NOVIN Health Journal

مجله نوین سلامت

دوره اول، شماره ۱، بهار و تابستان ۱۳۹۵، صفحه ۳۰-۲۴

پژوهشی اصیل

نقش AZD1152 به عنوان مهارگر آرورا کیناز B در سرکوب کلونی زایی سرطان کولورکتال

مهدی محبی(MSc)[۱]، حسین خالق زاده آهنگر(PhD)[۲]، سید حمیداله غفاری(PhD)[۳]، علی ذکری(PhD)[۴*]

دریافت: ۹۵/۵/۲۴ اصلاح: ۹۵/۵/۲۹ پذیرش: ۹۵/۵/۲۹

چکیده

سابقه و هدف: سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع در جهان با نرخ مرگ و میر بالا است و درمان کارآمد آن از اهمیت بالایی برخوردار است. خانواده آرورا کیناز (شامل آرورا A، B و C) تنظیم‌کننده مراحل مختلف چرخه سلولی در سلول‌های پستانداران می‌باشند. بیان آرورا B در انواع تومورهای سفت و سرطان‌های خونی افزایش می‌یابد و با پیش‌آگهی ضعیف بیماری همراه است. AZD1152 مهارگر انتخابی آرورا کیناز B است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات AZD1152 و مکانیزم عملکردی آن بر روی دو رده سلولی از سرطان کولورکتال می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی از دو رده سلولی Caco-2 و HCT-116 به عنوان مدل‌های سرطان کولورکتال استفاده شد. آنزیم تریپسین نیز به منظور پاساژ آن‌ها به کار رفت. AZD1152 با غلظت اولیه ۱۰۰۰ میکرومولار تهیه شد و برای فراهم کردن غلظت‌های لازم از آن رقیق سازی صورت گرفت. با روش‌های MTT (Microculture Tetrazolium Test) و بررسی تشکیل کلونی، خواص ضد سرطانی AZD1152 بر روی رده‌های سلولی مورد بررسی قرار گرفت. جهت انجام آنالیز آماری، آزمون Student t-test به کار رفت.

یافته‌ها: نتایج تست MTT نشان داد تیمار با غلظت‌های ۵۰۰ و ۵۰ نانومولار از این مهارکننده به ترتیب باعث کاهش ۲۵٪ و ۵۰٪ در فعالیت متابولیک سلول‌های Caco-2 و HCT-116 شده است. همچنین این مهارگر توانست توانایی تشکیل کلونی را در سلول‌های مذکور مهار کند.

نتیجه‌گیری: در مجموع، این مطالعه AZD1152 را به عنوان یک راه جدید شیمی‌درمانی برای سرطان کولورکتال پیشنهاد می‌کند. با این حال، بررسی‌های بیشتری برای شناخت فرآیندها و مکانیسم‌های اثربخشی AZD1152 در سرطان کولورکتال مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: سرطان کولورکتال، آرورا کیناز، مهارگر، شیمی درمانی

۱- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۳- مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند سلول های بنیادی، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴- گروه ژنتیک پزشکی و بیولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

* **نویسنده مسئول:** دکتر علی ذکری
آدرس: ، تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی و بیولوژی مولکولی.
تلفن: ۰۲۱-۸۶۷۰۳۳۵۰
پست الکترونیک: azekri87@gmail.com

