Investigation of Aurora Kinase-B gene expression in breast cancer patients

Somayeh Alsadat Tara[1], Ali Zekri[2]*, Mohammad Hossein Modarressi[3], Fattah Sotoodenejadnematalahi[1]

1. Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran-Iran
2. Department of Medical Genetics, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Aim and Background: Breast cancer remained the leading cause of cancer-related death among women worldwide. Despite considerable advances in early detection and effective therapy, developing chemoresistance and metastatic spread to distant organs is still a pressing clinical challenge. The present study aims to investigate the role of Aurora-B as a potential oncogene in the progression of breast cancer.

Material and Methods: Forty breast tumor samples and paired adjacent non-tumor tissues were collected. RNA was extracted and converted to cDNA according to manufacture protocols. The expression of Aurora-B was assessed using quantitative real-time PCR. The relationship between gene expression and the pathological features of the tumors, and the hormone receptors status of the patient's tumors were also analyzed.

Results: We found a significant overexpression of the Aurora-B gene in tumor samples compared to adjacent normal tissue (p value < 0.05). Moreover, the overexpression of Aurora-B was more increased in IDC tumors in compare to ILC breast tumors. There was not significant change between pre- and post-menopause periods.

Conclusion: Overexpression of oncogenic Aurora-B is associated with the progression of breast cancer. Aurora-B may represent an emerging therapeutic target in breast cancer treatment.

Keywords: Breast cancer, Aurora Kinase B, Gene expression, Oncogene, Iau science.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-08]

Corresponding author:
Department of Medical Genetics, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Email: azekri87@gmail.com

بررسی بیان ژن آرورا کیناز- ب در نمونه‌های سرطان پستان

سمیه السادات تارا[۱]، علی ذکری[۲*]، محمد حسین مدرسی[۳]، فتاح ستوده نژاد نعمت اللهی[۱]

۱. گروه زیست شناسی، واحد علوم وتحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳. گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پستان همچنان عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در میان زنان در سراسر جهان است. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در تشخیص زودهنگام و درمان موثر، ایجاد مقاومت شیمیایی و گسترش متاستاتیک به اندام های دور هنوز یک چالش بالینی جدی است. مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش آرورا کیناز- ب (Aurora kinase B) به عنوان یک انکوژن بالقوه در پیشرفت سرطان پستان انجام شد.

مواد و روش‌ها: تعداد ۴۰ نمونه تومور پستان و بافت‌های غیرتوموری مجاور جمع‌آوری شدند. ماده RNA استخراج شد و مطابق پروتکل‌های شرکت تولید کننده کیت، به cDNA تبدیل شد. بیان ژن آرورا-ب با روش کمی real-time PCR اندازه‌گیری شد. رابطه بین بیان ژن و ویژگی‌های پاتولوژیک تومورها و وضعیت گیرنده‌های هورمونی تومورهای بیمار نیز مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در این آزمایش بیان افزایش یافته معنادار از ژن آرورا کیناز- ب را در نمونه‌های تومور در مقایسه با بافت طبیعی مجاور مشاهده گردید (p value < ۰/۰۵). علاوه بر این، بیان آرورا کیناز- ب در تومورهای داکتال سرطان پستان در مقایسه با تومورهای لوبولار بیشتر بود. در میزان بیان ژن طی دوره های زمانی قبل و بعد از یائسگی تغییر معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: بیان بیش از حد انکوژن آرورا کیناز- ب می تواند با پیشرفت سرطان پستان ارتباط داشته باشد. آرورا کیناز- ب ممکن است یک هدف درمانی نو ظهور در درمان سرطان پستان باشد.

واژگان‌کلیدی: سرطان پستان، آرورا کیناز ب، بیان ژن، انکوژن، Iau science.

