

Cinasa aurora A: biomarcador y posible blanco terapéutico en cáncer de mama

RESUMEN

El cáncer de mama es un problema de salud y es una de las principales neoplasias diagnosticadas en el mundo. Existen múltiples factores asociados con el pronóstico de las pacientes con este tipo de neoplasia. Estos factores son tanto clínicos como patológicos. Recientemente se han descubierto unas cinasas de la familia treonina-serina llamadas auroras. A este grupo pertenecen las auroras A, B y C, descubiertas en los mamíferos. Aurora A ha tomado importancia ya que se ha encontrado sobreexpresada en múltiples tumores sólidos como en cánceres de mama, ovario, páncreas, vejiga, colorrectal, gástrico y esofágico. Se ha demostrado que aquella interviene en la separación efectiva y precisa del huso mitótico y del cromosoma a través de la regulación de los centrosomas. A través de esto se ha relacionado a aurora A con la tumorogénesis y la progresión tumoral. Asimismo, se ha estudiado su papel como herramienta para pronóstico y diagnóstico temprano; no sólo su sobreexpresión sino también su localización intracelular. Esto ha llevado al desarrollo de nuevas moléculas dirigidas a inhibir selectivamente a aurora, dando como resultado la inhibición del crecimiento de líneas celulares, la citostasis y respuestas celulares. El objetivo de este trabajo es dar un panorama global de la importancia de esta nueva familia de cinasas.

Palabras clave: cáncer de mama, aurora A, AURKA A.

Aurora A kinase as biomarker and possible therapeutic target in breast cancer

ABSTRACT

Breast cancer is a health problem in the world and represents one of the most diagnosed neoplasms in the world. There are multiple factors associated with the prognosis of patients with this cancer. These factors are clinical and pathological. Recently, a family of threonine-serine kinases called Auroras have been described. Aurora A, B and C were discovered in mammals. Aurora A has reached importance as it has been found overexpressed in many solid tumors such as cancer is breast, ovary, pancreas, bladder, colorectal, gastric and esophageal. This kinase has shown to participate in the effective and precise separation of the mitotic spindle through regulation of the chromosome centrosomes. Aurora A has been associated with tumoral genesis and progression. Its role has been studied as prognostic and early diagnostic tool, either its overexpression as well as its intracellular localization. This has led to the development of new molecules directed to selectively inhibit Aurora, resulting in inhibition of growth in immortalized cell lines. The aim of this paper is to give a comprehensive overview of the importance of this new family of kinases.

Key word: Breast cancer, kinase Aurora A, AURKA A.

Arturo Pabel Miranda-Aguirre¹
Juan Antonio Suárez-Cuenca²
Aura Argentina Erazo-Valle Solís³

¹ Cirujano Oncólogo.

² Doctor en Ciencias. Investigador adscrito a investigación clínica.

³ Subdirectora de Enseñanza e Investigación.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE,
Ciudad de México.

Recibido: 6 diciembre, 2014

Aceptado: 16 enero, 2015

Correspondencia: Dr. Arturo Pabel Miranda Aguirre
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
Instituto de Enfermedades de la mama-FUCAM AC
drpabelm@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Miranda-Aguirre AP, Suárez-Cuenca JA, Erazo-Valle Solís AA. Cinasa aurora A: biomarcador y posible blanco terapéutico en cáncer de mama. Rev Esp Med Quir 2015;20:60-66.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna que se diagnostica más frecuentemente en todo el mundo. De acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de Salud para el año 2012 se presentarían un total de 1.67 millones de cánceres de mama a escala mundial, lo que representaría 25% de todos los cánceres y lo ubicaría como el cáncer más común tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Las tasas de incidencia varían de 19.3 por cada 100 000 mujeres en el este de África a 89.7 por cada 100 000 mujeres en Europa Occidental. Otras regiones con alta incidencia son Norteamérica, Australia, Nueva Zelanda y el norte de Europa, siendo la incidencia mayor en naciones desarrolladas (superior a 80 por cada 100 000), que en las naciones en vías de desarrollo (40 por cada 100 000). El cáncer de mama es también una de las principales causas de muerte por cáncer entre todas las mujeres del mundo, con una tasa de 6 a 19 por cada 100 000.¹