مقدمه

سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع در جهان بوده و شیوع آن در چین و دیگر کشورهای آسیایی رو به افزایش است. حداقل ۵۰ درصد جمعیت ۷۰ ساله جوامع پیشرفته غربی به سرطان کولورکتال مبتلا هستند که ده درصد این مقدار به بدخیمی می انجامد (۱). سرطان کولورکتال دومین دلیل مرگ و میر در ایالات متحده به حساب می آید و حداقل در ۱۵ درصد موارد، جنبه ارثی دارد (۱و۲). به نظر میرسد زمینه های ابتلا به سرطان کولورکتال به مارکرهای کروموزوم شماره ۲ وابسته است (۳). از طریق کولونوسکوپی و وجود تومور در مناطق کولون و رکتوم میتوان به وجود سرطان کولورکتال پی برد. همچنین ابتلا به سرطان کولورکتال میتواند موجب بروز تومور سیستم لنفاوی گردد و بعضا از این طریق قابل تشخیص است (۴). نئوپلاسم‌های کولورکتال در سه دسته جای میگیرند: برجستگی مختصر، گسترده و فشرده. آدنوماهای هموار تا زمانی که بزرگ نباشند تهاجمی نیستند، در حالی که آسیب (Lesion) های فشرده با وجود کوچک بودنشان می توانند به لایه زیرمخاط تهاجم کنند. نشانه های تشخیص نئوپلاسم کولورکتال میتواند تغییر رنگ مختصر آن ها، قطع شبکه مویرگی، تغییر شکل مختصر دیواره روده بزرگ، خونریزی نقطه ای خودبخودی، تغییر شکل محل با دمیدن یا مکیدن هوا و وجود شیارهای

[Downloaded from crms.mubabol.ac.ir on 2026-06-10]

غیرطبیعی باشد (۵). خانواده پروتئین کیناز آرورا (Aurora) از سه عضو A، B و C تشکیل شده است. این خانواده، گروه آنزیمی مهمی است که در تقسیم سلولی پستانداران حائز اهمیت است. ایراد در این پروتئین کینازها میتواند تغییر کروموزومی پایدار ایجاد نماید که منجر به تومورزایی گردد. از طرف دیگر، مهار این کینازها به خاطر نقش آنها در تقسیم سلولی، میتواند در درمان تومورها موثر باشد (۶). آرورا کیناز B در تراکم کروموزومی، چسبندگی کروماتیدهای خواهری، آرایش دوک میتوز، اتصال کروموزومی سینتلیک و مروتلیک، نقطه وارسی آرایش دوک و مرحله آنافاز تقسیم سلولی موثر است (۶).

فسفریلاسیون آرورا B در بخش فعالسازی اش در آرورا کیناز انسانی نوع B در ترئونین ۲۳۲ رخ می دهد. محل آرورا B روی کروموزوم 17p13.1 است که به نظر نمی رسد به رشد تومورها ارتباط داشته باشد. نقش آرورا کیناز B در تومورزایی نیز خیلی روشن نیست. با این وجود، دیده شده که بیان اجباری آرورا کیناز B میتواند منجر به تغییر شکل سلولی گردد. برای مثال، این آنزیم در سلولهای تخمدان همستر چینی (CHO) موجب پیشرفت آنوپلوئیدی و افزایش رفتار تهاجمی این سلولها در توده زنوگرفت گردید.

نتایج همچنین نشان داد که بیان بالای آرورا کیناز B میتواند تغییر شکلی را در بیان سلولی سلولهای سرطانی نوع Ras-V12 ایجاد نماید (۶).

اخیرا در مطالعه ای گزارش شد که آرورا کیناز B یک فاکتور مهم برای رشد سلول‌های سرطان پستان مقاوم به داروهای آنتی‌استروژن می باشد و در نتیجه می تواند یک بیومارکر برای کاهش مزایای درمان با تاموکسیفن در نظر گرفته شود. بنابراین پیشنهاد شد که استفاده از مهارگرهایی مانند AZD1152 می تواند در بیمارانی با مقاومت اکتسابی به تاموکسیفن سودمند باشد (۷). در بررسی دیگری، آرورا کیناز A و B به عنوان هدف‌های درمانی برای گروهی از سلول‌های سرطان پستان معرفی شده‌اند که به مهارکنندگان آروماتاز مقاوم هستند (۸).

AZD1152 مهارگر انتخابی آرورا کیناز B است که با ایجاد آپوپتوز، موجب مهار ایجاد تومورهای کولون، ریه و خون زنوگرفت انسانی در موش سوری میگردد (۹). همچنین AZD1152 با مهار رشد و تحریک آپوپتوز و حساسیت به مهارگر توپوایزومراز II در درمان لوکمی حاد انسانی نقش دارد (۱۰). در مطالعه ای دیگر در سال ۲۰۱۶ با استفاده از نانوذرات پلیمری Accurin و کپسوله کردن AZD1152 با آزادسازی کم ولی مداوم دارو به مدت یک هفته، افزایش خواص ضد سرطانی این دارو و کاهش عوارض جانبی آن حاصل شد (۱۱).