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی است که در زنان یافت می شود. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه که در تشخیص زودهنگام و درمان سرطان پستان رخ داده است، هنوز این بیماری از علت‌های اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان می باشد که علت آن‌را می توان به ایجاد مقاومت در برابر طیف گسترده ای از داروها و همچنین متاستاز سلول‌های سرطانی به اندام‌های دور دانست. در سال ۲۰۱۵ نشان داده شد که در حدود ۱/۳ میلیون نفر از زنان در سرتاسر دنیا به سرطان پستان مبتلا شده اند و از این بین ۴۵۰ هزار نفر بخاطر درمان ناموفق فوت شده اند(۱) و این باعث شده است که سرطان پستان از دلایل اصلی مرگ و میر در بین زنان باشد (۲). سرطان پستان دارای زیرگروه‌های مختلفی است که هرکدام پیش‌آگهی متفاوت دارند. زیرگروه لامینال که گیرنده‌های هورمون اندروژن و پروژسترون را بیان می‌کند، دارای پیش‌آگهی خوبی است، ولی زیرگروه بازال پیش‌آگهی شدیدتری دارد. در بین انواع زیرگروه‌های سرطان پستان، سرطان سه گانه منفی (تریپل نگاتیو) بخاطر فقدان بیان گیرنده‌های اندروژن و پروژسترون و همچنین فقدان تکثیر ژنی *ERBB2* (یا همان *HER2*) معروف می‌باشد و در حدود ۱۵٪-۲۰٪ از همه موارد سرطان پستان را شامل شده و جزئ زیرگروه بازال می‌باشد که احتمال موفقیت درمان در بیماران این زیرگروه کمتر است(۳). از انجای که سرطان پستان سه گانه منفی به درمان‌های ضد HER2 مانند تراستوزومب و هورمون تراپی‌های مانند تاموکسیفن و مهارکننده آروماتاز مقاوم می‌باشند، یافتن هدف‌های درمانی جدید برای تیمار موفقیت‌آمیز این بیماران در اولویت تحقیقاتی می‌باشد. البته تومورهای پستان به دو گروه لوبولار و داکتال نیز تقسیم

نویسنده مسئول:
گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
پست الکترونیکی: azekri87@gmail.com
تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۱۲
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۲۲

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-08]

می‌شود. فرم های مهاجم لبولار[۱](ILC) سلول های سرطانی از غدد تولید کننده شیر یا همان لوبول ها تولید می‌شوند. در فرم مهاجم داکتال[۲] (IDC) که بیشتر بیماران سرطانی تشخیص داده شده در این گروه قرار می گیرند، سلول های سرطانی در مجاری انتقال دهنده شیر ایجاد شده و به بافت های اطراف حمله می کنند. خانواده انزیم‌های آرورا(Aurora)، جزء سرین-ترئونین کینازهای داخل سلولی و از تنظیم کننده‌های مهم چرخه سلولی در سلول‌های یوکاریوتی هستند (۴). قارچ‌ها فقط یک ژن آرورا دارند که از نظر عملکرد به ژن آرورا کیناز- ب[۳] مشابه است. اکثر مهره‌داران دارای آرورا A و B هستند، در حالی که پستانداران دارای ژن سوم آرورا C نیز می باشند. آرورا کیناز-ب، به عنوان یک پروتئین مسافری کروموزومی، چندین نقش مهم در ایست بازرسی دوک میتوزی و سیتوکینز ایفا می کند (۵). پتانسیل انکوژنیک و بیان مکرر ژن آرورا کیناز- ب در تومورهای جامد و سرطان‌های خونی آن را به یک هدف بالقوه جدید برای درمان تبدیل کرده است. پژوهش‌های رو به رشد اخیر مشخص کرده است که هدف قرار دادن Aurora kinases برای درمان نوروبلاستوم مقاوم به دارو و گلیوبلاستوم می‌تواند بسیار مفید باشد (۶, ۷). در این مطالعه ما به بررسی بیان و عملکرد ژن آرورا کیناز- ب در بیماران مبتلا به سرطان پستان می پردازیم. مشخص شدن الگوی بیان ژن آرورا کیناز- ب در این بیماران می‌تواند راهکارهای تشخیصی و درمانی برای مقابله با سرطان پستان را تقویت کنند.

