

极光激酶 B 抑制剂的 research 进展

马澜婧, 杜海琛, 张百红*

中国人民解放军联勤保障部队第 940 医院 肿瘤科, 甘肃 兰州 730050

摘要: 极光激酶是维持细胞基因组完整性的关键丝氨酸/苏氨酸有丝分裂调节激酶, 由 3 个成员极光激酶 A、B、C 组成, 其中极光激酶 B 在有丝分裂中起着至关重要的作用。极光激酶 B 在多种恶性肿瘤中过表达, 故极光激酶 B 被作为有吸引力的抗癌药物靶点被广泛研究, 目前已经开发了多种靶向极光激酶 B 的小分子抑制剂。介绍了极光激酶 B 特异性抑制剂、进入临床试验阶段的泛极光激酶抑制剂等的研究进展, 希望为极光激酶 B 抑制剂的开发和临床使用提供参考。

关键词: 极光激酶; 极光激酶 B; 有丝分裂; 极光激酶 B 抑制剂; 泛极光激酶抑制剂

中图分类号: R961 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)10-2620-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.041

Research progress on aurora kinase B inhibitors

MA Lan-jing, DU Hai-chen, ZHANG Bai-hong

Department of Oncology, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China

Abstract: Aurora kinase is a key serine/threonine mitotic regulatory kinase that maintains the integrity of the cell genome, consisting of three members, aurora kinases A, B, and C. Aurora kinase B plays a crucial role in mitosis. Over-expression of aurora kinase B is frequently observed in various malignant tumors, so aurora kinase B has been widely studied as an attractive anticancer drug target. Currently, various small molecule inhibitors targeting aurora kinase B have been developed. This article introduces the research progress of aurora kinase B specific inhibitors and pan-aurora kinase inhibitors entering the clinical trial stage, hoping to provide reference for the development and clinical use of aurora kinase B inhibitors.

Key words: aurora kinase; aurora kinase B; mitosis; aurora kinase B inhibitor; pan-aurora kinase inhibitor

极光激酶 (AURK) 是维持细胞基因组完整性的关键丝氨酸/苏氨酸有丝分裂调节激酶, 由 3 个成员极光激酶 A、B、C 组成^[1]。其中极光激酶 B (AURKB) 由位于 17 号染色体上的 AURKB 基因编码, 是染色体载体复合体 (CPC) 的激酶模块组成蛋白, 在有丝分裂中起着至关重要的作用^[2]。该复合体定位模块还包括内着丝粒蛋白 (INCENP)、北极素和生存素^[3]。AURKB 在有丝分裂过程中最活跃。有丝分裂启动前, AURKB 广泛分布在染色体臂上, 通过组蛋白 H3 和中心体蛋白 A 的磷酸化促进染色体浓缩^[4-5]。在有丝分裂前中期阶段, AURKB 作为 CPC 的一部分, 移动至着丝粒处, 并保持在这个位置, 一旦细胞分裂, AURKB 将进一

步迁移到中心纺锤体^[6-7]。AURKB 已被证明可以调节着丝粒激活纺锤体组装检查点^[8-9]。并且 AURKB 受小泛素样修饰物、去泛素化酶、类端粒沉默干扰体 1 和赖氨酸特异性去甲基酶等多种表观遗传修饰酶调节^[10-13]。AURKB 确保染色体的充分对齐和分离, 并在中期到后期过渡期间重新定位到微管^[14]。研究表明, 细胞对着丝粒处的低张力敏感, 并通过主动募集 AURKB 进行纠错来做出反应^[15]。最新的研究提示, AURKB 也可通过调节复制蛋白 A 维持基因组稳定性^[16]。而调节复制蛋白 A 亦可以通过人类肿瘤抑制因子环指蛋白 20 介导的组蛋白 H2B 单泛素化途径确保着丝粒处 AURKB 的适当激活和 DNA 断裂处修复蛋白的有效负载^[17]。

收稿日期: 2023-06-11

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (22JR5RA021)

作者简介: 马澜婧 (1987—), 女, 主治医师, 硕士, 主要从事肿瘤内科临床治疗研究。E-mail: lanjing2009@qq.com

*通信作者: 张百红 (1970—), 男, 副主任医师, 博士, 主要从事肿瘤起源基础研究。E-mail: bhzhang1999@126.com

上述生理过程也受外源性因素影响。研究发现城市灰尘颗粒可通过失活有丝分裂早期着丝粒处的 AURKB 功能破坏有丝分裂进程^[18]。孕酮受体膜成分 1 可通过调节 AURKB 和纺锤体、CPC 之间的联系影响卵泡生长^[19]。HIV-1 包膜蛋白和 CD4 相关作用诱导 AURKB 重新定位到着丝粒, 该作用与 HIV 在细胞间融合和传播活性有关^[20]。致癌基因 *v-Src* 可通过间接抑制 AURKB 活性而使 AURKB 离域^[21]。丙型肝炎病毒感染人肝癌 Huh-7.5 细胞可导致 AURKB 活性降低, 影响炎症途径^[22]。而 4-苯氧基喹啉衍生物可通过破坏 AURKB 的有丝分裂定位实现抗肿瘤作用^[23]。淋巴细胞抗原 6K 通过 AURKB 及其底物组蛋白 H3 信号轴发挥促癌作用^[24]。

在非有丝分裂的情况下, AURKB 也被证明可以调节端粒酶来维持端粒, 非有丝分裂相关地调节组蛋白 H3 的状态, 以及调节染色质重塑^[25-27]。有研究表明 AURKB 抑制剂对葡萄膜黑色瘤的抗肿瘤作用即与该功能有关^[28]。

AURKB 在多种恶性肿瘤中过表达, 并且在所有有过表达 AURKB 的病变中, 组蛋白 H3 的磷酸化都可以清楚地检测到, 并且 AURKB 失调会产生严重的细胞内后果, 故 AURKB 被作为有吸引力的抗癌药物靶点被广泛研究。极光激酶均包含 3 个不同的结构域: 可变 N-末端结构域(39~139 个氨基酸)、保守激酶催化结构域(250~300 个氨基酸)和短 C-末端结构域。立体结构上 AURKB 与 INCENP 形成复合体, 见图 1。AURKB 具有经典的双叶蛋白激酶折叠结构, 其中富含 β 链的 N-末端结合域与核苷酸结合有关, 并与激酶调节因子相互作用; C-末端结构域主要是 α -螺旋的, 用作底物的对接位点, 并含有直接磷酸转移的残基; 而 ATP 结合口袋位于瓣叶之间的界面处^[29], 其内核苷酸的存在有利于晶体接触^[30]。故 AURKB 的 ATP 结合口袋内是小分子抑制剂的理想靶点。主要原理为抑制性底物模拟效应, 即抑制蛋白以 ATP 相关的方式通过与蛋白底物竞争以高亲和力结合到蛋白激酶的催化亚基。具体来说 ATP 竞争性 AURKB 抑制剂结合到 AURKB 的 C 末端结构域, 从而抑制 AURKB 催化活性^[30]。抑制 AURKB 的激酶活性可以阻止染色体排列和分离, 进而阻止细胞分裂, 也可以直接抑制胞质分裂; 此外通过超越纺锤体检查点, 这些细胞在正常时间内退出有丝分裂, 迅速变成四倍体; 并且由于 AURKB 不会阻断细胞周期的进展, 这些高度异常的细胞在