با توجه به اهمیت بدخیمی های کولورکتال و نبود. مطالعاتی در زمینه استفاده از AZD1152 برای درمان این نوع سرطان، در این مطالعه اثرات AZD1152 و مکانیزم عملکردی آن بر روی دو رده سلولی از سرطان کولورکتال مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج این تحقیق می تواند به کاربرد صحیح‌تر این دسته از داروهای جدید به عنوان هدف درمانی برای بدخیمی های کولورکتال منجر شود.

مواد و روش‌ها

دارو: برای مهار انزیم آرورا کیناز B از ماده AZD1152 استفاده شد. این پیش دارو توسط شرکت AstraZeneca در اختیار این گروه تحقیقاتی قرار گرفت. پودر آن در دی متیل سولفوکساید (DMSO) حل شده و غلظت اولیه ۱۰۰۰ میکرومولار تهیه شد. در ادامه برای فراهم اوردن غلظت های کمتر و مورد نظر از استوک اولیه رقیق سازی صورت گرفت.

کشت سلول: در این تحقیق تجربی از دو رده سلولی سرطان کولورکتال به نام های Caco-2 و HCT-116 استفاده شد که هر دو از انیستیتو پاستور خریداری شدند. کشت این سلول‌ها در فلاسک های ۲۵ سانتی متر مربع و با محیط کشت RPMI 1640 و غلظت سرمی ۱۰٪ از Fetal bovine serum (FBS) صورت گرفت. برای پاساژ از آنزیم تریپسین آماده (شرکت گیپکو) استفاده شد. سلول ها در درون فلاسک و در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی گراد با غلظت CO2 در حدود ۵٪ نگهداری می شدند. برای ذخیره سازی این سلول ها، از نیتروژن مایع استفاده شد که قبل از این کار، سلول ها در یک محیط با ۹۰٪ از FBS و همچنین ۱۰٪ از DMSO قرار گرفتند.

بررسی فعالیت متابولیک: برای ارزیابی اثرات سایتوتوکسیک AZD1152 بر بقای سلولی و فعالیت های متابولیک آن از تست MTT (Microculture Tetrazolium Test) استفاده شد. در این روش، حدود ۱۰۰۰۰ سلول در هر کدام از چاهک های پلیت ۹۶ خانه ریخته شده و بعد از یک روز انکوباسیون، با غلظت های مورد نظر از دارو تیمار صورت گرفت. بعد از ۴۸ ساعت، محیط رویی را دور ریخته و محیط جدید را که حاوی پودر حل شده MTT به مقدار ۵ میلی گرم در ۱۰ میلی لیتر بود به چاهک ها اضافه نمودیم. بعد از ۳ ساعت این محیط را نیز دور ریخته و DMSO را اضافه کردیم. در انتها با دستگاه ELISA جذب نور در طول موج ۵۷۰ نانومتر در هر کدام از چاهک ها ثبت گردید.

