

РОЛЬ КИНАЗЫ *AURORA B* В НОРМАЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Обзор

© 2023 Е.В. Титова^{1*}, Г.С. Шагиева¹, В.Б. Дугина^{1,2}, П.Б. Копнин³

¹ НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119992 Москва, Россия; электронная почта: ekaterina.v.titova@gmail.com

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
биологический факультет, 119234 Москва, Россия

³ НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
115478 Москва, Россия

Поступила в редакцию 18.09.2023

После доработки 22.10.2023

Принята к публикации 28.10.2023

Киназы семейства Aurora имеют важное значение в процессе клеточного деления у млекопитающих. Среди внутриклеточных событий, в которых киназы Aurora принимают участие, можно отметить регуляцию динамики веретена деления, контроль взаимодействия микротрубочек с кинетохорами, конденсацию и ориентацию хромосом при клеточном делении. У млекопитающих выделяют, по крайней мере, три киназы семейства Aurora – А, В, С. Было показано, что Aurora В необходима для поддержания геномной стабильности и нормального клеточного деления. Мутации и нарушения регуляции этой киназы связывают с развитием и прогрессией опухолей. В данном обзоре мы рассмотрим функции Aurora В, связь повышенной активности Aurora В с канцерогенезом и перспективы использования ингибиторов киназы Aurora В в противоопухолевой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Aurora В, клеточный цикл, митоз, канцерогенез, ингибиторы Aurora В.

DOI: 10.31857/S0320972523120072, **EDN:** NKFSKU

ВВЕДЕНИЕ

Серин/треониновые протеинкиназы семейства Aurora играют важную роль в различных процессах в ходе клеточного деления. Они участвуют в регуляции организации веретена деления, взаимодействия микротрубочек и кинетохора, формирования метафазной пластинки, конденсации и ориентации хромосом. Киназы этого семейства также необходимы для корректного прохождения процесса цитокинеза. Aurora у человека были выявлены в рамках ПЦР-скрининга новых киназ, связанных с раком толстой кишки [1], в то время как их гомологи были описаны ранее у *Drosophila melanogaster* и дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [2, 3].

В клетках млекопитающих встречаются по меньшей мере три киназы Aurora: А, В и С, каждая из которых кодируется своим геном: *AURKA* (Aurora А) – расположен на хромосоме 20, *AURKB* (Aurora В) – на хромосоме 17, *AURKC* (Aurora С) – на хромосоме 19. Несмотря на то что три паралога схожи по последовательности, особенно в своих каталитических С-концевых доменах, они значительно отличаются по N-концевым доменам [4].

Локализация Aurora А на центросомах свидетельствует о том, что данная киназа регулирует функцию центросом в процессе сборки митотического веретена. Aurora А связана с центросомой с момента дупликации центросом до завершения митоза. Помимо этого,

Принятые сокращения: CPC – chromosomal passenger complex, хромосомный пассажирский комплекс; INCENP – inner centromere protein, белок внутренней центромерной области; SAC – spindle assembly checkpoint, митотическая контрольная точка сборки веретена деления.

* Адресат для корреспонденции.

при митозе она располагается на концах микротрубочек, обращённых к centrosомам [5].

У человека Aurora B вместе с тремя другими белками формирует большой комплекс CPC (chromosomal passenger complex, хромосомный пассажирский комплекс), связанный с хромосомами в ходе клеточного деления [6]. Локализация CPC меняется на разных стадиях митоза и цитокинеза, обеспечивая правильное разделение хромосом, инвагинацию цитоплазмы, формирование и стабилизацию веретена деления, сборку ядерной оболочки и завершение цитокинеза. Активность Aurora B регулируется различными механизмами, в том числе фосфорилированием, белок-белковыми взаимодействиями [7, 8].

Киназа Aurora C обнаружена исключительно у млекопитающих, где её экспрессия максимальна в семенниках. Уровень белка Aurora C остаётся низким в течение S-фазы и достигает пика во время митоза [9]. Киназа локализуется в centrosомах, начиная с анафазы и заканчивая телофазой, взаимодействует с сурвином и INCENP (inner centromere protein, белок внутренней центромерной области) и служит каталитическим компонентом CPC вместе с Aurora B [10].

Несмотря на сходство, каждая киназа Aurora имеет специфические функции и локализацию во время клеточного цикла. Киназы данного семейства являются многообещающими мишенями для противоопухолевой терапии ввиду того, что их экспрессия и/или активность часто повышена в определённых типах опухолей. Предполагается, что они способствуют развитию и прогрессии опухолей, стимулируя аномальное клеточное деление и геномную нестабильность.

В данном обзоре мы рассмотрим функции киназы Aurora B в нормальных клетках и нарушения этих функций, связанные с опухолевой трансформацией. Также будут рассмотрены перспективы использования существующих ингибиторов Aurora B для противоопухолевой терапии.

AURORA B – СУБЪЕДИНИЦА CPC

Динамическая локализация Aurora B в различных областях клетки необходима для её правильного функционирования во время митоза и цитокинеза (рис. 1). В начале митоза она находится во внутренней области цен-

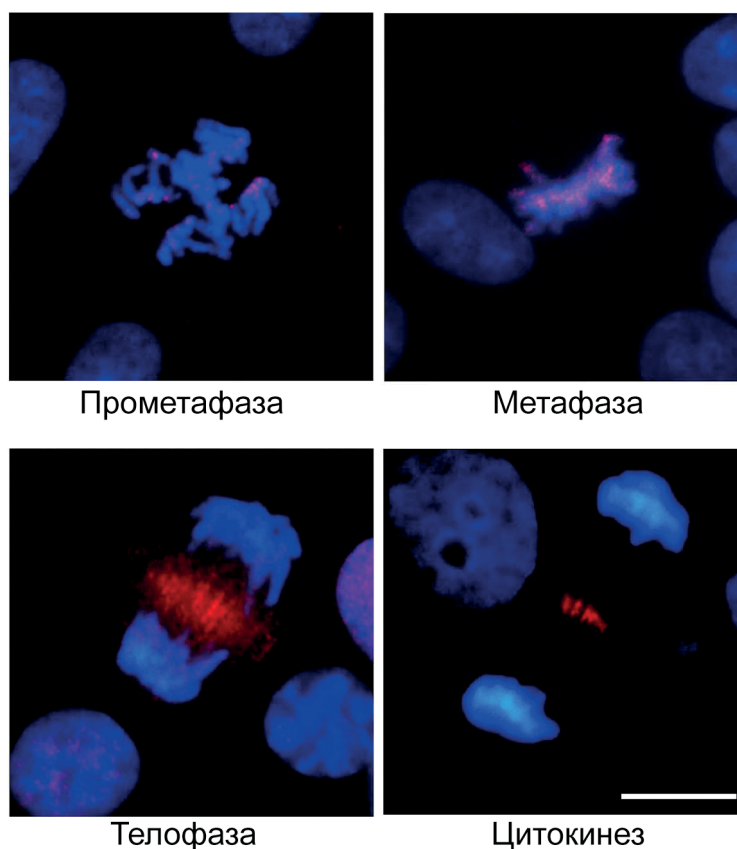


Рис. 1. Распределение Aurora B в различных фазах митоза и цитокинезе в эпителиальных клетках IAR2. Синий цвет — ДНК (DAPI), красный — окрашивание антителами к Aurora B, масштаб — 10 мкм. Иммунофлуоресцентное окрашивание согласно методике Titova et al., 2018 [21]