En México esta neoplasia ocupa un lugar intermedio en incidencia. De acuerdo con datos del INEGI en el 2012 se tuvo una incidencia de 26.64 por cada 100 000 mujeres de 20 años o más con la incidencia más alta en el grupo de 60 a 64 años de edad; 67 casos nuevos por cada 100 000 mujeres del mismo grupo de edad seguido del de 50 a 59 años (53 casos nuevos) y por el de 45 a 49 años (46 casos nuevos).² La mayor parte de las mujeres en México se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad con posibilidad de curación de sólo 35%, lo que representa un gran impacto desde el punto de vista económico, familiar y social para las mujeres afectadas y sus familias. Otros factores que también influyen en su alta mortalidad son el bajo nivel sociocultural de la población, la falta de información oportuna y de recursos técnicos para efectuar pesquisa con mastografía en las mujeres en riesgo. La mortalidad, por otro lado, se ha mantenido constante. No obstante, a partir

del 2006, de acuerdo con los datos proporcionados por el INEGI, el cáncer de mama ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres. La mortalidad reportada para el 2012 fue de 5 613 defunciones.³

Biomarcadores en cáncer de mama

En las últimas décadas el desarrollo de herramientas que nos ayuden a individualizar terapias útiles y a confinar los tratamientos sistémicos ha sido una prioridad para la atención de las pacientes con cáncer de mama; esto con el objetivo de ofrecer el mayor beneficio (con la menor toxicidad) de las terapias y desarrollar una herramienta útil para el diagnóstico más temprano de esta enfermedad.⁴ En la actualidad algunas de las herramientas que utilizamos como factores de pronóstico, y algunas veces predictivas de la respuesta al tratamiento, en las que basamos la indicación de las terapias adyuvantes son: tipo histológico, grado nuclear, tamaño tumoral, invasión ganglionar, número de mitosis, invasión linfovascular, índice proliferativo con Ki67, determinación de receptores estrogénicos y progestágenos y la expresión del gen *Her2*. Además, actualmente resulta fundamental clasificar a las pacientes según la forma molecular del cáncer de mama descrita por Perou⁵ que se basa en la expresión fenotípica de los subgrupos identificados por el perfil genético y que ayuda a identificar a pacientes candidatos a los distintos tratamientos. Esta clasificación categoriza a las pacientes en grupos luminales (por la semejanza de las células tumorales con las células luminales normales), basales (por su semejanza con las células basales) y sobreexpresión de *Her2*.⁶ Esta clasificación tiene implicaciones para el pronóstico y para predecir la respuesta al tratamiento sistémico.⁷

Cinasa aurora A

La proteína aurora A pertenece a una familia de cinasas de serina/treonina junto con los tipos B y C. Aurora A es una proteína oncoprotífera

codificada por el oncogén STK15, situado en el cromosoma 20q13.2. El gen codifica para una oncoproteína de 403 aminoácidos, con un peso molecular de 46 kilodaltones, cuya función es participar en la división celular en los mamíferos, interviene en la separación efectiva y precisa del cromosoma y el citoplasma a través de la regulación de los centrosomas y las funciones de los microtúbulos y la citocinesis. Las concentraciones de la cinasa aurora generalmente alcanzan su pico en la fase G₂/M, regulan la transición G₂/M en el ciclo celular y son los factores clave que median la progresión de la fase M.⁸ Esta cinasa está predominantemente involucrada en la función del centrosoma y en el ensamblaje del huso mitótico, lo que es crucial para el mantenimiento de la estabilidad del genoma y fosforila a supresores tumorales como p53, modulando sus actividades. La cinasa aurora A ha sido implicada en la tumorogénesis y en la progresión tumoral; su sobreexpresión se ha observado frecuentemente en algunas variedades de cáncer como los de mama, colorrectal, de vejiga, páncreas, ovario, gástrico y de esófago.⁸