مواد و روش‌ها

نمونه‌های بیمار

بر اساس محاسبه‌های آماری و مقاله‌های قبلی، تعداد ۴۰ عدد نمونه سرطان پستان و ۴۰ عدد نمونه بافت نرمال مجاور پس از جراحی تهیه شد (کد اخلاق: IR.IUMS.FMD.REC.1399.472) و بلافاصله با ازت مایع به ازمایشگاه منتقل شده و در فریز -۸۰ نگهداری شدند (۸). از تمام بیماران فرم رضایت نامه اختیاری تهیه شد. در تهیه نمونه‌ها دقت شد که بیماران سابقه سرطان دیگری نداشته باشند و سیگاری نیز نباشند. همچنین شیمی‌درمانی نیز نشده باشند.

استخراج RNA و سنتز cDNA

به منظور استخراج RNA از محلول ترایزول استفاده شد و رسوب حاصل از این پروسه با الکل اتانل ۷۰٪ برای دو مرتبه شستشو داده شد. درجه خلوص RNA با دستگاه نانو دراپ سنجیده شد. مقدار ۱۰۰۰ نانوگرم RNA از هر نمونه برای سنتز cDNA مورد استفاده قرار گرفت (۸). برای سنتز cDNA نیز از پرایمرهای الیگوdT استفاده شد.

انجام واکنش Real Time PCR

به این منظور از مسترمیکس سایبرگرین شرکت امپلیکون استفاده شد که دارای رنگ ROX بوده و برای دستگاه ترمال سایکلر Step one Plus مناسب است (۸). برای محاسبه مقدار تغییرات بیان ، از ژن خانه دار B2M با توالی پرایمر فوروارد GAGGCTATCCAGCGTACTCCA و پرایمر ریورس CGGCAGGCATACTCATCTTTT استفاده شد. همچنین برای ژن AURKB از پرایمرهای فوروارد CAGTGGGACACCCGACATC و پرایمر ریورس GTACACGTTTCCAAACTTGCC استفاده شد.

آنالیز آماری

تمامی انالیزها با نرم افزار SPSS ورژن ۲۵ انجام شد. ازمایشات هر کدام دوبار تکرار شدند و مقدار عددی معناداری p values < ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. عدم همکاری کامل بیماران و دسترسی به اطلاعات آن‌ها از جمله محدودیت‌های کار می‌باشد. حمل و نقل نمونه‌ها از محل بیمارستان به آزمایشگاه نیز بسیار مشکل می‌باشد. تهیه رضایت نامه از بیماران و خانواده آن‌ها نیز از دیگر چالش‌ها در این‌گونه مطالعات است.

نتایج

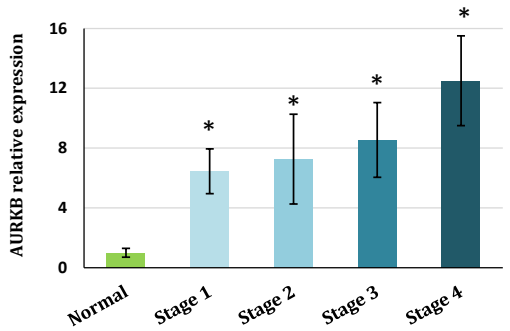
بررسی بیان ژن آرورا کیناز- ب در زیرگروه‌های مختلف سرطان پستان

به این منظور از روش Real Time PCR بر روی cDNAهای سنتز شده از نمونه‌های توموری و بافت‌های نرمال حاشیه تومور استفاده شد. همانطور که نتایج شکل ۱ نشان می‌دهد ، بیان ژن آرورا کیناز- ب در مراحل مختلف سرطان پستان روند افزایشی دارد که در مقایسه با بافت‌های نرمال حاشیه ای، معنادار می‌باشد. از طرف دیگر، همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است در فرم‌های مهاجم

