodic Aurora-A overexpression induces mitotic abnormalities and hyperplasia in mammary glands of mouse models [J]. Oncogene, 2004,23(54):8720-8730.

[8] Katayama H, Sadai K, Kawai H, et al. Phosphorylation by aurora kinase A induces mda2-mediated destabilization and inhibition of p53 [J]. Nat Genet, 2004,36(1):55-62.

[9] Liu Q, Kaneko S, Yang L, et al. Aurora-A abrogation of p53 DNA binding and transactivation activity by phosphorylation of serine 215 [J]. J Biol Chem, 2004,279 (50):52175-52182.

[10] Sankaran S, Crone DE, Palazzo RE, et al. Aurora-A kinase regulates breast cancer associated gene 1 inhibition of centrosome-dependent microtubule nucleation [J]. Cancer Res, 2007,67 (23):11186-11194.

[11] Egan KM, Newcomb PA, Ambrosone CB, et al. STK15 polymorphism and breast cancer risk in a population-based study [J]. Carcinogenesis, 2004,25(11):2149-2153.

[12] Cox DG, Hankinson SE, Hunter DJ.

- Polymorphisms of the AURKA (STK15/aurora kinase) gene and breast cancer risk (United States) [J]. *Cancer Causes Control*, 2006,17(1):81-83.
- [13] Dai Q, Cai QY, Shu XO, et al. Synergistic effects of STK15 gene polymorphisms and endogenous estrogen exposure in the risk of breast cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004,13(12):2065-2070.
- [14] Lo YL, Yu JC, Chen ST, et al. Breast cancer risk associated with genotypic polymorphism of the mitosis-regulating gene Aurora-A/STK15/BTAK [J]. *Int J Cancer*, 2005,115(2):276-283.
- [15] Ewart-Toland A, Dai Q, Gao YT, et al. Aurora-A/ STK15 T+91A is a general low penetrance cancer susceptibility gene: a meta-analysis of multiple cancer types [J]. *Carcinogenesis*, 2005,26(8):1368-1373.
- [16] Fletcher O, Johnson N, Palles C, et al. Inconsistent association between the STK15 F31I genetic polymorphism and breast cancer risk [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006,98(14):1014-1048.
- [17] Sun T, Miao X, Wang J, et al. Functional Phe31Ile polymorphism in Aurora A and risk of breast carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2004,25(11):2225-2230.
- [18] Hoque A, Carter J, Xia W, et al. Loss of aurora A/STK15/BTAK overexpression correlates with transition of in situ to invasive ductal carcinoma of the breast [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003,12(12):1518-1522.
- [19] Goepfert T, Adigun YE, Zhong L, et al. Centrosome amplification and overexpression of aurora A are early events in rat mammary carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2002,62(14):4115-4122.
- [20] Gritsko TM, Coppola D, Paciga JE, et al. Activation and overexpression of centrosome kinase BTAK/Aurora-A in human ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2003,9(4):1420-1426.
- [21] Tanaka T, Kimura M, Matsunaga K, et al. Centrosomal kinase AIK1 is overexpressed in invasive ductal carcinoma of the breast [J]. *Cancer Res*, 1999,59(9):2041-2044.
- [22] Li JJ, Weroha SJ, Lingle WL, et al. Estrogen mediates Aurora-A overexpression, centrosome amplification, chromosomal instability, and breast cancer in female ACI rats [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004,101(52):18123-18128.
- [23] Hodges LC, Cook JD, Lobenhofer EK, et al. Tamoxifen functions as a molecular agonist inducing cell cycle-associated genes in breast cancer cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2003,1(4):300-311.
- [24] Li JJ, Papa D, Davis MF, et al. Ploidy differences between hormone- and chemical carcinogen-induced rat mammary neoplasms: comparison to invasive human ductal breast cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2002,3(1):56-65.
- [25] Li SA, Weroha SJ, Li JJ. Prevention of solely estrogen-induced mammary tumors in female aci rats by tamoxifen: evidence for estrogen receptor mediation [J]. *J Endocrinol*, 2002,175(2):297-305.
- [26] Lee HH, Zhu Y, Govindasamy KM, et al. Downregulation of Aurora-A overrides estrogen-mediated growth and chemoresistance in breast cancer cells [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008,15(3):765-775.
- [27] Nadler Y, Camp RL, Schwartz C, et al. Expression of Aurora A (but not Aurora B) is predictive of survival in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008,14(14):4455-4462.
- [28] Royce ME, Xia W, Sahin AA, et al. STK15/Aurora-A expression in primary breast tumors is correlated with nuclear grade but not with prognosis [J]. *Cancer*, 2004,100(1):12-19.
- [29] Miyoshi Y, Iwao K, Egawa C, et al. Association of centrosomal kinase STK15/BTAK mRNA expression with chromosomal instability in human breast cancers [J]. *Int J Cancer*, 2001,92(3):370-373.
- [30] Long ZJ, Xu J, Yan M, et al. ZM 447439 inhibition of aurora kinase induces Hep2 cancer cell apoptosis in three-dimensional culture [J]. *Cell Cycle*, 2008,7(10):1473-1479.
- [31] Carpinelli P, Ceruti R, Giorgini ML, et al. PHA-739358, a potent inhibitor of Aurora kinases with a selective target inhibition profile relevant to cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007,6(12 Pt 1):3158-3168.
- [32] Gautschi O, Heighway J, Mack PC, et al. Aurora Kinases as anticancer drug targets [J]. *Clin Cancer Res*, 2008,14(6):1639-1648.
- [33] Agnese V, Bazan V, Fiorentino FP, et al. The role of Aurora-A inhibitors in cancer therapy [J]. *Ann Oncol*, 2007,18(Suppl 6):vi47-52.

[编辑:林志祥;校对:夏宁静]