存在大量基因组不稳定的情况下继续增殖, 迅速导致细胞死亡^[31], 这是 AURKB 抑制剂最核心的抗癌原理。AURKB 主要在有丝分裂过程中表达和激活, 非增殖细胞不会受到这些药物的不利影响。考虑到体内大多数正常细胞不会快速增殖, AURKB 抑制剂可能比非特异性细胞毒性药物具有更好的应用前景。

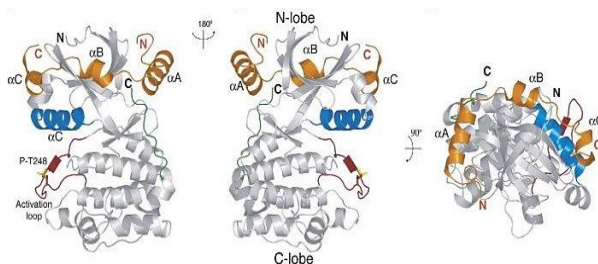


图 1 AURKB:INCENP 立体结构

Fig. 1 Stereo-structure of AURKB:INCENP Complex

目前已经开发了多种靶向 AURKB 的小分子抑制剂, 均可以抑制 AURKB 的自身磷酸化和组蛋白 H3 的磷酸化。由于极光激酶家族的成员在激酶结构域中具有高度同源性, AURKB 抑制剂的活性大多重叠, 针对 AURKB 的特异性抑制剂较少, 有待进一步开发。本文介绍了 AURKB 特异性抑制剂、进入临床试验阶段的泛 AURKB 抑制剂等的研究进展, 希望为 AURKB 抑制剂的开发和临床使用提供参考。

1 AURKB 特异性抑制剂

1.1 巴拉塞替

巴拉塞替是通过优化 ZM447439 开发的基于喹啉衍生物的 ATP 竞争性 AURKB 抑制剂, 包括 AZD1152、AZD1152-HQPA 和 AZD2811 3 种亚型, 半数最大抑制浓度 (IC_{50}) 为 0.37 nmol/L (无细胞测定法) 或 1 nmol/L (激酶测定法)^[32], 与 AURKA 相比, 它对 AURKB 的亲合力高出 1 000 倍以上^[33], 是第一个进入临床试验并已开展试验项目最多的 AURKB 选择性抑制剂。巴拉塞替已证实对多种肿瘤有抑制增殖和/或诱导凋亡的作用。比较有代表性的有巴拉塞替对 T790M 阴性非小细胞肺癌细胞系有强大的抗增殖作用, $IC_{50} < 0.06 \mu\text{mol/L}$ ^[34]。体内外实验均证实巴拉塞替可抑制小细胞肺癌肿瘤生长, $IC_{50} < 50 \text{ nmol/L}$, 且生长抑制程度与癌基因 *C-MYC* 表达水平呈正相关^[35]。进一步研究发现 AURKB 通过在 Ser67 处磷酸化来稳定 *C-MYC*, 然后 *C-MYC* 激活 AURKB 转录, 形成正反馈回路, 这是 AURKB 重要的促癌机制^[36]。最新的研究发现,

AZD1152 对胶质母细胞瘤原代培养细胞有杀伤作用, IC_{50} 为 25 nmol/L, 并且联合肿瘤电场治疗具有协同增效作用^[37]。体内实验证实, 300 nmol/L AZD1152 足以抑制人宫颈癌细胞系 (C33A、HeLa 和 Caski) 的分化和存活; 裸鼠成瘤试验中 ig 给药 50 mg/kg AZD1152 (隔日 1 次, 连续 6 次) 可显著减少 HeLa 细胞肿瘤体积^[38]。

1 项 II 期临床试验表明, 急性髓系白血病第 1~7 天静滴 AZD1152 1 200 mg, 每 28 天重复, 治疗的总体缓解率为 46%^[39]。1 项 II 期临床试验中, 96 h 持续静滴 AZD1152 800 mg, 每 21 天重复, 对于 B 细胞淋巴瘤仅有相对较低的总体缓解率 (20%), 提示 AZD1152 不适合单药治疗^[40]。在泛进展期实体瘤的研究中, AZD1152 最大耐受剂量为 150 mg、48 h 持续静滴或第 1~2 天静滴 110 mg, 均为每 14 天重复; 尽管 23% 的患者治疗后疗效评价为稳定, 但没有完全缓解或部分缓解的病例, 总体 AZD1152 单药治疗疗效欠佳^[41]。以上研究证实 AZD1152 不良反应可控, 中性粒细胞减少症是最常见的, 且是剂量限制性毒性。AZD1152 的给药模式是多日静脉给药或静脉连续输注, 缺乏便利性。因此促进了 AZD1152 纳米颗粒制剂的开发, 即 AZD2811。

研究显示 AZD2811 不仅不良反应更小, 给药模式更便利, 且抗肿瘤活性超过了 AZD1152^[42-43]。2017 年阿斯利康启动了 AZD2811 作为单一疗法或联合疗法治疗无法耐受强化治疗的幼稚或复发/难治性急性髓性白血病的研究, 旨在测试 AZD2811 的最大耐受剂量^[44]。可惜由于阿斯利康公司的战略调整, 该试验于 2021 年提前终止。另 1 项 AZD2811 用于晚期实体瘤患者的安全性、耐受性和药动学的 1 期研究表明, AZD2811 最常见不良事件为小剂量 (≤ 200 mg/周期) 时为疲劳 (27.3%), 大剂量时 (≥ 400 mg/周期) 为中性粒细胞减少症 (37.9%), 中性粒细胞减少症亦为剂量限制性毒性, 最大耐受剂量为 500 mg (第 1 天静滴、每 21 天重复), 总体耐受性良好, 疗效评定部分缓解率和稳定率分别为 2.0%、45.1%^[45]。

体外实验确认 AZD2811 对小细胞肺癌细胞株普遍抗肿瘤活性良好后, 3 项 AZD2811 针对小细胞肺癌的临床试验应运而生^[46]。1 项 AZD2811 单药作为小细胞肺癌二线或三线治疗的临床试验, 疗效评定 33.3% 的病例为稳定, 提前达到研究目的终止^[47]。另有 2 项 AZD2811 联合度伐利尤单抗治疗小细胞