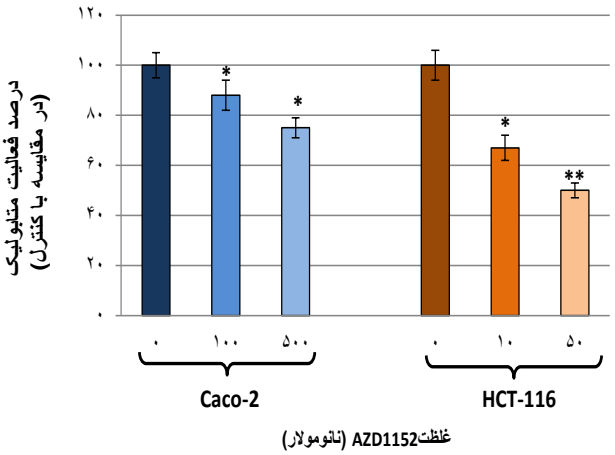
تشکیل کلونی: در این روش از پلیت های ۶ خانه استفاده نمودیم. تعداد ۱۰۰ عدد سلول را شمارش کرده و در هر پلیت ریختیم. بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون، غلظت های مورد نظر از دارو را به هر پلیت اضافه کردیم. در ادامه بعد از ۴۸ ساعت محیط دارای دارو دور ریخته شد و محیط جدید اضافه گردید و به مدت ۳ هفته به سلول ها فرصت رشد و تشکیل کلونی داده شد. در انتها شستشو انجام شد و با گیمسا رنگ آمیزی صورت گرفت.

محاسبات آماری: تمامی ازمایش ها با سه تکرار مستقل انجام گرفتند و داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شدند. با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۲۰ و آزمون Student t-test نتایج مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. $p<0/05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

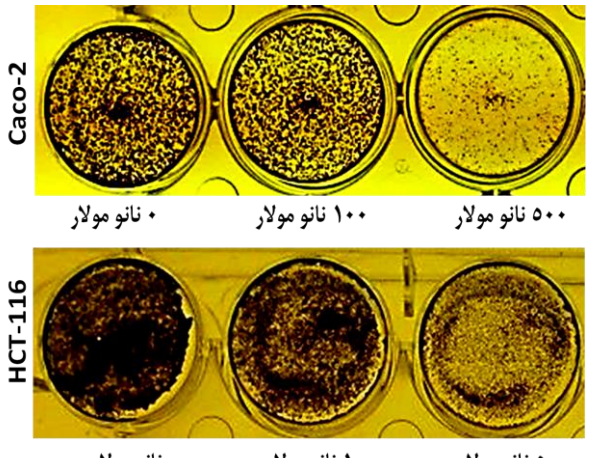
کاهش نرخ رشد و بقای سلولی: اثر داروی AZD1152 بر روی رشد و بقای سلول های Caco-2 و HCT-116 بوسیله تکنیک MTT مورد ارزیابی قرار گرفت. همانطور که در نمودار ۱ نیز مشخص است تیمار با غلظت های ۵۰۰ و ۵۰ نانومولار از AZD1152 به ترتیب باعث کاهش ۲۵٪ و همچنین ۵۰٪ در فعالیت متابولیک سلول های Caco-2 و HCT-116 شده است. در اثر افزایش غلظت دارو، فعالیت متابولیک سلول نیز بیشتر کاهش یافته که البته برای سلول‌های HCT-116 این کاهش محسوس تر از Caco-2 بوده است. البته این کاهش بقای سلولی و فعالیت متابولیک در حدی نیست که کمیت IC_{50} (۵۰٪ غلظت مهاری) تعیین شود. به نظر می رسد که سلول های Caco-2 مقاوم تر باشند.

[Downloaded from crms.mubabol.ac.ir on 2026-06-10]



نمودار ۱. فعالیت متابولیک سلول های Caco-2 و HCT-116 با غلظت های مورد نظر. *p<۰/۰۵، **p<۰/۰۱

سرکوب قدرت تشکیل کلونی: بر اساس شکل ۱ مشخص است که غلظت های ۵۰۰ و ۵۰ نانومولار از این مهارکننده به ترتیب برای سلول های Caco-2 و HCT-116 باعث کاهش چشمگیر در پتانسیل کلونی زایی و مانع رشد و تکثیر سلولی شده است. البته اندک سلول های زنده باقی مانده در غلظت‌های یاد شده نیز به صورت چندهسته‌ای و حجیم شده هستند که در نتیجه دیگر توان متاستاز و تقسیم سلولی نخواهند داشت.