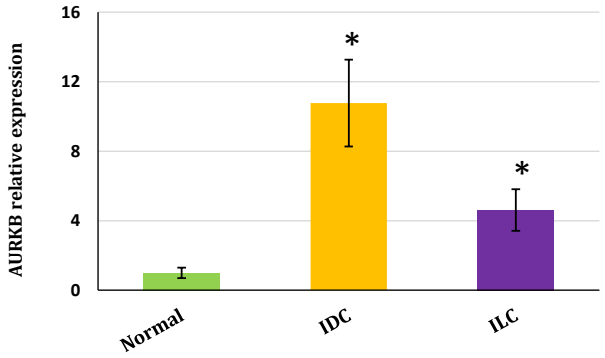
[۱] invasive lobular carcinoma
[۲] invasive ductal carcinoma
[۳] AURKB or Aurora Kinase-B

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-08]

لوبولار (ILC) و داکتال (IDC) سرطان پستان، این ژن به صورت معنادار افزایش بیان دارد و البته در فرم داکتال این افزایش بیان بسیار بیشتر نیز می باشد.

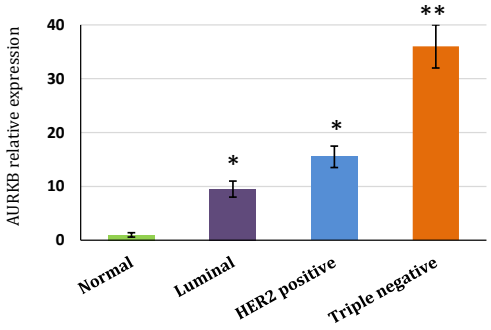


شکل ۱ - الگوی بیان ژن آرورا کیناز- ب در زیرگروه‌ها و درجه بندی‌های مختلف سرطان پستان. تمام گروه‌ها با نرمال مقایسه شده است. علامت * به معنای کمتر از ۰/۰۵ و علامت ** به معنای کمتر از ۰/۰۱ است.



شکل ۲ - الگوی بیان ژن آرورا کیناز- ب در فرم‌های مختلف سرطان پستان. تمام گروه ها با نرمال مقایسه شده است. علامت * به معنای کمتر از ۰/۰۵ است.

در ادامه در شکل ۳ نشان داده است که ژن آرورا کیناز- ب در زیرگروه‌های پاتولوژیک شامل لومینال و HER2 مثبت و سه‌گانه منفی نیز افزایش بیان دارد که البته این افزایش بیان در تومورهای پستان سه‌گانه منفی در مقایسه با دو زیرگروه دیگر، افزایش بسیار بیشتری دارد. البته بر اساس برخی داده‌های دیگر همراهی منفی بین بیان آرورا کیناز- ب و همچنین بیان گیرنده اندروژن و استروژن وجود دارد.

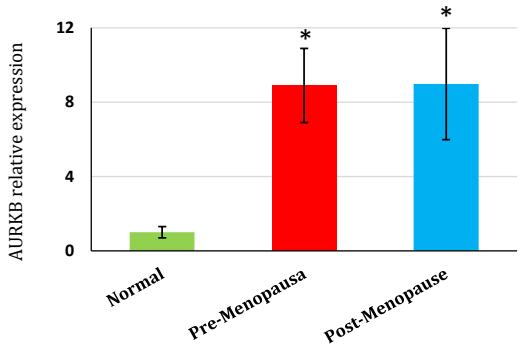


شکل ۳ - الگوی بیان ژن آرورا کیناز- ب در زیرگروه‌های مختلف سرطان پستان. تمام گروه ها با نرمال مقایسه شده است. علامت * به معنای کمتر از ۰/۰۵ و علامت ** به معنای کمتر از ۰/۰۱ است.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-08]

بررسی بیان ژن آرورا کیناز- ب در زنان یائسه و غیریائسه مبتلا به سرطان پستان

در ادامه به منظور بررسی جزئی تر بیان این ژن، نمونه‌های مورد مطالعه به دو گروه زنان یائسه و غیر یائسه تقسیم شدند. همان‌طور که در شکل ۴ مشخص است، در هر دو گروه ژن آرورا کیناز- ب افزایش بیان دارد ولی در مقایسه با یکدیگر تفاوت معناداری ندارد.



شکل ۴ - الگوی بیان ژن آرورا کیناز- ب در زنان یائسه و غیر یائسه مبتلا به سرطان پستان. تمام گروها با نرمال مقایسه شده است. علامت * به معنای کمتر از ۰/۰۵ است.