肺癌的试验, 结果尚未发布。最新的研究在 57 种小细胞肺癌细胞系和人源异种移植物模型中, 验证 AZD2811 的生长抑制活性, 发现对 AZD2811 敏感的亚群通常以但不限于高 C-MYC 基因表达为特征, 重要的是 B 细胞淋巴瘤 2 (BCL2) 基因的高表达能够预测小细胞肺癌对 AURKB 抑制剂反应的耐药性, 与 C-MYC 基因状态无关; AZD2811 (30 nmol/L) 诱导的 DNA 损伤和细胞凋亡受到高 BCL2 水平的抑制, AZD2811 (100 nmol/L) 与 BCL2 抑制剂维奈妥拉联合使用可显著致敏耐药模型; 并且在小鼠移植物模型中联合使用 AZD2811 (25 mg/kg, 尾静脉静注, 每周重复) 与维奈妥拉 (100 mg/kg、ig、1 次/d) 耐受性良好; 在体内即使 AZD2811 和维奈妥拉间歇给药也能实现持续的抗肿瘤效果^[48]。目前小细胞肺癌的治疗主要以化疗联合免疫治疗为主, 尚无小分子激酶抑制剂应用到临床。若 AURKB 抑制剂研究进展顺利, 有望实现该治疗领域零的突破。

1.2 Hesperadin

Hesperadin 是一种基于吡啶酮的 ATP 竞争性 AURKB 抑制剂, IC_{50} 为 250 nmol/L (无细胞测定法) 或 3 nmol/L (放射自显影测定法)^[49]。Shamsipour 等^[50]报道 Hesperadin 会导致异常有丝分裂和细胞分裂受损, 用 Hesperadin 处理后 HeLa 细胞不会增殖 (IC_{50} 为 35~43 nmol/L), 并自然成为多倍体。最新的研究发现 Hesperidin 在体外和体内均对葡萄膜黑色素瘤细胞系 (92.1、MEL290、OMM2.3 和 XMP46) 具有显著的抗肿瘤作用 (IC_{50} 为 5 nmol/L~7 μ mol/L), 其机制是 Hesperidin 损害了端粒酶逆转录酶的启动子组蛋白 H3 的磷酸化, 从而停止端粒酶逆转录酶的转录^[28]。

1.3 SP-96

目前几乎所有开发和研究的 AURKB 抑制剂都是 ATP 竞争性抑制剂。SP-96 是一种新发现的小分子喹唑啉衍生物, 是第 1 个针对 AURKB 的非 ATP 竞争性抑制剂^[51]。SP-96 具有极高的选择性, 对 AURKB 的 IC_{50} 低至 0.316 nmol/L。研究表明 SP-96 可抑制三阴性乳腺癌细胞株 MDA-MD-468、肾癌细胞株 A498、结肠癌细胞株 COLO205 和白血病细胞株 CCRF-CEM 的增殖, 总细胞生长减少 50% 的药物浓度 (GI_{50}) 分别为 107、53.2、50.3、47.4 nmol/L^[51]。

1.4 西奥罗尼

西奥罗尼是一种强效的 ATP 竞争性 AURKB 抑制剂, 与大多数 AURKB 抑制剂一致, 西奥罗尼可

以抑制 AURKB 和组蛋白 H3 磷酸化以及诱导 G₂/M 细胞周期阻滞, IC₅₀ 为 9 nmol/L^[52]。西奥罗尼也被证明是血管表皮生长因子受体 (VEGFR) 和集落刺激因子 (GSF) -1 受体的有效抑制剂^[52]。西奥罗尼是 AURKB 特异性抑制剂中唯一的多激酶抑制剂。体内外研究表明西奥罗尼对急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤和肝细胞癌均有抑制肿瘤生长作用^[52-54]。目前针对西奥罗尼的临床试验已进展至 III 期, 感兴趣的靶点主要是晚期实体瘤 (小细胞肺癌、卵巢癌、肝细胞癌) 和非霍奇金淋巴瘤^[55]。

2 进入临床试验阶段的泛 AURK 抑制剂

2.1 GSK1070916

GSK1070916 是一种基于氮杂吡啶的 ATP 竞争性泛 AURK 抑制剂, 对 AURKB、AURKC 具有高度选择性, IC₅₀ 分别为 0.38、1.5 nmol/L, 与 AURKA 相比, 它对 AURKB 的选择性高 250 倍以上^[56], 是为数不多对 AURKA 几乎没有选择性的泛 AURK 抑制剂。GSK1070916 已被证明以 EC₅₀ < 10 nmol/L 抑制 100 多种人肿瘤细胞系肿瘤细胞增殖^[57-58]。已有临床试验测试该药在实体瘤的最大耐受剂量为 85 mg/m² (静滴、第 1~5 天、每 21 天重复), 剂量限制性毒性为中性粒细胞减少^[59]。

2.2 达鲁塞替

达鲁塞替是基于 3-氨基吡啶衍生物的泛 AURK 抑制剂^[60], 对 AURKA、AURKB 和 AURKC 的 IC₅₀ 分别为 13、79、61 nmol/L (无细胞测定法)^[61]。亦有多项体内外试验证实达鲁塞替对多种肿瘤有抑制增殖、诱导凋亡、阻滞细胞周期等作用, 如达鲁塞替抑制肝癌细胞系 (Hep3B) 的细胞增殖 24 h IC₅₀ 为 22.03 μmol/L^[62-63]。最新的研究发现达鲁塞替可诱导结肠癌细胞凋亡, 而 BCL2 家族蛋白可拮抗该作用, 再次证明抑制 BCL2 有助于克服肿瘤细胞对 AURKB 抑制剂的耐药性^[64]。该药在实体瘤的最大耐受剂量已确认为 500 mg/m² (无 GSF 支持) 或 750 mg/m² (有 GSF 支持), 给药方式为 24 h 持续静滴、每 14 天重复, 剂量限制性毒性为中性粒细胞减少^[65]。达鲁塞替在淋巴瘤、多发性骨髓瘤的临床试验正在进展中。

2.3 AT9283

AT9283 是一种吡啶-苯并咪唑衍生物, 是 ATP 竞争性泛 AURK 抑制剂, 对 AURKA 和 AURKB 表现出相似的选择性, IC₅₀ 均为 3 nmol/L^[66], 是为数不多对 AURKC 几乎没有选择性的泛 AURK 抑制

剂。AT9283 之前的临床前研究已有系统报道^[67]。研究显示 AT9283 在酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 敏感或耐药的慢性粒细胞白血病细胞系中表现出浓度相关 (10~100 nmol/L) 的抗增殖活性, 其机制可能是使细胞周期停滞在 G₂/M 期以及诱导细胞凋亡^[68]。目前已有多项 AT9283 应用于非霍奇金瘤、多发性骨髓瘤、难治性白血病和晚期实体瘤的临床试验。