Por otra parte, se ha descrito polimorfismos en este gen asociados con incremento en el riesgo de varios tipos de cáncer, predominantemente el de mama.⁹ La sobreexpresión de esta cinasa altera el número de centrosomas y la función que lleva a huso mitótico aberrante, disgregación de cromosomas y transformación celular. Asimismo, se ha demostrado en fibroblastos que la sobreexpresión resulta en su transformación celular, lo que apoya la noción de que las concentraciones altas de esta proteína están correlacionados con la malignidad celular.¹⁰ La inhibición de la cinasa aurora A en modelos experimentales produce regresión tumoral y su sobreexpresión puede inducir amplificación de los centrosomas y aneuploidía.⁸ Estudios recientes también han contribuido en el conocimiento de cómo la cinasa aurora A induce la transformación celular, ya que en condiciones fisiológicas esta cinasa y su activador colaboran con Plk1 (la cinasa

1 "Polo-Like") para iniciar la mitosis; también activa la vía del mTOR en modelos de ratón a partir del gen MMTV-aurora-A.¹¹

Aunque los detalles de cómo está regulada la actividad de la cinasa aurora A durante el ciclo celular no se conocen todavía, se ha demostrado de manera convincente que la fosforilación es necesaria para su actividad. Usando extractos de óvulos de *xenopus* no fertilizados, que permanecen detenidos en la metafase de la meiosis II, se encontró recientemente que la activación de aurora A recombinante de *xenopus* coincide con la fosforilación de tres residuos: serina 53, treonina 295 y sertina 34, equivalentes a serina 51, treonina 288 y sertina 342 en aurora A humana, respectivamente. Estos resultados corroboran que la mutación de T288D, que imita la fosforilación constitutiva de este, residuo es importante para la activación de la aurora A. También se ha demostrado que la aurora A interactúa con la proteína fosfatasa tipo I (PP1) a través de dos sitios de unión funcionales y que esta interacción media la regulación, por retroalimentación a través de eventos de fosforilación/desfosforilación, durante el ciclo de división celular mitótica.¹²

Por otro lado, la formación de un huso mitótico bipolar requiere la orientación de aurora A a los microtúbulos del huso. TPX2 (*Targeting Protein for Xenopus kinesin in-likeprotein 2*) es una proteína blanco para aurora A, que la activa estimulando el aumento en la autofosforilación y la protege mediante la inactivación por fosfatases. TPX2 existe en un complejo inhibitorio con la importina α/β en el inicio de la mitosis y es liberada por Ran-GTP, resultado su forma libre para unirse a aurora A. La autofosforilación de aurora A se ve permitida por TPX2 de una manera dependiente de ATP. La capacidad de TPX2 para regular directamente tanto la actividad como la localización de aurora A puede explicar el requerimiento de estas dos proteínas para el ensamblado del huso.^{13,14}

Dada la alta frecuencia de sobreexpresión de aurora A en distintos tumores malignos, la inhibición de ésta con moléculas pequeñas luce como una atractiva estrategia terapéutica dirigida contra el cáncer. Se ha demostrado que la expresión aberrante de las cinasas aurora parece afectar la función de los genes supresores de tumores, lo que genera tumores más agresivos; por ejemplo, la sobreexpresión de aurora A fosforila p53 en Ser215 e inhibe su unión al ADN y sus actividades de transcripción, por lo que la inhibición de aurora A puede rescatar la función de los genes supresores.¹⁵

Estudios de investigación mediante inhibidores sintéticos de aurora A de molécula pequeña (AKI's) han demostrado, en modelos celulares e *in vivo*, una limitación de la capacidad proliferativa de la célula y la reducción del tamaño tumoral en modelos con cáncer de mama.¹⁴ Sin embargo, se requieren mas estudios para obtener conclusiones suficientes para establecer si estas moléculas tendrán algún papel para su uso clínico en el cáncer en general.^{14,16}