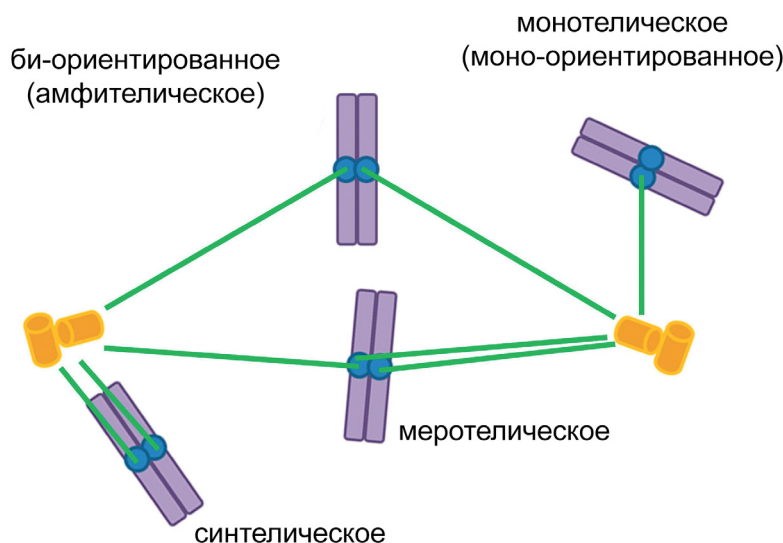


Рис. 2. Виды взаимодействия микротрубочек веретена деления с кинетохорами сестринских хроматид в делящейся клетке. Амфителическое (би-ориентированное) взаимодействие является корректным и обеспечивает правильное распределение генетического материала между дочерними клетками и прогрессии деления клетки. Синтелическое, меротелическое и монотелическое (моно-ориентированное) взаимодействия являются патологическими и приводят к включению SAC, при этом деление клетки приостанавливается до исправления ошибочных взаимодействий

тромеры, где фосфорилирует гистон H3 и рекрутирует другие белки большого белкового комплекса CPC. Aurora B является ферментативным компонентом этого комплекса. Ферментативная функция Aurora B заключается в фосфорилировании различных субстратов на митотических хромосомах для обеспечения правильной сегрегации хромосом. CPC также содержит три других белка: сурвивин (survivin), бореалин (borealin) и INCENP [6, 11]. Бореалин и сурвивин отвечают за правильную локализацию комплекса внутри клетки [6, 11, 12]. INCENP имеет два функциональных участка: N-концевая часть отвечает за связывание с бореалином и сурвивином и ориентацией в области центромеры, C-концевая часть необходима для правильной локализации и киназной активности Aurora B [13, 14].

CPC участвует в ряде митотических процессов, включая конденсацию хроматина, когезию центромер, прикрепление кинетохоров к микротрубочкам, регуляцию митотической контрольной точки сборки веретена (SAC, spindle assembly checkpoint), инвагинацию цитоплазмы при цитокинезе [15, 16].

Правильное пространственно-временное расположение комплекса CPC необходимо для нормального прохождения процесса клеточного деления [17]. Начиная со стадии поздней прометафазы и до метафазы CPC локализуется в центромерах благодаря взаимодействию INCENP с фосфорилированными гистонами: H3 — по Thr3 и H2A — по Thr120. Эти взаимодействия поддерживаются сурвивином и

бореалином [12]. Кроме того, небольшая популяция каталитически активной Aurora B в прометафазе обнаруживается на кинетохорах [18, 19]. Анализ экзогенной Aurora B, связанной с GFP (green fluorescent protein, зелёный флуоресцентный белок) в живых клетках млекопитающих, показал, что её взаимодействие с центромерами в метафазе является динамичным: белок непрерывно обменивается с окружающим цитоплазматическим пулом [20]. После начала анафазы CPC перемещается в центральную зону веретена деления и затем локализуется в срединном тельце в телофазе, играя решающую роль в цитокинезе, содействуя сборке сократительного кольца и финальной стадии цитокинеза — абсциссии. Транслокация CPC в центральную зону веретена деления требует дефосфорилирования гистона H2A по Thr3 и Cdk1 внутри INCENP и Mklp2 [17].

УЧАСТИЕ *AURORA B* В РЕГУЛЯЦИИ ОРИЕНТАЦИИ ХРОМОСОМ

В прометафазе митоза Aurora B как часть CPC концентрируется в проксимальной области центромер и кинетохоров (рис. 1), в местах, где хромосомы присоединяются к микротрубочкам веретена. Эта локализация важна для стабилизации кинетохора, прикрепления кинетохоров к микротрубочкам и прохождения SAC. После дупликации хромосом в интерфазе сестринские хроматиды должны быть

правильно ориентированы на веретене деления, чтобы обеспечить их равномерное распределение по дочерним клеткам. Данный процесс, известный как «би-ориентация» (рис. 2), требует стабильных перпендикулярно-ориентированных взаимодействий между кинетохорами сестринских хроматид и микротрубочками веретена, исходящими из противоположных полюсов делящейся материнской клетки [22, 23].

Aurora B участвует в двух важных механизмах обратной связи, регулирующих взаимодействие кинетохоров с микротрубочками во время митоза: механизм коррекции ошибок и SAC. Коррекция ошибок — это локальный механизм проверки, который позволяет избирательно стабилизировать взаимодействие кинетохоров с микротрубочками. Этот процесс способствует правильной би-ориентации хромосом и устраняет неверные взаимодействия, такие как синтелические и меротелические (рис. 2), которые представляют собой различные варианты нарушения схемы прикрепления нитей веретена деления к кинетохорам дочерних хроматид [24].