2.4 AMG900

AMG900 是一种基于酞嗪胺的高选择性泛 AURK 抑制剂, 可竞争性地抑制 ATP 与极光激酶活性位点结合, 对 AURKB 的 IC₅₀ 为 4 nmol/L^[69]。研究显示 AMG900 在体外可通过破坏有丝分裂进程以浓度相关性方式 (0.1~100 nmol/L) 抑制胶质母细胞瘤细胞系 (A172、U-87MG、U-118MG) 的生长^[70]。AMG900 亦可通过诱导多倍体化和/或凋亡抑制急性髓系白血病细胞生长, 与阿糖胞苷联合使用有协同增效作用; 在小鼠移植瘤模型中, 肿瘤植入后第 9 天起使用两种给药方案 (22 mg/kg、连续 4 d 或 12.6 mg/kg、连续 7 d) 口服空载体或 AMG900; 与空载体组相比, AMG900 显著降低了骨髓中 MOLM-13 细胞分数, 并且 7 d 方案比 4 d 方案更大程度地降低了肿瘤负担^[71]。与 AT9283 相同, AMG900 亦可通过使细胞周期停滞在 G₂/M 期以及诱导细胞凋亡实现对 TKI 敏感或耐药的慢性粒细胞白血病细胞系浓度相关 (10~500 nmol/L) 的抗增殖活性^[68]。目前每日口服 AMG900 在白血病、实体瘤的最大耐受剂量已确定为 25 mg (无 GSF 支持) 或 40 mg (有 GSF 支持), 剂量限制性毒性为中性粒细胞减少^[72]。

2.5 CYC116

CYC116 是嘧啶-2-胺衍生物, 也是一种 ATP 竞争性泛 AURK 抑制剂, 对 AURKA、AURKB 和 AURKC 的 IC₅₀ 分别为 19、69、9.2 nmol/L^[73]。用 1.25 μmol/L CYC-116 处理 7 h 可以完全抑制 HeLa 细胞裂解物中组蛋白 H3 磷酸化^[74]。1 项 CYC116 针对晚期实体瘤 I 期临床试验已经启动, 但赞助商提前终止了试验。体内研究表明, 在多种实体瘤和白血病异种移植模型中, CYC116 都有令人惊艳的抗肿瘤效果^[75]。最新的研究表明, CYC116 还可以显著促进干细胞来源的心肌细胞的成熟^[76]。

2.6 伊洛拉塞替

伊洛拉塞替也是一种 ATP 竞争性泛 AURK 抑制剂, 对 AURKA、AURKB 和 AURKC 均表现出

强大的抑制作用^[77], IC₅₀ 分别为 120、7、1 nmol/L, 并且是 VEGFR 和 AURK 双激酶抑制剂^[78]。伊洛塞替对多种白血病、淋巴瘤、实体瘤细胞系有抗增殖活性 (IC₅₀ 为 0.3~21 nmol/L)^[78]。截至目前针对该药物已经进行了 4 项临床试验, 包括 3 项 I 期试验和 1 项 II 期试验, 所有这些试验都针对晚期实体瘤进行概念验证和药效学/药动学分析, 目前已确立最大耐受剂量为 180 mg (口服、1 次/d), 最常见的治疗相关不良事件分别为疲劳、厌食和高血压^[77]。

2.7 TAK-901

TAK-901 是一种 ATP 竞争性泛 AURK 抑制剂, 对 AURKA 和 AURKB 的 IC₅₀ 分别为 21、15 nmol/L^[79], 是另一个对 AURKC 几乎没有选择性的泛 AURK 抑制剂。体外疗效已在多种癌症细胞系中得到证实, IC₅₀=40~500 nmol/L, EC₅₀=50~200 nmol/L^[79]。研究发现在胶质母细胞瘤 U-87MG 中 TAK-901 以剂量相关方式显著降低了细胞生长、活力、自我更新、迁移和侵袭, 并诱导细胞凋亡和细胞周期停滞, 其机制可能与 TAK901 下调胆固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP1)的表达和激活有关^[80]。目前已有 2 项针对 TAK-901 的 I 期临床试验启动。

2.8 BI 847325

BI 847325 是 5-烷基吡啶酮衍生物, 是选择性丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (MEK) 和泛 AURK 双激酶 ATP 竞争性抑制剂^[81], 对 AURKA、AURKB 和 AURKC 的 IC₅₀ 分别为 25、3、15 nmol/L^[82]。体内外模型显示, BI 847325 已在许多细胞系有抗肿瘤效果, 并且对 BRAF、KRAS 突变阳性的恶性肿瘤最显著^[1]。每天以 10 mg/kg 的剂量 ig 给药 BI 847325 已被证明在 BRAF 和 KRAS 突变的小鼠异种移植模型有效^[83]。BI 847325 可通过抑制 MEK 克服了 BRAF 抑制剂耐药性, 这种作用在 BRAF 抑制剂获得性耐药模型中得到了进一步的检验和证明^[1]。已有研究证实 MEK 抑制剂曲美替尼和泛 AURK 抑制剂 BI-831266 联合使用可有效抑制胰腺导管腺癌小鼠移植模型的生长^[84], 因此鉴于 BI 847325 是 MEK 和泛 AURK 双激酶抑制剂, 或许 BI 847325 单药用于胰腺导管腺癌也能取得理想抗肿瘤活性。最新的研究发现 BI 847325 可诱导甲状腺癌细胞凋亡, 在体外三维培养模型中观察到, 使用 BI 847325 处理在分子和/或细胞水平上降低了多药耐药性、细胞周期进展、增殖、血管生成和侵袭^[81]。1 项针对 BI 847325 用于晚期实体恶性肿瘤

的 I 期临床试验已经开始。

3 其他泛 AURK 抑制剂

还有数个通过临床前验证的泛 AURK 抑制剂, 有 ZM447439、PHA-680632、逆转素 (Reversine)、GSK650394、CCT129202、CCT137690、槲皮素、吡啶-2-酮衍生物、LXY18 等, 大多数表现出抗肿瘤活性, 尚未启动相关临床试验^[85-93]。VX-680 (MK-0457)、SNS-314、BI 811283、BI 831266、PF-03814735、阿立塞替已进入 I 期临床试验阶段, 显示出良好的耐受性, 并正在推动未来的研究^[94-96]。有部分天然产物, 如杰多霉素可抑制 AURKB, 这可能是杰多霉素的抗肿瘤作用机制之一^[97-98]。