Cinasa aurora A y cáncer de mama

La cinasa aurora A fue conocida inicialmente como el gen de la cinasa amplificadora de tumor de mama (BTAK) en el cáncer de mama. Las regiones 20q11-q13 se encuentran amplificadas en 40% de las líneas celulares de cáncer de mama, así como en 12 a 18% de los tumores primarios. Wang y sus colaboradores¹⁶ establecieron un modelo en ratón transgénico MMTV-aurora A y encontraron que aquellos con expresión elevada de cinasa aurora A tenían una fase de latencia larga y bajas tasas de tumorogénesis. A los dos meses, los genomas de los ratones transgénicos eran similares a los controles; hasta cuatro meses después el ratón transgénico comenzó a mostrar amplificación del centrosoma y aneuploidia y 40% de los ratones desarrollaron cáncer de mama a los 20 meses. Así, antes de la tumo-

rogénesis, la alta expresión de aurora A causó inestabilidad genética, amplificación del centrosoma, formación tetraploide y la separación de cromátida hermana inmadura. Los autores confirmaron que la transformación maligna por cinasa aurora A como oncogén fue resultado de la inestabilidad genética y la activación de AKT, así como la disminución en la cascada de señalización.

Por otro lado, se ha demostrado que el gen *BRCA 1* interactúa funcionalmente con la cinasa aurora A; específicamente en los aa1314-1863 de *BRCA 1*. En un análisis mutagénico y con anticuerpos fosfoespecíficos se encontró que S308 de *BRCA 1* se fosforila, normalmente, por la cinasa aurora A en etapas tempranas de la fase M. También se ha demostrado que para la transición de la fase G2 a la M es necesaria la fosforilación de *BRCA 1*. Otro descubrimiento destacado usando ratones transgénicos con aurora A-MMTV es el papel de la fosforilación de mTOR Ser2448 y Akt Ser473 en el desarrollo de tumores mamarios, de forma que la fosforilación elevada de mTOR Ser2448 y Akt Ser473 en células transformadas por cinasa aurora A pueden potencialmente regular las dos vías de mTOR: mTORC1 y mTORC2. Dado que los inhibidores químicos de mTOR pueden suprimir fenotipos transformados inducidos por esta cinasa es probable que una, o ambas vías de mTOR (C1 y C2) sean importantes para la transformación por la cinasa aurora A. Además parece ser que la activación de la vía de señalización PTEN/PI3K/AKT está involucrada en la carcinogénesis inducida por la cinasa aurora A.^{10,17}

Recientemente un estudio reveló que la activación consecutiva de la señalización oncogénica Raf-1 induce la estabilización y acumulación de aurora A, lo que lleva finalmente a la transición de un fenotipo epitelial a un fenotipo mesenquimal altamente invasivo en células de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. Esta

transición epitelial-mesenquimal se caracterizó por la reducción de la expresión de receptores estrogénicos, sobreexpresión de *Her2/neu* y pérdida de los receptores de superficie CD24. La actividad de la cinasa aurora A aberrante indujo fosforilación y translocación nuclear de SMAD5, lo que indica una interacción blanco entre aurora A y la vía de señalización SMAD5 en el desarrollo de la transición epitelial-mesenquimal y la progresión tumoral.^{18,19}

Cinasa aurora A como factor pronóstico en cáncer de mama

Dada la importancia de la cinasa aurora A, en el desarrollo y progresión de los tumores malignos de mama, se han realizado múltiples estudios con el objetivo de determinar patrones de asociación entre esta proteína y la supervivencia en cáncer de mama. En un estudio con microarreglos que incluyó 638 muestras de pacientes con cáncer de mama durante 15 años de seguimiento, en el que se investigó la expresión tanto de aurora A como B, se encontró que la expresión de estas cinasas fue variable en la muestra. Sin embargo, se demostró que las concentraciones altas de la cinasa aurora A estuvieron fuertemente asociadas con un decremento en la supervivencia ($p = 0.0005$). En el análisis multivariado, este factor permaneció como un marcador pronóstico independiente de la supervivencia y las concentraciones elevadas de aurora A se asociaron con el grado nuclear alto y la sobreexpresión de *Her2/neu*, así como de la expresión de receptores de progesterona. Por su parte, las concentraciones de aurora B no se asociaron con supervivencia y se concluyó que la expresión de aurora A en cáncer de mama, en etapa temprana, puede identificar un subgrupo de pacientes que podrían requerir de un tratamiento más agresivo.²⁰