شکل۱. بررسی پتانسیل تشکیل کلونی. بعد از آنکه درون هر چاهک به تعداد مساوی سلول از رده مورد نظر ریخته شد، به مدت ۲۴ ساعت فرصت داده می شود تا این سلول ها به کف پلیت چسبیده و شروع به متابولیسم کنند. در ادامه با غلظت های مورد نظر از داروی AZD1152 (غلظت های صفر ، ۱۰۰ و ۵۰۰ نانومولار برای رده سلولی Caco-2 و غلظت های صفر، ۱۰ و ۵۰ نانومولار برای رده سلولی HCT-116 که در زیر هر چاهک نوشته شده‌اند) برای مدت ۴۸ ساعت تیمار می شوند و سپس محیط قبلی با محیط جدید و بدون دارو تعویض می گردد و به مدت تقریبی ۳ هفته با این محیط کشت جدید برای تشکیل کلونی فرصت داده می شود. در انتها با رنگ گیمسا کلونی ها رنگ می شوند.

بحث و نتیجه گیری

یکی از ویژگی های سلول های سرطانی، پتانسیل آن در تکثیر نامحدود و یا مقدار حداقل تکثیر بالای آن می باشد. این موضوع باعث ویژگی های انتخابی این سلول های سرطانی در مقابل سلول های نرمال می شود. بر همین اساس تخریب در ساختار یا عملکرد پروتئین هایی که در پروسه های مربوط به تکثیر سلولی فعالیت دارند، می تواند رویکرد درمانی مناسبی برای سرطان باشد.

در این راستا می‌توان از داروهایی که به صورت اختصاصی پروتئین مورد نظر را هدف قرار می‌دهند استفاده کرد که این خود باعث کاهش اثرات جانبی این روش‌ها می‌شود.

به علت نقش حیاتی آرورا کیناز B در روند میتوز، خصوصا در سلول های سرطانی، این آنزیم به یکی از اهداف جالب برای شیمی درمانی هدفمند سرطان تبدیل شده است. در این راستا در سال های اخیر فعالیت های پژوهشی و آزمایشگاهی گسترده ای در زمینه چندین نوع سرطان مانند پروستات ، پستان، گلیوبلاستوما و چند نوع دیگر صورت گرفته است (۱۲و۱۳). در مطالعه ای در سال ۲۰۱۳ نشان داده شد که بیان آرورا کیناز A در ۳۴۳ بیمار متاستازی سرطان کولورکتال افزایش معناداری دارد (۱۴). همچنین مشخص شد که این افزایش بیان با بقای کلی (OS) این بیماران در جهت معکوس همراهی دارد و به عبارت دیگر پیش آگهی ضعیف دارد. این مطالعه بیان پروتئین آرورا کیناز A را به عنوان بیومارکری برای تعیین پیش آگهی بیماران متاستازی سرطان کولورکتال معرفی می‌کند. البته قابل ذکر است که لوکوس ژنی آرورا کیناز A به نام *BTK* (همچنین با نام *STK15* نیز شناخته می شود) در سرطان های مختلف مانند بدخیمی های پستان و کولورکتال وضعیت تکثیریافته از خود نشان می‌دهد (۱۵و۱۶).

مطالعه Hosseini و همکاران در سال ۲۰۱۵ در دانشگاه علوم پزشکی تبریز نشان داد که بیان آرورا کیناز C، سومین عضو آرورا کینازها، در مبتلایان به سرطان کولورکتال افزایش می یابد (۱۷). در مطالعه ی دیگر نشان داده شد که ژن آرورا کیناز در مبتلایان به سرطان کولورکتال افزایش بیان در سطح پروتئین دارد (۱۸). همچنین مشخص شده است که افزایش فعالیت آرور کیناز B باعث تخریب پیوسته اتصالات میکروتوبول–کینته کور و ناپایداری دوک های میتوزی می شود (۱۹).

با توجه به این شواهد گسترده، به نظر می رسد که ژن آرورا کیناز B در سرطان‌های گوناگون و همچنین سرطان کولورکتال نقش مهمی در روند تومورزایی ایفا می کند. بنابراین مهار این پروتئین می تواند یکی از راهکارهای درمانی و یا کمک درمانی باشد. در همین راستا در مطالعه ای در سال ۲۰۱۴ نشان داده شد که مهار آرورا کیناز B توسط CCT137690 می تواند سلول های سرطان کولورکتال را به رادیوتراپی حساس نماید (۲۰).