将 AURKB 抑制剂相关临床试验信息进行归纳总结, 见表 1 (来源于 ClinicalTrials.gov, 数据截至 2023 年 10 月 6 日)。

4 结语

极光激酶是细胞分裂过程中保护遗传稳定的重要有丝分裂酶之一。这些酶的异常表达促进了正常细胞向癌细胞的转化。由于 AURKB 不可或缺的生理作用, 多项针对该靶点的小分子抑制剂被研制出来以期应用到抗肿瘤治疗。近年来 AURKB 作为癌症治疗的潜在靶点取得了重大进展, 这代表了抗癌药物开发成果鼓舞人心。目前研发的 AURKB 抑制剂在体内体外均显示出理想的抗肿瘤效果, AURKB 选择性抑制剂在临床试验中亦表现出良好的前景。随着科学对癌症的进一步深入了解, 它们将继续持续改进, 抑制 AURKB 活性的药物未来应用于临床应该是可行的、可实现的。

最新的研究在 53 种不同来源的肿瘤细胞构建的移植瘤模型中发现, 对 AURKB 抑制剂敏感的肿瘤细胞表现出 BH3 相互作用结构域死亡激动剂 (BID) 高表达的特点, 进一步研究发现约 6% 的实体瘤患者 BID mRNA 高表达^[99]。另有 1 项治疗则发现伴随 AURKA/AURKB 扩增的 Burkitt 淋巴瘤患者对传统治疗极度不敏感^[100]。肝细胞癌患者中 AURKB 的表达与 Child-Pugh 分级、微血管侵犯、Edmondson-Steiner 分级和肿瘤复发密切相关^[101]。以上研究为如何筛选 AURKB 抑制剂临床潜在获益患者提供思路。

发现高选择性、强效和良好药理特性的新型抑制剂是未来的任务。笔者认为针对 AURKB 抑制剂的研究可重点关注 4 个方向: (1) 开发和测试更特异的 AURKB 抑制剂; (2) 纳米制剂在降低抑制剂

表 1 AURKB 抑制剂临床试验信息

Table 1 Clinical trials of AURKB inhibitors

名称	肿瘤类型	试验阶段	试验状态	试验编号
AZD1152	淋巴瘤	II 期	完成	NCT01354392
AZD1152	急性髓系白血病	I / II 期	完成	NCT00530699、NCT01019161 NCT00497991、NCT00926731
AZD1152	急性髓系白血病	II / III 期	完成	NCT00952588
AZD1152	实体瘤	I 期	完成	NCT00338182、NCT00497679、NCT00497731
AZD2811	实体瘤	I 期	完成	NCT02579226
AZD2811	小细胞肺癌	II 期	提前终止	NCT04525391、NCT03366675
AZD2811	小细胞肺癌	II 期	正在进行	NCT04745689
AZD2811	急性髓系白血病	I / II 期	提前终止	NCT03217838
VX-680	实体瘤	I 期	提前终止	NCT02532868
VX-680	结直肠癌	I / II 期	提前终止	NCT00099346
VX-680	白血病	I / II 期	完成	NCT00111683
VX-680	白血病	II 期	提前终止	NCT00405054
VX-680	白血病	I 期	提前终止	NCT00500006
VX-680	非小细胞肺癌	II 期	提前终止	NCT00290550
GSK1070916	实体瘤	I 期	完成	NCT01118611
AT9283	淋巴瘤和实体瘤	I 期	完成	NCT00443976
AT9283	白血病	I / II 期	完成	NCT00522990、NCT01431664
AT9283	多发性骨髓瘤	I 期	完成	NCT01145989
AT9283	实体瘤	I 期	完成	NCT00985868
伊洛拉塞替	实体瘤	I 期	完成	NCT02540876、NCT01110486
伊洛拉塞替	实体瘤	II 期	完成	NCT02478320
伊洛拉塞替	血液系统恶性肿瘤	I 期	完成	NCT01110473
TAK-901	血液系统恶性肿瘤	I 期	完成	NCT00807677
TAK-901	实体瘤和淋巴瘤	I 期	完成	NCT00935844
西奥罗尼	实体瘤	I 期	完成	NCT02122809
西奥罗尼	小细胞肺癌	I / II 期	招募中	NCT05271292
西奥罗尼	小细胞肺癌	I / II 期	完成	NCT03216343
西奥罗尼	肝癌	I / II 期	完成	NCT03245190
西奥罗尼	卵巢癌	I / II 期	完成	NCT03166891
西奥罗尼	非霍奇金淋巴瘤	I 期	提前终止	NCT03074825
西奥罗尼	卵巢癌	III 期	招募中	NCT04921527
西奥罗尼	小细胞肺癌	III 期	招募中	NCT04830813
西奥罗尼	非霍奇金淋巴瘤	I / II 期	完成	NCT03974243
西奥罗尼	卵巢癌	II 期	完成	NCT03901118
达鲁塞替	白血病	II 期	完成	NCT00335868
达鲁塞替	多发性骨髓瘤	II 期	完成	NCT00872300
达鲁塞替	前列腺癌	II 期	完成	NCT00766324
AMG900	急性髓系白血病	I 期	完成	NCT01380756
AMG900	实体瘤	I 期	完成	NCT00858377
阿立塞替	实体瘤	I 期	提前终止	NCT00249301、NCT00652158
BI 811283	急性髓系白血病	II 期	完成	NCT00632749
BI 811283	实体瘤	I 期	完成	NCT00701324
BI 847325	实体瘤	I 期	完成	NCT01324830
BI 831266	实体瘤	I 期	完成	NCT00756223
SNS-314	实体瘤	I 期	完成	NCT00519662
CYC116	实体瘤	I 期	完成	NCT00560716
PF-03814735	实体瘤	I 期	完成	NCT00424632