بحث

سرطان پستان از نظر تظاهرات کلینیکی یک بیماری هتروژن است و در زیرگروه مختلف، دسته‌بندی می‌شود. هرکدام از این زیر گروه‌ها، درمان‌های مخصوص خود را دارند که شامل هورمون درمانی و یا درمان‌های برپایه تراستوزومب و سایر شیمی‌درمانی‌ها می‌باشد. برخی بیماران از این درمان‌ها سود چندانی نمی برند. به همین جهت یافتن هدف‌های مولکولی جدید برای درمان این دسته از بیماران بسیار ضروری است. اعضای خانواده آرورا کیناز با توجه به عملکردهای کنترلی بر جنبه های مختلف میتوز، در سال‌های گذشته دارای اهمیت فراوان شده اند و به عنوان انکوژن‌های جدید شناخته شده‌اند. در این پژوهش، ما به بررسی بیان ژن Aurora-B با روش Real-Time PCR پرداخته‌ایم و افزایش بیان این ژن را در زیر گروه مختلف سرطان پستان و مخصوصا در زیرگروه سه‌گانه منفی سرطان پستان مشاهده کردیم. با توجه به تکثیر و میتوزهای قابل توجه و سریع در سلول‌های سرطان پستان و از طرف دیگر نقش مستقیم ژن Aurora-B در چرخه سلولی، افزایش بیان این ژن در سلول‌های سرطان پستان می تواند قابل تفسیر باشد. در همین راستا، می‌توان این موضوع را مطرح کرد که افزایش بیان بیشتر ژنAurora-B در زیرگروه سه‌گانه منفی باعث رشد و تکثیر سریع تر این سلول‌های سرطانی می شود. مطالعات قبلی نیز نقش ژن Aurora-B را در زیر گروه سه‌گانه منفی سرطان پستان نشان داده است. در یک مطالعه توسط Tang و همکاران (۲۰۱۹) نشان داده شد که Aurora-B با پروتئین ZAK به‌عنوان تنظیم‌گر حیاتی مسیر p38 MAPK می‌تواند برهمکنش داشته باشد و به این ترتیب مهار هم‌زمان این دو پروتئین با روش‌های دارویی و یا ژنتیک مانند siRNA و یا CRISPR/Cas9 می‌تواند بر تاثیرگذاری این روش در درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان سه‌گانه منفی نقش موثری ایفا کند (۹). این محققین در پژوهش خود متوجه الگوی خاص افزایش بیان Aurora-B و ZAK با موتاسیون‌های p53 شدند و مهار همزمان این دو پروتئین را برای درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان سه انه منفی پیشنهاد دادند. در یک مطالعه جدید بر روی بیماران سرطان پستان سه‌گانه منفی، نقش Aurora-B در ایجاد مقاومت به شیمی‌درمانی بر علیه paclitaxel در این بیماران مورد بررسی قرار گرفت. استفاده از shRNA برای کاهش بیان Aurora-B باعث کاهش فسفریلاسیون Aurora-B و همچنین از بین رفتن مقاومت به paclitaxel شد. فرم فسفریله Aurora-B قادر است که بین هسته و سیتوپلاسم در حرکت باشد ولی فرم غیرفسفریله و موتانت این انزیم بیشتر در هسته تجمع می‌کند(۱۰). از طرف دیگر نتایج ما نشان داده است که بیان ژن Aurora-B قبل و بعد از دوران یائسگی تغییر چندانی نمی‌کند که می‌تواند نشان دهنده این باشد که بیان این ژن تحت تاثیر و کنترل هورمون‌های جنسی نمی‌باشد. با این وجود، این ژن می‌تواند در بافت‌های گنادی شامل بیضه و تخمدان هم بیان بشود و در مراحل چرخه سلولی مربوط به گامتوژنز نقش ایفا کند. در همین راستا، در یک مطالعه

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-08]