Предполагается, что коррекция ошибок зависит от способности системы кинетохор-центромера обнаруживать напряжение, связанное с би-ориентацией, или отсутствие напряжения, связанное с отсутствием би-ориентации. Коррекция осуществляется, когда кинетохоры, связанные с микротрубочками, не способны создавать напряжение, как это наблюдается при синтелических или меротелических прикреплениях. Количество меротелических и синтелических взаимодействий увеличивается в случае нарушения активности Aurora B. Aurora B является ключевым компонентом процесса коррекции ошибок [25, 26].

УЧАСТИЕ *AURORA B* В КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКЕ СБОРКИ ВЕРЕТЕНА SAC

SAC обеспечивает правильное выравнивание хромосом перед делением клетки и предотвращает завершение митоза при наличии хотя бы одного неприкрепленного или аномально прикрепленного к микротрубочкам кинетохора [27]. Aurora B участвует в сигнальном пути SAC, фосфорилируя связанные с наружным кинетохором белки, в том числе Hec1 — компонент комплекса NDC80, который связывает кинетохоры непосредственно с микротрубочками [28, 29]. Фосфорилирование Hec1 снижает стабильность прикрепления кинетохоров к микротрубочкам за счёт уменьшения сродства комплекса NDC80 к мик-

ротрубочкам [30, 31]. В ходе митоза по мере би-ориентации хромосом происходит снижение фосфорилирования Hec1 и других внешних белков кинетохора, опосредованное изменением активности Aurora B. В результате этого усиливается стабилизация связи между кинетохорами и микротрубочками, что способствует конгрессии — движению хромосом в сторону экваториальной части веретена с образованием метафазной пластинки и прохождению SAC [30–32].

В случае нарушения прикрепления кинетохора к микротрубочкам делящаяся клетка не проходит SAC и клеточный цикл приостанавливается. При этом подавляется активность CDC20 и предотвращается опосредованное APC (anaphase promoting complex, активирующий анафазу комплекс) полиубиквитинирование циклина B и секуринов. SAC достигает этого путём регуляции CDC20, тем самым продлевая прометафазу до тех пор, пока все хромосомы на метафазной пластинке не станут би-ориентированными [33].

***AURORA B* УЧАСТВУЕТ В РЕГУЛЯЦИИ ЗАВЕРШЕНИЯ ЦИТОКИНЕЗА**

Для обеспечения точного распределения генетического материала от родительской клетки к дочерним во время деления процесс завершения цитокинеза — абсцизия — должен быть точно скоординирован с сегрегацией хромосом [34]. В ответ на дефекты сегрегации хромосом, приводящие к появлению отстающих хромосом или хроматиновых мостиков (например, нитей неверно разделённого хроматина, соединяющих анафазные полюса или дочерние ядра) [35], эукариотические клетки задерживают абсцизию, чтобы избежать разрыва хроматина или полиплоидизации, вызванной регрессией борозды деления [36]. Aurora B участвует в регуляции нескольких белков, локализующихся в борозде деления, включая белки промежуточных филаментов — виментин, десмин и глиальный фибриллярный кислый белок [37].

Заключительный этап цитокинеза, в ходе которого узкий межклеточный канал, соединяющий две дочерние клетки, закрывается, требует перестройки плазматической мембраны, а также реорганизации цитоскелета внутри межклеточного канала [34]. Эволюционно консервативный механизм ESCRT (endosomal sorting complex required for transport, эндосо-мальный сортировочный комплекс, необходи-

мый для транспорта), который способствует перестройкам мембраны во время формирования мультивезикулярных тел, захвата вирусом фрагмента клеточной мембраны при проникновении в клетку или во время сборки ядерной оболочки после завершения митоза, также участвует в реконструкции мембраны во время абсциссии [38]. Для таких изменений клеточной мембраны в зоне абсциссии необходимо связывание ESCRT с АТФазой Vps4. Киназа Aurora B подавляет правильную локализацию и функцию Vps4 в срединном тельце в нормально сегрегирующих клетках. Последующее снижение каталитической активности Aurora B отвечает за успешную абсциссию.

ИЗМЕНЕНИЯ *AURORA B* В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Как белок, участвующий в ключевых митотических процессах, Aurora B чрезвычайно важна для поддержания геномной стабильности и правильного клеточного деления. В ряде случаев при опухолевой трансформации клеток наблюдаются изменения в экспрессии и регуляции активности данной киназы и связанных с этим молекулярных механизмов [39]. Мутации или нарушения регуляции Aurora B могут приводить к нестабильности генома и анеуплоидии [40], которые являются отличительными признаками опухолевых заболеваний. Ряд исследований связывает Aurora B с развитием и прогрессией неоплазий. Повышенная экспрессия и/или активность Aurora B наблюдается в различных типах опухолей: немелкоклеточной карциноме лёгких [41, 42], карциноме щитовидной железы [43], раке молочной железы [44], простаты [45], раке толстой и прямой кишки [46]. Лекарственная устойчивость к химиотерапии зависит от экспрессии Aurora B в различных типах опухолей [47] и от мутаций в домене Aurora B, как показано в ряде исследований *in vitro* [48, 49].

Повышенная экспрессия Aurora B в опухолевых клетках приводит к анеуплоидии и промоции клеточного цикла. Экспрессия киназы в опухолевых клетках регулируется такими молекулами, как циклин К, с-Мус, MYCN, MDM2. Онкогены Мус (с-Мус, MYCN) играют важнейшую роль в канцерогенезе. Было показано, что с-Мус влияет на экспрессию Aurora B, и повышенный уровень киназы Aurora наблюдается в В-клеточных лимфомах, вызванных Мус [50]. MYCN отвечает за высокий уровень Aurora B в клетках ретинобластомы [51] и нейробластомы [52] человека.

Снижение уровня широко известного опухолевого супрессора p53 приводит к подавлению другого опухолевого супрессора, FBXW7, что в итоге увеличивает экспрессию Aurora B [53]. В свою очередь, Aurora B понижает активность p53 путём фосфорилирования, приводя к активации циклин-зависимой киназы 1 (Cdk1) и способствуя выживанию опухолевых клеток за счёт прогрессии клеточного цикла [54]. Cdk1 также активирует Aurora B, стимулируя анеуплоидию и аномальную пролиферацию. MDM2 — важный онкопротеин, влияющий на прогрессию клеточного цикла через сигнальные пути Aurora B и Cdk1 при раке предстательной железы [55]. Для данного типа рака было выявлено, что, используя сигнальные пути Aurora B, циклин К способствует пролиферации опухолевых клеток и ингибирует их гибель [56].

Таким образом, киназа Aurora B является перспективной мишенью для противоопухолевой терапии.

ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ *AURORA B* В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время разработано несколько низкомолекулярных ингибиторов Aurora B, которые проходят клинические испытания в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов. Эти ингибиторы нацелены на подавление активности Aurora B, снижая аутофосфорилирование киназы и фосфорилирование гистона H3 [57], что приводит к остановке клеточного цикла (в основном в фазе G2/M) и апоптозу раковых клеток [51, 56, 58].

Ранее было показано, что воздействие митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 снижает уровень Aurora B и фосфорилированных форм киназ Aurora A/B/C в опухолевых клетках фибросаркомы человека HT1080 [21]. Вероятно, удаление митохондриальных активных форм кислорода с помощью SkQ1 влияет на сигнальные пути Rho в линии HT1080, что, в свою очередь, вызывает снижение активности Aurora B, появление многоядерных клеток и подавление роста опухолевых клеток. Также полученные данные указывают на регуляторную функцию Aurora C при митозе в клетках с активированным онкогеном N-RAS.

На сегодняшний день более пятидесяти ингибиторов Aurora B прошли или проходят клинические испытания [59]. Большинство низкомолекулярных ингибиторов Aurora B, уча-

ствующих в клинических исследованиях, представляют собой производные различных оснований, конкурирующих с АТФ, такие как азаиндол (для GSK1070916), 3-аминопиразол (для РНА-739358, или Данусертиба), пиразолохиназол (для AZD1152, или Барасертиба), 4,6-диаминопиримидин (для VX-680, или Тозасертиба), пиразол-бензимидазол (для AT9283). Эти ингибиторы демонстрируют высокую селективность в отношении Auroга В. *In vitro* GSK1070916 подавлял пролиферацию клеток рака лёгкого, а CS2164 (Чиаураниб) — клеток рака толстой и прямой кишки, острого лимфобластного лейкоза [60, 61]. Исследования *in vivo* на мышинных ксенографтах показали высокий противоопухолевый потенциал ингибиторов Auroга В для различных опухолей: GSK1070916 — при раке толстой кишки, молочной железы и лёгкого [60], CS2164 — при раке толстой и прямой кишки [61].

Учитывая важную роль Auroга В в регуляции митоза, можно ожидать, что ингибирование данной киназы оказывает влияние и на клеточный цикл в нормальных клетках организма. Большинство клеток человека не пролиферируют с большой скоростью, однако активно делящиеся клетки (гемопоэтические, эпителий слизистых) действительно испытывают сильный токсический эффект в результате воздействия ингибиторов Auroга В. В том числе поэтому первоначальные попытки использовать ингибиторы киназ семейства Auroга (особенно первого поколения) в лечении солидных опухолей оказались не очень успешными, была показана их высокая токсичность и ограниченная эффективность действия [62]. В клинически эффективных дозах чаще всего наблюдались гематологическая и гастроинтестинальная токсичность [63–68]. В клинических испытаниях на солидных опухолях, клетки которых имеют относительно низкую скорость пролиферации, была показана низкая эффективность ингибиторов киназ Auroга. Это может быть связано с необходимостью длительного присутствия препарата в организме (в течение нескольких клеточных циклов), чтобы максимально воздействовать на опухолевые клетки. При этом воздействие ингибиторов на быстро пролиферирующие клетки костного мозга было сильным, вплоть до появления тяжёлых токсических эффектов, таких как нейтропения. Однако полученные результаты лечения солидных опухолей привели к изменению стратегий. Ингибиторы киназ Auroга стали успешно использовать в клинических испытаниях против гематологи-

ческих злокачественных опухолей, которые более гомогенны и имеют высокую скорость пролиферации по сравнению с солидными опухолями [67, 69, 70]. Было также показано, что ингибиторы Auroга В сенсibiliзируют опухолевые клетки к различным химио- и радиотерапевтическим агентам [71, 72], способствуют снижению устойчивости раковых клеток к облучению [73, 74]. Поэтому ингибиторы Auroга В могут оказаться эффективными не только в роли первичных химиотерапевтических агентов, но и в сочетании с другими стратегиями противоопухолевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении важно отметить, что Auroга В играет критическую роль в регуляции митоза, цитокинеза и поддержании геномной стабильности клеток. Нарушение регуляции этой киназы может способствовать трансформации нормальных клеток и стимулировать канцерогенез. Исследования в этой области помогут более глубоко понять молекулярные механизмы клеточного деления и открыть пути к новым методам лечения опухолевых заболеваний. Дальнейшие исследования по поиску узкоспецифичных ингибиторов Auroга В позволят детально изучить функцию киназы в возникновении неопластической трансформации нормальных клеток человека, оценить её влияние на прогрессию опухолей, метастазирование и развитие множественной лекарственной устойчивости в процессе противоопухолевой терапии. Также перспективным направлением может быть изучение совместной роли в канцерогенезе Auroга В и других протеинкиназ данного семейства, поиск направленных на несколько киназ Auroга ингибиторов, изучение эффективности таких ингибиторов в качестве противоопухолевых агентов.