的毒性负荷和提高其功效方面非常有前景,研究应集中在小分子 AURKB 抑制剂纳米制剂上;(3)设计临床试验策略时应纳入 AURKB 抑制剂与其他具有抗肿瘤活性的小分子抑制剂或传统化疗药物或免疫治疗的联合治疗;(4)通过基因检测筛选潜在获益患者亚群。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kovacs A H, Zhao D, Hou J. Aurora B inhibitors as cancer therapeutics [J]. *Molecules*, 2023, 28(8): 3385.
- [2] Mcvey S L, Cosby J K, Nannas N J. Aurora B tension sensing mechanisms in the kinetochore ensure accurate chromosome segregation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8818.
- [3] Carmena M, Wheelock M, Funabiki H, et al. The chromosomal passenger complex (CPC): From easy rider to the godfather of mitosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(12): 789-803.
- [4] Ramkumar N, Patel J V, Anstatt J, et al. Aurora B-dependent polarization of the cortical actomyosin network during mitotic exit [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(10): e52387.
- [5] Segura-Peña D, Hovet O, Gogoi H, et al. The structural basis of the multi-step allosteric activation of aurora B kinase [J]. *Elife*, 2023, 12: e85328.
- [6] Broad A J, Deluca K F, Deluca J G. Aurora B kinase is recruited to multiple discrete kinetochore and centromere regions in human cells [J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(3): e201905144.
- [7] Ali A, Stukenberg P T. Aurora kinases: Generators of spatial control during mitosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1139367.
- [8] Roy B, Han S J Y, Fontan A N, et al. Aurora B phosphorylates Bub1 to promote spindle assembly checkpoint signaling [J]. *Curr Biol*, 2022, 32(1): 237-247.e236.
- [9] Cairo G, Greiwe C, Jung G I, et al. Distinct aurora B pools at the inner centromere and kinetochore have different contributions to meiotic and mitotic chromosome segregation [J]. *Mol Biol Cell*, 2023, 34(5): ar43.
- [10] Di Cesare E, Moroni S, Bartoli J, et al. Aurora B SUMOylation is restricted to centromeres in early mitosis and requires RANBP2 [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 372.
- [11] Li Q, Ma Y, Chang F, et al. The deubiquitinating enzyme complex BRISC regulates aurora B activation via lysine-63-linked ubiquitination in mitosis [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 1335.
- [12] Shirasu T, Yodsanit N, Li J, et al. Neointima abating and

endothelium preserving - An adventitia-localized nanoformulation to inhibit the epigenetic writer DOT1L [J]. *Biomaterials*, 2023, 301: 122245.

- [13] Chen T M, Huang C M, Setiawan S A, et al. KDM5D histone demethylase identifies platinum-tolerant head and neck cancer cells vulnerable to mitotic catastrophe [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5310.
- [14] Yi Q, Chen Q, Yan H, et al. Aurora B kinase activity-dependent and -independent functions of the chromosomal passenger complex in regulating sister chromatid cohesion [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(6): 2021-2035.
- [15] Edgerton H D, Mukherjee S, Johansson M, et al. Low tension recruits the yeast aurora B protein Ipl1 to centromeres in metaphase [J]. *J Cell Sci*, 2023, 136(16): jcs261416.
- [16] Roshan P, Kuppa S, Mattice J R, et al. An aurora B-RPA signaling axis secures chromosome segregation fidelity [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3008.
- [17] Li J, Zhao J, Gan X, et al. The RPA-RNF20-SNF2H cascade promotes proper chromosome segregation and homologous recombination repair [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(20): e2303479120.
- [18] Ryu J, Lee S H, Kim S, et al. Urban dust particles disrupt mitotic progression by dysregulating aurora kinase B-related functions [J]. *J Hazard Mater*, 2023, 459: 132238.
- [19] Lodde V, Luciano A M, Garcia Barros R, et al. Review: The putative role of progesterone receptor membrane component 1 in bovine oocyte development and competence [J]. *Animal*, 2023, 17(Suppl 1): 100783.
- [20] Bruce J W, Park E, Magnano C, et al. HIV-1 virological synapse formation enhances infection spread by dysregulating aurora kinase B [J]. *PLoS Pathog*, 2023, 19(7): e1011492.
- [21] Ota R, Watanabe T, Wazawa Y, et al. v-Src delocalizes aurora B by suppressing aurora B kinase activity during monopolar cytokinesis [J]. *Cell Signal*, 2023, 109: 110764.
- [22] García-Crespo C, Francisco-Recuero I, Gallego I, et al. Hepatitis C virus fitness can influence the extent of infection-mediated epigenetic modifications in the host cells [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1057082.
- [23] Lv G, Shi Q, Zhang T, et al. Integrating a phenotypic screening with a structural simplification strategy to identify 4-phenoxy-quinoline derivatives to potentially disrupt the mitotic localization of aurora kinase B [J]. *Bioorg Med Chem*, 2023, 80: 117173.
- [24] Selvanesan B C, Varghese S, Andrys-Olek J, et al. Lymphocyte antigen 6K signaling to aurora kinase promotes advancement of the cell cycle and the growth of cancer cells, which is inhibited by LY6K-NSC243928