انجام شده توسط Chieffi و همکاران (۲۰۰۴) مشخص شد که Aurora-B در بیضه نرمال شامل سلول‌های اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت بیان می شود و بنظر می رسد که علاوه بر میتوز، در میوز نیز دارای فعالیت می‌باشد (۱۱). در مطالعه فعلی با توجه به برخی محدودیت‌ها، ما نتوانستیم به بررسی اثر بیان ژن Aurora-B بر روی بقا بیماران بپردازیم. داده‌های بحث برانگیزی در مورد نقش آرورا کینازهای A و B در پیش آگهی سرطان پستان وجود دارد. به عنوان مثال، در یک گزارش هیچ ارتباطی بین بیان Aurora-A با بقا بیماران در یک گروه ۱۱۲ نفره نشان داده نشد (۱۲). با این حال، گزارش دیگری با استفاده از حجم نمونه بزرگ‌تر، همبستگی قوی بیان Aurora-A بالا با کاهش بقا را نشان داده است (۱۳). در مطالعه دیگر توسط Yiqian Zhang و همکاران (۲۰۱۵) مشخص شد که بیان Aurora-B بالا در بافت‌های سرطان پستان نشان‌دهنده مقاومت شیمی درمانی و بقای ضعیف است و ارزش پیش‌بینی بیان Aurora-B را برجسته می‌کند (۱۴). اینکه چگونه بیان افزایش یافته Aurora-B به مقاومت شیمیایی کمک می کند، باید بیشتر مورد تحقیق قرار گیرد. این احتمال وجود دارد که بیان Aurora-B بقای سلولی را در پاسخ به داروهای شیمی درمانی افزایش دهد. همچنین ممکن است بیان بیش از حد Aurora-B به مقاومت در برابر اشعه کمک کند، اگرچه ارزیابی پاسخ بالینی رادیوتراپی سرطان پستان به طور مستقل در اکثر بیماران دشوار است. بنابراین، مطالعات بیشتر در مدل‌های پیش بالینی ضروری است. این گروه از محققین همراهی بین بیان Aurora-B و همچنین p53 مشاهده کردند. ولی یک پژوهش دیگر تنظیم منفی بین Aurora-B و p53 نشان داده است، به این صورت که مهار دارویی Aurora-B در سلول‌های سرطانی با p53 مثبت، باعث افزایش بیان پروتئین p53 و همچنین ژن‌های هدف آن می شود (۱۵). در همین مطالعه، Gully و همکاران نشان دادند که Aurora-B می تواند پروتئین p53 را در چندین جایگاه امینواسید سرین فسفریله کند و تجزیه انرا از طریق مسیر پلی‌یوبیکوئتین-پروتئازوم تسهیل کند و بدین ترتیب با سرکوب بیان ژن‌های هدف p53 از جمله PUMA و p21 باعث توقف آپاپتوز و همچنین چرخه سلولی شود. به این ترتیب به نظر می‌رسد که افزایش بیان Aurora-B منجر به مکانیزم غیرفعال سازی p53 در طول سیکل سلولی نشان دهنده تداخل در فعالیت p53 برای سرکوب تومور می‌شود (۱۵). علاوه بر این نتایج ما نشان داد که بیان ژن Aurora-B در زیر گروه داکتال افزایش بیشتری نسبت به زیر گروه لوبولار دارد. این یافته می‌تواند بخاطر پروفایل ژنومیک متفاوت بین این دو زیر گروه باشد. همچنین، Zhang و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که Aurora-B می‌تواند در متاستاز بیماران سرطان پستان در زیر گروه شبه-بازال دخالت داشته باشد و این کار را از طریق فعال کردن مسیر AKT/GSK3β و پایدار کردن پروتئین Snail1 به‌عنوان تنظیم‌گر اصلی اپیتلیال-مزانشیمال ترانزیشن (EMT) انجام می دهد (۱۶). در یک مطالعه دیگر در سال ۲۰۱۸ مشخص شد که بیان افزایش یافته Aurora-B باعث پیش‌اگهی ضعیف و همچنین مقاومت دارویی به پاکسی تاکسل در بیماران سرطان ریه می‌شود. این در حالی است که غیر فعال کردن Aurora-B منجر به حساس‌سازی مجدد سلول‌های سرطانی به شیمی درمانی و بازافرینی مجدد بیان TP53 می‌شود (۱۷).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که انکوژن آرورا کیناز-ب در سرطان پستان بیان افزایش یافته نشان می دهد. البته در زیرگروه سه‌گانه منفی بیان بیشتری در مقایسه با سایر زیر گروه ها دارد. همچنین بنظر می‌رسد که بیان این ژن با پیشرفت سرطان پستان ارتباط داشته باشد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله مراتب تشکر و قدردانی خود را از مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی ایران جهت فراهم آوردن امکانات پژوهشی برای انجام این تحقیق ابراز می‌داریم.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-08]