Вклад авторов. В.Д. — концепция и руководство; Е.Т, Г.Ш. — написание текста; Г.Ш., П.К. — редактирование текста статьи.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00433, <https://rscf.ru/project/23-15-00433/>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bischoff, J. R., Anderson, L., Zhu, Y., Mossie, K., Ng, L., Souza, B., Schryver, B., Flanagan, P., Clairvoyant, F., Ginther, C., Chan, C. S., Novotny, M., Slamon, D. J., and Plowman, G. D. (1998) A homologue of *Drosophila aurora* kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers, *EMBO J.*, **17**, 3052-3065, doi: 10.1093/EMBOJ/17.11.3052.
2. Francisco, L., Wang, W., and Chan, C. S. (1994) Type 1 protein phosphatase acts in opposition to IpL1 protein kinase in regulating yeast chromosome segregation, *Mol. Cell. Biol.*, **14**, 4731-4740, doi: 10.1128/MCB.14.7.4731-4740.1994.
3. Glover, D. M., Leibowitz, M. H., McLean, D. A., and Parry, H. (1995) Mutations in *aurora* prevent centrosome separation leading to the formation of monopolar spindles, *Cell*, **81**, 95-105, doi: 10.1016/0092-8674(95)90374-7.
4. Fu, J., Bian, M., Jiang, Q., and Zhang, C. (2007) Roles of Aurora kinases in mitosis and tumorigenesis, *Mol. Cancer Res.*, **5**, 1-10, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-06-0208.
5. Sugimoto, K., Urano, T., Zushi, H., Inoue, K., Tasaka, H., Tachibana, M., and Dotsu, M. (2002) Molecular dynamics of Aurora-A kinase in living mitotic cells simultaneously visualized with histone H3 and nuclear membrane protein importin α , *Cell Structure Funct.*, **27**, 457-467, doi: 10.1247/CSF.27.457.
6. Carmena, M., Wheelock, M., Funabiki, H., and Earnshaw, W. C. (2012) The chromosomal passenger complex (CPC): from easy rider to the godfather of mitosis, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **13**, 789-803, doi: 10.1038/NRM3474.
7. Broad, A. J., and DeLuca, J. G. (2020) The right place at the right time: Aurora B kinase localization to centromeres and kinetochores, *Essays Biochem.*, **64**, 299-311, doi: 10.1042/EBC20190081.
8. Ahmed, A., Shamsi, A., Mohammad, T., Hasan, G. M., Islam, A., and Hassan, M. I. (2021) Aurora B kinase: a potential drug target for cancer therapy, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **147**, 2187-2198, doi: 10.1007/S00432-021-03669-5.
9. Kimura, M., Matsuda, Y., Yoshioka, T., and Okano, Y. (1999) Cell cycle-dependent expression and centrosome localization of a third human aurora/Ipl1-related protein kinase, AIK3, *J. Biol. Chem.*, **274**, 7334-7340, doi: 10.1074/JBC.274.11.7334.
10. Sasai, K., Katayama, H., Hawke, D. H., and Sen, S. (2016) Aurora-C interactions with survivin and INCENP reveal shared and distinct features compared with Aurora-B chromosome passenger protein complex, *PLoS One*, **11**, e0157305, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0157305.
11. Vader, G., Medema, R. H., and Lens, S. M. A. (2006) The chromosomal passenger complex: guiding Aurora-B through mitosis, *J. Cell Biol.*, **173**, 833-837, doi: 10.1083/JCB.200604032.
12. Hindriksen, S., Lens, S. M. A., and Hadders, M. A. (2017) The ins and outs of Aurora B inner centromere localization, *Front. Cell Dev. Biol.*, **5**, 112, doi: 10.3389/FCELL.2017.00112.
13. Bishop, J. D., and Schuniacher, J. M. (2002) Phosphorylation of the carboxyl terminus of inner centromere protein (INCENP) by the Aurora B Kinase stimulates Aurora B kinase activity, *J. Biol. Chem.*, **277**, 27577-27580, doi: 10.1074/JBC.C200307200.
14. Honda, R., Körner, R., and Nigg, E. A. (2003) Exploring the functional interactions between Aurora B, INCENP, and survivin in mitosis, *Mol. Biol. Cell*, **14**, 3325-3341, doi: 10.1091/MBC.E02-11-0769.
15. McVey, S. L., Cosby, J. K., and Nannas, N. J. (2021) Aurora B tension sensing mechanisms in the kinetochore ensure accurate chromosome segregation, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 8818, doi: 10.3390/IJMS22168818.
16. Krenn, V., and Musacchio, A. (2015) The Aurora B kinase in chromosome bi-orientation and spindle checkpoint signaling, *Front. Oncol.*, **5**, 225, doi: 10.3389/FONC.2015.00225.
17. Van der Horst, A., Vromans, M. J. M., Bouwman, K., van der Waal, M. S., Hadders, M. A., and Lens, S. M. A. (2015) Inter-domain cooperation in INCENP promotes Aurora B relocation from centromeres to microtubules, *Cell Rep.*, **12**, 380-387, doi: 10.1016/J.CELREP.2015.06.038.
18. Caldas, G. V., DeLuca, K. F., and DeLuca, J. G. (2013) KNL1 facilitates phosphorylation of outer kinetochore proteins by promoting Aurora B kinase activity, *J. Cell Biol.*, **203**, 957-969, doi: 10.1083/JCB.201306054.
19. Hadders, M. A., Hindriksen, S., Truong, M. A., Mhaskar, A. N., Pepijn Wopken, J., Vromans, M. J. M., and Lens, S. M. A. (2020) Untangling the contribution of Haspin and Bub1 to Aurora B function during mitosis, *J. Cell Biol.*, **219**, e201907087, doi: 10.1083/JCB.201907087.
20. Murata-Hori, M., Tatsuka, M., and Wang, Y. L. (2002) Probing the dynamics and functions of aurora B kinase in living cells during mitosis and cytokinesis, *Mol. Biol. Cell*, **13**, 1099-1108, doi: 10.1091/MBC.01-09-0467.
21. Titova, E., Shagieva, G., Ivanova, O., Domnina, L., Domninskaya, M., Strelkova, O., Khromova, N., Kopnin, P., Chernyak, B., Skulachev, V., and Dugina, V. (2018) Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 suppresses fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma tumour cell growth, *Cell Cycle*, **17**, 1797-1811, doi: 10.1080/15384101.2018.1496748.
22. Duro, E., and Marston, A. L. (2015) From equator to pole: splitting chromosomes in mitosis and meiosis, *Genes Dev.*, **29**, 109-122, doi: 10.1101/gad.255554.114.