- interaction [J]. *Cancer Lett*, 2023, 558: 216094.
- [25] Ma H T, Poon R Y C. Aurora kinases and DNA damage response [J]. *Mutat Res*, 2020, 821: 111716.
- [26] Romero-Zamora D, Hayashi M T. A non-catalytic N-terminus domain of WRN prevents mitotic telomere deprotection [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 645.
- [27] Warecki B, Bast I, Tajima M, *et al.* Connections between sister and non-sister telomeres of segregating chromatids maintain euploidy [J]. *Curr Biol*, 2023, 33(1): 58-74.e55.
- [28] Wang H, Pan H, Huang X. AURKB enhances chromosomal remodeling of telomeric genes and accelerates tumorigenesis of uveal melanoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(4): 23.
- [29] Sessa F, Mapelli M, Ciferri C, *et al.* Mechanism of aurora B activation by INCENP and inhibition by hesperadin [J]. *Mol Cell*, 2005, 18(3): 379-391.
- [30] Sessa F, Villa F. Structure of aurora B-INCENP in complex with barasertib reveals a potential transinhibitory mechanism [J]. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*, 2014, 70(Pt 3): 294-298.
- [31] Keen N, Taylor S. Aurora-kinase inhibitors as anticancer agents [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(12): 927-936.
- [32] Qi J, Gao X, Zhong X, *et al.* Selective inhibition of aurora A and B kinases effectively induces cell cycle arrest in t(8;21) acute myeloid leukemia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109113.
- [33] Portella G, Passaro C, Chieffi P. Aurora B: A new prognostic marker and therapeutic target in cancer [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(4): 482-496.
- [34] Bertran-Alamillo J, Cattani V, Schoumacher M, *et al.* AURKB as a target in non-small cell lung cancer with acquired resistance to anti-EGFR therapy [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1812.
- [35] Helfrich B A, Kim J, Gao D, *et al.* Barasertib (AZD1152), a small molecule aurora B inhibitor, inhibits the growth of SCLC cell lines *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(10): 2314-2322.
- [36] Jiang J, Wang J, Yue M, *et al.* Direct phosphorylation and stabilization of MYC by aurora B kinase promote T-cell leukemogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(2): 200-215.e205.
- [37] Krex D, Bartmann P, Lachmann D, *et al.* Aurora B kinase inhibition by AZD1152 concomitant with tumor treating fields is effective in the treatment of cultures from primary and recurrent glioblastomas [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 5016.
- [38] Boon S S, Lee Y C, Yip K L, *et al.* Interaction between human papillomavirus-encoded E6 protein and AurB induces cell immortalization and proliferation-A potential target of intervention [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(9): 2465.
- [39] Kantarjian H M, Martinelli G, Jabbour E J, *et al.* Stage I of a phase 2 study assessing the efficacy, safety, and tolerability of barasertib (AZD1152) versus low-dose cytosine arabinoside in elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2013, 119(14): 2611-2619.
- [40] Collins G P, Eyre T A, Linton K M, *et al.* A phase II trial of AZD1152 in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(6): 886-890.
- [41] Schwartz G K, Carvajal R D, Midgley R, *et al.* Phase I study of barasertib (AZD1152), a selective inhibitor of aurora B kinase, in patients with advanced solid tumors [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(2): 370-380.
- [42] Floc'h N, Ashton S, Taylor P, *et al.* Optimizing therapeutic effect of aurora B inhibition in acute myeloid leukemia with AZD2811 nanoparticles [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(6): 1031-1040.
- [43] Floc'h N, Ashton S, Ferguson D, *et al.* Modeling dose and schedule effects of AZD2811 nanoparticles targeting aurora B kinase for treatment of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(5): 909-919.
- [44] Donnellan W B, Atallah E L, Asch A S, *et al.* A phase I/II study of AZD2811 nanoparticles (NP) as monotherapy or in combination in treatment-naïve or relapsed/refractory AML/MDS patients not eligible for intensive induction therapy [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 3919.
- [45] Johnson M L, Wang J S, Falchook G, *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetics of aurora kinase B inhibitor AZD2811: A phase 1 dose-finding study in patients with advanced solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(10): 1906-1915.
- [46] Della Corte C M, Ajpacaja L, Cardnell R J, *et al.* 1749P - activity of the novel aurora kinase B inhibitor AZD2811 in biomarker-defined models of small cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v716.
- [47] Park S, Shim J, Jung H A, *et al.* Biomarker driven phase II umbrella trial study of AZD1775, AZD2014, AZD2811 monotherapy in relapsed small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 8514.
- [48] Ramkumar K, Tanimoto A, Della Corte C M, *et al.* Targeting BCL2 overcomes resistance and augments response to aurora kinase B inhibition by AZD2811 in small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(16): 3237-3249.
- [49] Hauf S, Cole R W, Latorra 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]. *J Cell Biol*, 2003, 161(2): 281-294.
- [50] Shamsipour F, Hosseinzadeh S, Arab S S, *et al.* Synthesis and investigation of new hesperadin analogues antitumor effects on HeLa cells [J]. *J Chem Biol*, 2014, 7(3): 85-91.
- [51] Lakkaniga N R, Zhang L, Belachew B, *et al.* Discovery of SP-96, the first non-ATP-competitive aurora kinase B inhibitor, for reduced myelosuppression [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 203: 112589.
- [52] Deng M, Zhao H, Chen Q, *et al.* CS2164 suppresses acute myeloid leukemia cell growth via inhibiting VEGFR2 signaling in preclinical models [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853: 193-200.
- [53] Deng M, Shi Y, Chen K, *et al.* CS2164 exerts an antitumor effect against human non-Hodgkin's lymphomas *in vitro* and *in vivo* [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 369(2): 356-362.
- [54] Zhou Y, Fu C, Kong Y, *et al.* Antitumor and immunomodulatory effects of a novel multitarget inhibitor, CS2164, in mouse hepatocellular carcinoma models [J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(9): 909-916.
- [55] Sun Y, Yang L, Hao X, *et al.* Phase I dose-escalation study of chiauranib, a novel angiogenic, mitotic, and chronic inflammation inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 9.
- [56] Adams N D, Adams J L, Burgess J L, *et al.* Discovery of GSK1070916, a potent and selective inhibitor of aurora B/C kinase [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(10): 3973-4001.
- [57] Wu Z X, Yang Y, Wang J Q, *et al.* Elevated ABCB1 expression confers acquired resistance to aurora kinase inhibitor GSK-1070916 in cancer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 615824.
- [58] Hardwicke M A, Oleykowski C A, Plant R, *et al.* GSK1070916, a potent Aurora B/C kinase inhibitor with broad antitumor activity in tissue culture cells and human tumor xenograft models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(7): 1808-1817.
- [59] Mcneish I, Anthoney A, Loadman P, *et al.* A phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of the selective aurora kinase inhibitor GSK1070916A [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(15_suppl): 2525.
- [60] Borah N A, Reddy M M. Aurora kinase B inhibition: A potential therapeutic strategy for cancer [J]. *Molecules*, 2021, 26(7): 1981.
- [61] Carpinelli P, Ceruti R, Giorgini M L, *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): 3158-3168.
- [62] Shang Y Y, Yu N, Xia L, *et al.* Augmentation of danusertib's anticancer activity against melanoma by blockage of autophagy [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(1): 136-145.
- [63] Zhu Q, Yu X, Zhou Z W, *et al.* A quantitative proteomic response of hepatocellular carcinoma Hep3B cells to danusertib, A pan-Aurora kinase inhibitor [J]. *J Cancer*, 2018, 9(12): 2061-2071.
- [64] Li J, Chen C H, O'Neill K L, *et al.* Combined inhibition of aurora kinases and Bcl-xL induces apoptosis through select BH3-only proteins [J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(2): 102875.
- [65] Cohen R B, Jones S F, Aggarwal C, *et al.* A phase I dose-escalation study of danusertib (PHA-739358) administered as a 24-hour infusion with and without granulocyte colony-stimulating factor in a 14-day cycle in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(21): 6694-6701.
- [66] Howard S, Berdini V, Boulstridge J A, *et al.* Fragment-based discovery of the pyrazol-4-yl urea (AT9283), A multitargeted kinase inhibitor with potent aurora kinase activity [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(2): 379-388.
- [67] Mills C C, Kolb E A, Sampson V B. Recent advances of cell-cycle inhibitor therapies for pediatric cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(23): 6489-6498.
- [68] Takeda T, Tsubaki M, Genno S, *et al.* AT9283 exhibits antiproliferative effect on tyrosine kinase inhibitor-sensitive and -resistant chronic myeloid leukemia cells by inhibition of aurora A and aurora B [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(5): 2211-2218.
- [69] Geuns-Meyer S, Cee V J, Deak H L, *et al.* Discovery of N-(4-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)pyridin-2-yloxy)phenyl)-4-(4-methylthiophen-2-yl)phthalazin-1-amine (AMG 900), A highly selective, orally bioavailable inhibitor of aurora kinases with activity against multidrug-resistant cancer cell lines [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(13): 5189-5207.
- [70] Ryu J, Pyo J, Lee C W, *et al.* An aurora kinase inhibitor, AMG900, inhibits glioblastoma cell proliferation by disrupting mitotic progression [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(11): 5589-5603.
- [71] Payton M, Cheung H K, Ninniri M S S, *et al.* Dual targeting of aurora kinases with AMG 900 exhibits potent preclinical activity against acute myeloid leukemia with distinct post-mitotic outcomes [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(12): 2575-2585.
- [72] Carducci M, Shaheen M, Markman B, *et al.* A phase 1, first-in-human study of AMG 900, an orally administered pan-aurora kinase inhibitor, in adult patients with