En otro estudio, en el que se incluyeron 200 pacientes sin infiltración a ganglios linfáticos, sin tratamiento previo y cuyo objetivo fue evaluar el

significado pronóstico de aurora A, se demostró que las concentraciones de aurora A estuvieron asociadas con una menor supervivencia libre de metástasis en la cohorte combinada de pacientes sin infiltración a ganglios linfáticos (RR = 1.66; IC 95%: 1.402-1.986; $p < 0.001$). Por otro lado, solo el subtipo molecular con RE+/*Her2*- mostró asociación entre la supervivencia libre de metástasis y las concentraciones de aurora con un RR 2.10 (IC: 1.70 – 2.59; $p < 0.001$). En el modelo de regresión de Cox ajustado por edad, grado y tamaño tumoral, aurora A mostró ser significativa como factor pronóstico independiente en el subgrupo de RE+/*Her2*- (RR 1.73; 95% IC 1.24–2.42; $p = 0.001$). El pronóstico de los pacientes en un cuartil alto de aurora A fue particularmente pobre. Además, aurora A se correlacionó con la proliferación de metagenes ($R = 0.880$; $p < 0.001$) y mostró asociación positiva con el grado, el tamaño tumoral y el *Her2*, y una relación inversa con el estado de los receptores de estrógeno.²¹ Además de la expresión, aparentemente la localización de aurora A también se relaciona con su actividad. En otro estudio, en el que el objetivo fue evaluar la expresión y localización de esta cinasa en 107 pacientes usando inmunohistoquímica, se encontró que la aurora A estaba sobreexpresada en 92.2% de los carcinomas invasivos y en 91.9% de los carcinomas *in situ*, comparada con 84.6% de sobreexpresión en tejido sano, pero no fue estadísticamente significativo; sin embargo, en la localización celular sí se encontraron diferencias, ya que en el tejido maligno la proteína se encontraba tanto en el núcleo como en el citoplasma en 82.8% de los casos, 4.1% sólo en el núcleo y 13.1% sólo en el citoplasma; en cambio, en el tejido normal 48% se encontraba en ambos sitios, 41.6% sólo en el citoplasma y 10.4% sólo en el núcleo ($p = 0.0000001$, OR 5.21, RR 2.31).

También en el análisis estadístico se demostró una correlación entre concentraciones expresadas de aurora A y grado nuclear alto, así como baja positividad en las concentraciones

de receptores de progesterona; además de una asociación entre concentraciones elevadas de aurora A y positividad de ganglios linfáticos. Los autores de este artículo sugieren que durante la tumorogénesis del cáncer de mama pueden existir dos pasos en donde el primero sea una desregulación del tejido mamario sano que conduzca a concentraciones elevadas de aurora A en el citoplasma y, el segundo, en donde aurora A es exportado hacia el núcleo junto con el desarrollo de un tumor maligno y concentraciones elevadas de esta proteína tanto en núcleo como en citoplasma. Dado lo anterior, sugieren también que la sobreexpresión y localización de esta proteína debe ser evaluada con el objetivo de ser usada como una herramienta de escrutinio temprano, aún antes de que las células y los tejidos cambien su morfología y antes de que la primera etapa de cáncer sea evidente en su histología.²²