23. Foley, E. A., and Kapoor, T. M. (2013) Microtubule attachment and spindle assembly checkpoint signalling at the kinetochore, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **14**, 25-37, doi: 10.1038/NRM3494.
24. Nezi, L., and Musacchio, A. (2009) Sister chromatid tension and the spindle assembly checkpoint, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **21**, 785-795, doi: 10.1016/j.ceb.2009.09.007.
25. Hauf, S., Cole, R. W., LaTerra, S., Zimmer, C., Schnapp, G., Walter, R., Heckel, A., van Meel, J., Rieder, C. L., and Peters, J.-M. (2003) The small molecule Hesperadin reveals a role for Aurora B in correcting kinetochore-microtubule attachment and in maintaining the spindle assembly checkpoint, *J. Cell Biol.*, **161**, 281-294, doi: 10.1083/jcb.200208092.
26. Sen, O., Harrison, J. U., Burroughs, N. J., and McAinsh, A. D. (2021) Kinetochore life histories reveal an Aurora-B-dependent error correction mechanism in anaphase, *Dev. Cell*, **56**, 3082, doi: 10.1016/J.DEVCEL.2021.10.007.
27. Rieder, C. L., Cole, R. W., Khodjakov, A., and Sluder, G. (1995) The checkpoint delaying anaphase in response to chromosome monoorientation is mediated by an inhibitory signal produced by unattached kinetochores, *J. Cell Biol.*, **130**, 941-948, doi: 10.1083/JCB.130.4.941.
28. DeLuca, J. G., Gall, W. E., Ciferri, C., Cimini, D., Musacchio, A., and Salmon, E. D. (2006) Kinetochore microtubule dynamics and attachment stability are regulated by Hec1, *Cell*, **127**, 969-982, doi: 10.1016/J.CELL.2006.09.047.
29. DeLuca, J. G., and Musacchio, A. (2012) Structural organization of the kinetochore-microtubule interface, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **24**, 48-56, doi: 10.1016/J.CEB.2011.11.003.
30. DeLuca, K. F., Lens, S. M. A., and DeLuca, J. G. (2011) Temporal changes in Hec1 phosphorylation control kinetochore-microtubule attachment stability during mitosis, *J. Cell Sci.*, **124**, 622-634, doi: 10.1242/jcs.072629.
31. Yoo, T. Y., Choi, J. M., Conway, W., Yu, C. H., Pappu, R. V., and Needleman, D. J. (2018) Measuring NDC80 binding reveals the molecular basis of tension-dependent kinetochore-microtubule attachments, *eLife*, **7**, e36392, doi: 10.7554/ELIFE.36392.
32. Etemad, B., Kuijt, T. E. F., and Kops, G. J. P. L. (2015) Kinetochore-microtubule attachment is sufficient to satisfy the human spindle assembly checkpoint, *Nat. Commun.*, **6**, 8987, doi: 10.1038/NCOMMS9987.
33. Musacchio, A., and Salmon, E. D. (2007) The spindle-assembly checkpoint in space and time, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **8**, 379-393, doi: 10.1038/NRM2163.
34. Mierzwa, B., and Gerlich, D. W. (2014) Cytokinetic abscission: molecular mechanisms and temporal control, *Dev. Cell*, **31**, 525-538, doi: 10.1016/j.devcel.2014.11.006.
35. Gisselsson, D. (2008) Classification of chromosome segregation errors in cancer, *Chromosoma*, **117**, 511-519, doi: 10.1007/S00412-008-0169-1.
36. Petsalaki, E., and Zachos, G. (2016) Clks 1, 2 and 4 prevent chromatin breakage by regulating the Aurora B-dependent abscission checkpoint, *Nat. Commun.*, **7**, 11451, doi: 10.1038/NCOMMS11451.
37. Goto, H., Yasui, Y., Kawajiri, A., Nigg, E. A., Terada, Y., Tatsuka, M., Nagata, K., and Inagaki, M. (2003) Aurora-B regulates the cleavage furrow-specific vimentin phosphorylation in the cytokinetic process, *J. Biol. Chem.*, **278**, 8526-8530, doi: 10.1074/jbc.M210892200.
38. Christ, L., Raiborg, C., Wenzel, E. M., Campsteijn, C., and Stenmark, H. (2017) Cellular functions and molecular mechanisms of the ESCRT membrane-scission machinery, *Trends Biochem. Sci.*, **42**, 42-56, doi: 10.1016/J.TIBS.2016.08.016.
39. Borah, N. A., and Reddy, M. M. (2021) Aurora kinase B inhibition: a potential therapeutic strategy for cancer, *Molecules*, **26**, 1981, doi: 10.3390/molecules26071981.
40. González-Loyola, A., Fernández-Miranda, G., Trakala, M., Partida, D., Samejima, K., Ogawa, H., Cañamero, M., de Martino, A., Martínez-Ramírez, Á., de Cárcer, G., Pérez de Castro, I., Earnshaw, W. C., and Malumbres, M. (2015) Aurora B overexpression causes aneuploidy and p21Cip1 repression during tumor development, *Mol. Cell. Biol.*, **35**, 3566-3578, doi: 10.1128/MCB.01286-14.
41. Smith, S. L., Bowers, N. L., Betticher, D. C., Gautschi, O., Ratschiller, D., Hoban, P. R., Booton, R., Santibáñez-Koref, M. F., and Heighway, J. (2005) Overexpression of aurora B kinase (AURKB) in primary non-small cell lung carcinoma is frequent, generally driven from one allele, and correlates with the level of genetic instability, *Br. J. Cancer*, **93**, 719-729, doi: 10.1038/sj.bjc.6602779.
42. Vischioni, B., Oudejans, J. J., Vos, W., Rodriguez, J. A., and Giaccone, G. (2006) Frequent overexpression of aurora B kinase, a novel drug target, in non-small cell lung carcinoma patients, *Mol. Cancer Ther.*, **5**, 2905-2913, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0301.
43. Sorrentino, R., Libertini, S., Pallante, P. L., Troncone, G., Palombini, L., Bavetsias, V., Spalletti-Cernia, D., Laccetti, P., Linardopoulos, S., Chieffi, P., Fusco, A., and Portella, G. (2005) Aurora B overexpression associates with the thyroid carcinoma undifferentiated phenotype and is required for thyroid carcinoma cell proliferation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 928-935, doi: 10.1210/JC.2004-1518.
44. Huang, D., Huang, Y., Huang, Z., Weng, J., Zhang, S., and Gu, W. (2019) Relation of AURKB overexpression to low survival rate in BCRA and reversine-modulated aurora B kinase in breast cancer cell lines, *Cancer Cell Int.*, **19**, 166, doi: 10.1186/S12935-019-0885-Z.