- advanced solid tumors [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(6): 1060-1071.
- [73] Kollareddy M, Zheleva D, Džubák P, *et al.* Identification and characterization of drug resistance mechanisms in cancer cells against Aurora kinase inhibitors CYC116 and ZM447439 [J]. *bioRxiv*, 2020, 2020.08.26: 268128.
- [74] Wang S, Midgley C A, Scaërou F, *et al.* Discovery of *N*-phenyl-4-(thiazol-5-yl)pyrimidin-2-amine aurora kinase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(11): 4367-4378.
- [75] Park Y H, Kim H W, Kim H S, *et al.* An anti-cancer drug candidate CYC116 suppresses type I hypersensitive immune responses through the inhibition of Fyn kinase in mast cells [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2019, 27(3): 311-317.
- [76] Ji S, Tu W, Huang C, *et al.* The aurora kinase inhibitor CYC116 promotes the maturation of cardiomyocytes derived from human pluripotent stem cells [J]. *Mol Cells*, 2022, 45(12): 923-934.
- [77] Maitland M L, Piha-Paul S, Falchook G, *et al.* Clinical pharmacodynamic/exposure characterisation of the multitkinase inhibitor ilorasertib (ABT-348) in a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(8): 1042-1050.
- [78] Glaser K B, Li J, Marcotte P A, *et al.* Preclinical characterization of ABT-348, a kinase inhibitor targeting the aurora, vascular endothelial growth factor receptor/platelet-derived growth factor receptor, and Src kinase families [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343(3): 617-627.
- [79] Farrell P, Shi L, Matuszkiewicz J, *et al.* Biological characterization of TAK-901, an investigational, novel, multitargeted aurora B kinase inhibitor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(4): 460-470.
- [80] Zhan X, Qiu R, He Y, *et al.* The aurora kinase inhibitor TAK901 inhibits glioblastoma growth by blocking SREBP1-mediated lipid metabolism [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23): 5805.
- [81] Samimi H, Tavakoli R, Fallah P, *et al.* BI-847325, a selective dual MEK and aurora kinases inhibitor, reduces aggressive behavior of anaplastic thyroid carcinoma on an *in vitro* three-dimensional culture [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 388.
- [82] Phadke M S, Sini P, Smalley K S M. The Novel ATP-competitive MEK/aurora kinase inhibitor BI-847325 overcomes acquired BRAF inhibitor resistance through suppression of Mcl-1 and MEK expression [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(6): 1354-1364.
- [83] Sini P, Gürtler U, Zahn S K, *et al.* Pharmacological profile of BI 847325, an orally bioavailable, ATP- competitive inhibitor of MEK and aurora kinases [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(10): 2388-2398.
- [84] Sekiya S, Fukuda J, Yamamura R, *et al.* Drosophila screening identifies dual inhibition of MEK and AURKB as an effective therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(16): 2704-2715.
- [85] Furqan M, Huma Z, Ashfaq Z, *et al.* Identification and evaluation of novel drug combinations of aurora kinase inhibitor CCT137690 for enhanced efficacy in oral cancer cells [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(18): 2281-2292.
- [86] Huang D, Huang Y, Huang Z, *et al.* Relation of AURKB over-expression to low survival rate in BCRA and reversine-modulated aurora B kinase in breast cancer cell lines [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 1-13.
- [87] Lima K, Carlos J, Alves-Paiva R M, *et al.* Reversine exhibits antineoplastic activity in JAK2(V617F)-positive myeloproliferative neoplasms [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9895.
- [88] He Y, Fu W, Du L, *et al.* Discovery of a novel aurora B inhibitor GSK650394 with potent anticancer and anti-aspergillus fumigatus dual efficacies *in vitro* [J]. *Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, 37(1): 109-117.
- [89] Cheng L, Wang H, Guo K, *et al.* Reversine, a substituted purine, exerts an inhibitive effect on human renal carcinoma cells via induction of cell apoptosis and polyploidy [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 1025-1035.
- [90] Borah N A, Sradhanjali S, Barik M R, *et al.* Aurora kinase B expression, its regulation and therapeutic targeting in human retinoblastoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(3): 16.
- [91] Dokla E M E, Abdel-Aziz A K, Milik S N, *et al.* Indolin-2-one derivatives as selective aurora B kinase inhibitors targeting breast cancer [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 117: 105451.
- [92] Li J, Zhang T, Shi Q, *et al.* Orally bioavailable 4- phenoxy-quinoline compound as a potent aurora kinase B relocation blocker for cancer treatment [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2023, 6(8): 1155-1163.
- [93] Li J, Choudhry N, Lv G, *et al.* In-vitro metabolism of LXY18, an orally available, potent blocker of AURKB relocation in mitosis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 232: 115415.
- [94] Huang M, Feng X, Su D, *et al.* Genome-wide CRISPR screen uncovers a synergistic effect of combining haspin and aurora kinase B inhibition [J]. *Oncogene*, 2020, 39(21): 4312-4322.
- [95] Döhner H, Müller-Tidow C, Lübbert M, *et al.* A phase I trial investigating the aurora B kinase inhibitor BI 811283 in

- combination with cytarabine in patients with acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(3): 583-587.
- [96] Ly C Y, Pfannenstiel J, Pant A, *et al*. Inhibitors of one or more cellular aurora kinases impair the replication of herpes simplex virus 1 and other DNA and RNA viruses with diverse genomes and life cycles [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(1): e0194322.
- [97] Bonitto E P, Mckeown B T, Goralski K B. Jadomycins: A potential chemotherapy for multi-drug resistant metastatic breast cancer [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(6): e00886.
- [98] Kumari P, Beeraka N M, Tengli A, *et al*. Recent updates on oncogenic signaling of aurora kinases in chemosensitive, chemoresistant cancers: Novel medicinal chemistry approaches for targeting aurora kinases [J]. *Curr Med Chem*, 2023; doi: 10.2174/0929867330666230503124408.
- [99] Bertran-Alamillo J, Giménez-Capitán A, Román R, *et al*. BID expression determines the apoptotic fate of cancer cells after abrogation of the spindle assembly checkpoint by AURKB or TTK inhibitors [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 110.
- [100] Oliveira F M, Souza V G, Carvalho A L, *et al*. Amplifications of AURKA and AURKB in a Burkitt lymphoma immunodeficiency-associated type: A case report [J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2023, 21: eRC0378.
- [101] Zhao H, Wang Y, Yang Z, *et al*. High expression of aurora kinase B predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma after curative surgery and its effects on the tumor microenvironment [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(21): 1168.

[责任编辑 解学星]