منابع

1.Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65(1):5-29.

2.Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer. 2007;109(9):1721-8.

3.Carmena M, Earnshaw WC. The cellular geography of aurora kinases. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003;4(11):842-54.

4.Hontz AE, Li SA, Lingle WL, Negron V, Bruzek A, Salisbury JL, et al. Aurora a and B overexpression and centrosome amplification in early estrogen-induced tumor foci in the Syrian hamster kidney: implications for chromosomal instability, aneuploidy, and neoplasia. Cancer Res. 2007;67(7):2957-63.

5.Michaelis M, Selt F, Rothweiler F, Loschmann N, Nusse B, Dirks WG, et al. Aurora kinases as targets in drug-resistant neuroblastoma cells. PLoS One. 2014;9(9):108758.

6.Borges KS, Castro-Gamero AM, Moreno DA, da Silva Silveira V, Brassesco MS, de Paula Queiroz RG, et al. Inhibition of Aurora kinases enhances chemosensitivity to temozolomide and causes radiosensitization in glioblastoma cells. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(3):405-14.

7.Sohrabi E, Moslemi M, Rezaie E, Nafissi N, Khaledi M, Afkhami H, et al. The tissue expression of MCT3, MCT8, and MCT9 genes in women with breast cancer. Genes Genomics. 2021;43(9):1065-77.

8.Tang J, Gautam P, Gupta A, He L, Timonen S, Akimov Y, et al. Network pharmacology modeling identifies synergistic Aurora B and ZAK interaction in triple-negative breast cancer. NPJ Syst Biol Appl. 2019; 5:20.

9.Liu M, Li Y, Zhang C, Zhang Q. Role of aurora kinase B in regulating resistance to paclitaxel in breast cancer cells. Hum Cell. 2022;35(2):678-93.

10.Chieffi P, Troncone G, Caleo A, Libertini S, Linardopoulos S, Tramontano D, et al. Aurora B expression in normal testis and seminomas. J Endocrinol. 2004;181(2):263-70.

11.Royce ME, Xia W, Sahin AA, Katayama H, Johnston DA, Hortobagyi G, et al. STK15/Aurora-A expression in primary breast tumors is correlated with nuclear grade but not with prognosis. Cancer. 2004;100(1):12-9.

12.Nadler Y, Camp RL, Schwartz C, Rimm DL, Kluger HM, Kluger Y. Expression of Aurora A (but not Aurora B) is predictive of survival in breast cancer. Clin Cancer Res. 2008;14(14):4455-62.

13.Zhang Y, Jiang C, Li H, Lv F, Li X, Qian X, et al. Elevated Aurora B expression contributes to chemoresistance and poor prognosis in breast cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(1):751-7.

14.Gully CP, Velazquez-Torres G, Shin JH, Fuentes-Mattei E, Wang E, Carlock C, et al. Aurora B kinase phosphorylates and instigates degradation of p53. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(24): E1513-22.

15.Zhang J, Lin X, Wu L, Huang JJ, Jiang WQ, Kipps TJ, et al. Aurora B induces epithelial-mesenchymal transition by stabilizing Snail1 to promote basal-like breast cancer metastasis. Oncogene. 2020;39(12):2550-67.

16.Yu J, Zhou J, Xu F, Bai W, Zhang W. High expression of Aurora-B is correlated with poor prognosis and drug resistance in non-small cell lung cancer. Int J Biol Markers. 2018;33(2):215-21.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-08]