45. Chieffi, P., Cozzolino, L., Kisslinger, A., Libertini, S., Staibano, S., Mansueto, G., De Rosa, G., Villacci, A., Vitale, M., Linardopoulos, S., Portella, G., and Tramontano, D. (2006) Aurora B expression directly correlates with prostate cancer malignancy and influence prostate cell proliferation, *Prostate*, **66**, 326-333, doi: 10.1002/PROS.20345.
46. Pohl, A., Azuma, M., Zhang, W., Yang, D., Ning, Y., Winder, T., Danenberg, K., and Lenz, H. J. (2011) Pharmacogenetic profiling of Aurora kinase B is associated with overall survival in metastatic colorectal cancer, *Pharmacogenom. J.*, **11**, 93-99, doi: 10.1038/TPJ.2010.18.
47. Chang, X., Zhang, T., Wang, Q., Rathore, M. G., Reddy, K., Chen, H., Shin, S. H., Ma, W. Y., Bode, A. M., and Dong, Z. (2020) HI-511 overcomes melanoma drug resistance via targeting AURKB and BRAF V600E, *Theranostics*, **10**, 9721-9740, doi: 10.7150/THNO.44342.
48. Failes, T. W., Mitic, G., Abdel-Halim, H., Po'uha, S. T., Liu, M., Hibbs, D. E., and Kavallaris, M. (2012) Evolution of resistance to Aurora kinase B inhibitors in leukaemia cells, *PLoS One*, **7**, e30734, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0030734.
49. Skaland, I., Janssen, E. A. M., Gudlaugsson, E., Hui Ru Guo, L., and Baak, J. P. A. (2009) The prognostic value of the proliferation marker Phosphohistone H3 (PPH3) in luminal, basal-like and triple negative phenotype invasive lymph node-negative breast cancer, *Cell. Oncol.*, **31**, 261-271, doi: 10.3233/clo-2009-0464.
50. Den Hollander, J., Rimpi, S., Doherty, J. R., Rudelius, M., Buck, A., Hoellein, A., Kremer, M., Graf, N., Scheerer, M., Hall, M. A., Goga, A., von Bubnoff, N., Duyster, J., Peschel, C., Cleveland, J. L., Nilsson, J. A., and Keller, U. (2010) Aurora kinases A and B are up-regulated by Myc and are essential for maintenance of the malignant state, *Blood*, **116**, 1498-1505, doi: 10.1182/BLOOD-2009-11-251074.
51. Borah, N. A., Sradhanjali, S., Barik, M. R., Jha, A., Tripathy, D., Kaliki, S., Rath, S., Raghav, S. K., Patnaik, S., Mittal, R., and Reddy, M. M. (2021) Aurora kinase B expression, its regulation and therapeutic targeting in human retinoblastoma, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **62**, 16, doi: 10.1167/IOVS.62.3.16.
52. Bogen, D., Wei, J. S., Azorsa, D. O., Ormanoglu, P., Buehler, E., Guha, R., Keller, J. M., Mathews Griner, L. A., Ferrer, M., Song, Y. K., Liao, H., Mendoza, A., Gryder, B. E., Sindri, S., He, J., Wen, X., Zhang, S., Shern, J. F., Yohe, M. E., Taschner-Mandl, S., Shohet, J. M., Thomas, C. J., Martin, S. E., Ambros, P. F., and Khan, J. (2015) Aurora B kinase is a potent and selective target in MYCN-driven neuroblastoma, *Oncotarget*, **6**, 35247-35262, doi: 10.18632/oncotarget.6208.
53. Teng, C. L., Hsieh, Y. C., Phan, L., Shin, J., Gully, C., Velazquez-Torres, G., Skerl, S., Yeung, S. C. J., Hsu, S. L., and Lee, M. H. (2012) FBXW7 is involved in Aurora B degradation, *Cell Cycle*, **11**, 4059-4068, doi: 10.4161/CC.22381.
54. Gully, C. P., Velazquez-Torres, G., Shin, J. H., Fuentes-Mattei, E., Wang, E., Carlock, C., Chen, J., Rothenberg, D., Adams, H. P., Choi, H. H., Guma, S., Phan, L., Chou, P. C., Su, C. H., Zhang, F., Chen, J. S., Yang, T. Y., Yeung, S. C. J., and Lee, M. H. (2012) Aurora B kinase phosphorylates and instigates degradation of p53, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, E1513-E1522, doi: 10.1073/PNAS.1110287109.
55. Kanagasabai, T., Venkatesan, T., Natarajan, U., Alobid, S., Alhazzani, K., Algahtani, M., and Rathinavelu, A. (2020) Regulation of cell cycle by MDM2 in prostate cancer cells through Aurora Kinase-B and p21WAF1/CIP1 mediated pathways, *Cell. Signal.*, **66**, 109435, doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109435.
56. Schecher, S., Walter, B., Falkenstein, M., Macher-Goeppinger, S., Stenzel, P., Krümpelmann, K., Hadaschik, B., Perner, S., Kristiansen, G., Duensing, S., Roth, W., and Tagscherer, K. E. (2017) Cyclin K dependent regulation of Aurora B affects apoptosis and proliferation by induction of mitotic catastrophe in prostate cancer, *Int. J. Cancer*, **141**, 1643-1653, doi: 10.1002/IJC.30864.
57. Nair, J. S., Ho, A. L., Tse, A. N., Coward, J., Cheema, H., Ambrosini, G., Keen, N., Schwartz, G. K. (2009) Aurora B kinase regulates the postmitotic endoreduplication checkpoint via phosphorylation of the retinoblastoma protein at serine 780, *Mol. Biol. Cell*, **20**, 2218-2228, doi: 10.1091/MBE.08-08-0885.
58. Hartsink-Segers, S. A., Zwaan, C. M., Exalto, C., Luijendijk, M. W. J., Calvert, V. S., Petricoin, E. F., Evans, W. E., Reinhardt, D., De Haas, V., Hedtjörn, M., Hansen, B. R., Koch, T., Caron, H. N., Pieters, R., and Den Boer, M. L. (2013) Aurora kinases in childhood acute leukemia: the promise of aurora B as therapeutic target, *Leukemia*, **27**, 560, doi: 10.1038/LEU.2012.256.
59. Kovacs, A. H., Zhao, D., and Hou, J. (2023) Aurora B inhibitors as cancer therapeutics, *Molecules*, **28**, 3385, doi: 10.3390/MOLECULES28083385.
60. Adams, N. D., Adams, J. L., Burgess, J. L., Chaudhari, A. M., Copeland, R. A., Donatelli, C. A., Drewry, D. H., Fisher, K. E., Hamajima, T., Hardwicke, M. A., Huffman, W. F., Koretke-Brown, K. K., Lai, Z. V., McDonald, O. B., Nakamura, H., Newlander, K. A., Oleykowski, C. A., Parrish, C. A., Patrick, D. R., Plant, R., Sarpong, M. A., Sasaki, K., Schmidt, S. J., Silva, D. J., Sutton, D., Tang, J., Thompson, C. S., Tummino, P. J., Wang, J. C., Xiang, H., Yang, J., and Dhanak, D. (2010) Discovery of GSK1070916, a potent and selective inhibitor of Aurora B/C kinase, *J. Med. Chem.*, **53**, 3973-4001, doi: 10.1021/JM901870Q.
61. Zhou, Y., Shan, S., Li, Z. B., Xin, L. J., Pan, D. S., Yang, Q. J., Liu, Y. P., Yue, X. P., Liu, X. R., Gao, J. Z., Zhang, J. W., Ning, Z. Q., and Lu, X. P. (2017)