CONCLUSIONES

La cinasa aurora A es una proteína que juega un papel importante en el reclutamiento de otras proteínas durante el ensamblaje del huso mitótico en células normales, especialmente al final de la fase G₂ y el inicio de la fase M. En condiciones normales aurora favorece la división bipolar del huso mitótico; sin embargo, cuando se encuentra sobreexpresada se produce un huso multipolar aberrante que conduce a inestabilidad cromosómica y probablemente a proliferación celular. En el cáncer de mama se ha demostrado el papel de aurora A como factor pronóstico, asociado con tumores triple negativo, mutación *BRCA 1* y 2 y metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Se infiere que la aurora A podría ser utilizada como un elemento más en la toma de decisiones clínicas. Por otro lado, la inhibición de aurora A por moléculas sintetizadas recientemente lleva a un huso monopolar y a arresto celular. Dada la alta relación que existe entre la sobreexpresión de aurora A y la tumorogénesis existe un

entusiasmo por la aplicación clínica de inhibidores de aurora. Hasta el momento sólo existen resultados de estudios preliminares fases I y II con resultados variables, por lo que es necesario determinar en estudios posteriores la aplicación clínica que podrían tener estas moléculas.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. INEGI. Estadísticas a propósito del Día Internacional contra el Cáncer de Mama. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/mama0.pdf>. Consultado el 5/12/2014
3. Disponible en <http://www.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo125&s=est&c=23589>
4. Pruefer FG, Unger-Saldana K, Mohamier L, et al. Tumor HGF lacks prognostic significance in Mexican breast cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25(3):357-364.
5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-752.
6. Rodriguez-Cuevas SA, Luna-Arias JP. Impact of genomic signatures in the therapeutic decision of breast cancer. *Cir Cir* 2007;75(6):415-417.
7. de Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(1):119-126.
8. Keen N, Taylor S. Aurora-kinase inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. Dec 2004;4(12):927-936.
9. Vidarsdottir L, Bodvarsdottir SK, Hilmarsdottir H, Tryggvadottir L, Eyfjord JE. Breast cancer risk associated with AURKA 91T. A polymorphism in relation to BRCA mutations. *Cancer Lett* 2007;250(2):206-212.
10. Saeki T, Ouchi M, Ouchi T. Physiological and oncogenic Aurora-A pathway. *Int J Biol Sci* 2009;5(7):758-762.
11. Taga M, Hirooka E, Ouchi T. Essential roles of mTOR/Akt pathway in Aurora-A cell transformation. *Int J Biol Sci* 2009;5(5):444-450.
12. Katayama H, Brinkley WR, Sen S. The Aurora kinases: role in cell transformation and tumorigenesis. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22(4):451-464.
13. Eyers PA, Erikson E, Chen LG, Maller JL. A novel mechanism for activation of the protein kinase Aurora A. *Curr Biol* 2003;13(8):691-697.

14. Warner SL, Bearss DJ, Han H, Von Hoff DD. Targeting Aurora-2 kinase in cancer. *Mol Cancer Ther* 2003;2(6):589-595.
15. Kollareddy M, Zheleva D, Dzubak P, Brahmkshatriya PS, Lepsik M, Hajduch M. Aurora kinase inhibitors: progress towards the clinic. *Invest New Drugs* 2012;30(6):2411-2432.
16. Wang X, Zhou YX, Qiao W, et al. Overexpression of aurora kinase A in mouse mammary epithelium induces genetic instability preceding mammary tumor formation. *Oncogene* 2006;25(54):7148-7158.
17. Xia LP, Zhou FF, Yang MT, Liu Q. Roles of Aurora-A in tumorigenesis and prognosis of breast cancer. *Ai Zheng* 2009;28(6):668-672.
18. Guttilla IK, Adams BD, White BA. ERalpha, microRNAs, and the epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23(2):73-82.
19. D'Assoro AB, Liu T, Quatraro C, et al. The mitotic kinase Aurora-A promotes distant metastases by inducing epithelial-to-mesenchymal transition in ERalpha(+) breast cancer cells. *Oncogene* 2014;33(5):599-610.
20. 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):4455-4462.
21. Siggelkow W, Boehm D, Gebhard S, et al. Expression of aurora kinase A is associated with metastasis-free survival in node-negative breast cancer patients. *BMC Cancer* 2012;12:562.
22. Ferchichi I, Sassi Hannachi S, Baccar A, et al. Assessment of Aurora A kinase expression in breast cancer: a tool for early diagnosis? *Dis Markers* 2013;34(2):63-69.