- CS2164, a novel multi-target inhibitor against tumor angiogenesis, mitosis and chronic inflammation with anti-tumor potency, *Cancer Sci.*, **108**, 469-477, doi: 10.1111/CAS.13141.
62. Falchook, G. S., Bastida, C. C., and Kurzrock, R. (2015) Aurora kinase inhibitors in oncology clinical trials: current state of the progress, *Semin. Oncol.*, **42**, 832-848, doi: 10.1053/J.SEMINONCOL.2015.09.022.
 63. Boss, D. S., Witteveen, P. O., van der Sar, J., Lolkema, M. P., Voest, E. E., Stockman, P. K., Ataman, O., Wilson, D., Das, S., and Schellens, J. H. (2011) Clinical evaluation of AZD1152, an i.v. inhibitor of Aurora B kinase, in patients with solid malignant tumors, *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, **22**, 431-437, doi: 10.1093/ANNONC/MDQ344.
 64. Schwartz, G. K., Carvajal, R. D., Midgley, R., Rodig, S. J., Stockman, P. K., Ataman, O., Wilson, D., Das, S., Shapiro, G. I. (2013) Phase I study of barasertib (AZD1152), a selective inhibitor of Aurora B kinase, in patients with advanced solid tumors, *Invest. New Drugs*, **31**, 370-380, doi: 10.1007/S10637-012-9825-7.
 65. Löwenberg, B., Muus, P., Ossenkoppele, G., Rousselot, P., Cahn, J. Y., Ifrah, N., Martinelli, G., Amadori, S., Berman, E., Sonneveld, P., Jongen-Lavrencic, M., Rigaudeau, S., Stockman, P., Goudie, A., Faderl, S., Jabbour, E., and Kantarjian, H. (2011) Phase 1/2 study to assess the safety, efficacy, and pharmacokinetics of barasertib (AZD1152) in patients with advanced acute myeloid leukemia, *Blood*, **118**, 6030-6036, doi: 10.1182/BLOOD-2011-07-366930.
 66. Tsuboi, K., Yokozawa, T., Sakura, T., Watanabe, T., Fujisawa, S., Yamauchi, T., Uike, N., Ando, K., Kihara, R., Tobinai, K., Asou, H., Hotta, T., and Miyawaki, S. (2011) A Phase I study to assess the safety, pharmacokinetics and efficacy of barasertib (AZD1152), an Aurora B kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced acute myeloid leukemia, *Leuk. Res.*, **35**, 1384-1389, doi: 10.1016/J.LEUKRES.2011.04.008.
 67. Kantarjian, H. M., Martinelli, G., Jabbour, E. J., Quintás-Cardama, A., Ando, K., Bay, J. O., Wei, A., Gröpper, S., Papayannidis, C., Owen, K., Pike, L., Schmitt, N., Stockman, P. K., and Giagounidis, A. (2013) 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, *Cancer*, **119**, 2611-2619, doi: 10.1002/CNCR.28113.
 68. Dennis, M., Davies, M., Oliver, S., D'Souza, R., Pike, L., and Stockman, P. (2012) Phase I study of the Aurora B kinase inhibitor barasertib (AZD1152) to assess the pharmacokinetics, metabolism and excretion in patients with acute myeloid leukemia, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **70**, 461-469, doi: 10.1007/S00280-012-1939-2.
 69. McNeish, I., Anthoney, A., Loadman, P., Berney, D., Joel, S., Halford, S. E. R., Buxton, E., Race, A., Ikram, M., Scarsbrook, A., Patikis, A., Rockall, A., Dobbs, N. A., and Twelves, C. (2013) A phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of the selective aurora kinase inhibitor GSK1070916A, *J. Clin. Oncol.*, **31**, 2525-2525, doi: 10.1200/JCO.2013.31.15_SUPPL.2525.
 70. Borthakur, G., Dombret, H., Schafhausen, P., Brummendorf, T. H., Boisse, N., Jabbour, E., Mariani, M., Capolongo, L., Carpinelli, P., Davite, C., Kantarjian, H., and Cortes, J. E. (2015) A phase I study of danusertib (PHA-739358) in adult patients with accelerated or blastic phase chronic myeloid leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant or intolerant to imatinib and/or other second generation c-ABL therapy, *Haematologica*, **100**, 898-904, doi: 10.3324/HAEMATOL.2014.115279.
 71. Wu, X., Liu, W., Cao, Q., Chen, C., Chen, Z., Xu, Z., Li, W., Liu, F., and Yao, X. (2014) Inhibition of Aurora B by CCT137690 sensitizes colorectal cells to radiotherapy, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **33**, 13, doi: 10.1186/1756-9966-33-13.
 72. Tao, Y., Leteur, C., Calderaro, J., Girdler, F., Zhang, P., Frascogna, V., Varna, M., Opolon, P., Castedo, M., Bourhis, J., Kroemer, G., and Deutsch, E. (2009) The aurora B kinase inhibitor AZD1152 sensitizes cancer cells to fractionated irradiation and induces mitotic catastrophe, *Cell Cycle*, **8**, 3172-3181, doi: 10.4161/cc.8.19.9729.
 73. Sak, A., Stuschke, M., Groneberg, M., Kübler, D., Pöttgen, C., and Eberhardt, W. E. E. (2012) Inhibiting the aurora B kinase potentially suppresses repopulation during fractionated irradiation of human lung cancer cell lines, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **84**, 492-499, doi: 10.1016/J.IJROBP.2011.12.021.
 74. Liu, N., Wang, Y. A., Sun, Y., Ecsedy, J., Sun, J., Li, X., and Wang, P. (2019) Inhibition of Aurora A enhances radiosensitivity in selected lung cancer cell lines, *Respir. Res.*, **20**, 230, doi: 10.1186/S12931-019-1194-8.

THE ROLE OF *AURORA B* KINASE IN NORMAL AND CANCER CELLS

Review

E. Titova^{1*}, G. Shagieva¹, V. Dugina^{1,2}, and P. Kopnin³

¹ *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119992 Moscow, Russia; e-mail: ekaterina.v.titova@gmail.com*

² *Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia*

³ *Institute of Carcinogenesis, Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Public Health Ministry of Russian Federation, 115478 Moscow, Russia*

Aurora kinases are essential players in the process of mammalian cell division. Intracellular events in which Aurora kinases are involved include the regulation of spindle dynamics, microtubule-kinetochore interactions, chromosome condensation and orientation during mitosis. At least three members of the Aurora family – A, B and C – have been identified in mammals. Aurora B has been shown to be essential for maintaining genomic stability and normal cell division. Mutations and dysregulation of this kinase have been implicated in tumour initiation and progression. In this review, we discuss the functions of Aurora B, the relationship between increased Aurora B activity and carcinogenesis, and the prospects for the use of Aurora B kinase inhibitors in antitumour therapy.

Keywords: Aurora B, cell cycle, mitosis, cancer, Aurora B inhibitors