در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که مهار آرورا کیناز توسط siRNA باعث القای بیان PUMA از طریق NF-κB و در انتها مرگ سلول های سرطانی کولون شد(۲۱) . در چند مطالعه گوناگون توسط نویسندگان مقاله حاضر، ارزش درمانی مهار آرورا کیناز B توسط مهارگر AZD1152-HQPA برای بدخیمی هایی مانند سرطان پروستات، گلیوبلاستوما و لوکمی نشان داده شده است (۲۲و۲۳). با این وجود تاکنون تحقیقی برای بررسی مهار آرورا کیناز B توسط AZD1152-HQPA بر روی سرطان کولورکتال صورت نگرفته است و این مطالعه اولین بررسی از این نوع می باشد.

[Downloaded from crms.mubabol.ac.ir on 2026-06-10]

بر اساس نتایج حاصل شده مشخص گردید که MTT تست دقیقی برای بررسی بقای سلول های تیمارشده با AZD1152-HQPA نمی باشد، زیرا در اثر تیمار، سلول ها پلی پلویید شده و حجیم می گردند و اندازه آنها در مقایسه با سلول های تیمار نشده بزرگتر می شود. در نتیجه داده های حاصل از تست MTT دارای خطای منفی کاذب می باشد (۲۴). برای بررسی بقای سلولی بهتر است از ازمایش های دیگری مانند تست کلونی زایی استفاده شود. همچنین نتایج این پژوهش نشان داد که رده سلولی Caco-2 در مقایسه با دیگر رده سلولی استفاده شده، HCT-116، نسبت به این مهارکننده مقاوم تر است. براساس مقالات که در این زمینه وجود دارد، احتمالا وضعیت ژن p53 بتواند تفسیری در این زمینه ارائه دهد. به این صورت که سلول های دارای p53 جهش یافته به این مهارگر مقاوم تر هستند درحالی که سلول های دارای p53 نرمال حساسیت بیشتری به این دارو نشان می دهند. بررسی مقالات کار شده در این زمینه نشان می دهد که پاسخ سلولی به مهارکنندگان آرورا کیناز می تواند وابسته به p53 باشد. وجود p53 باعث توقف سیکل سلولی و فعال شدن مسیر مرگ سلولی آپاپتوز وابسته به کاسپاز و خروج سایتوکروم C از میتوکندری بواسطه p53 می‌شود (۲۵). بررسی های پیشین نشان می دهد که ژن p53 در رده سلولی Caco-2 دچار موتاسیون شده در حالی که ژن p53 در HCT-116 بصورت نرمال می باشد (۲۶). شکل فرموله شده و داروی AZD1152 باراسرتیب (Barasertib) نام دارد که در چند بدخیمی سفت و لوکمی، فازهای کارآزمایی بالینی را طی می کند و معمولا با اثربخشی خوبی نیز همراه بوده است. از جمله عوارض بالینی این دارو نوتروپنی و استوماتیت خفیف می باشد (۳۱-۲۷). در انتها، با توجه با نتایج بحث شده به نظر می رسد که AZD1152 بتواند یک راهکار درمانی موثر برعلیه سرطان کولورکتال باشد. البته تحقیقات بیشتر برای روشن شدن دقیق تر مکانیزم های ضدسرطانی این دارو لازم به نظر می رسد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات و حمایت های دکتر حمیداله غفاری و پرسنل گروه ژنتیک پزشکی دانشگاه تهران، صمیمانه سپاسگزاری می شود.

[Downloaded from crms.mubabol.ac.ir on 2026-06-10]

References

1. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. cell. 1996;87(2):159-70.
2. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. gut. 2001;48(4):526-35.
3. Aaltonen L, Peltomäki P, Leach F, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin J, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science. 1993;260(5109):812-6.
4. Hayashi N, Ito I, Yanagisawa A, Kato Y, Nakamori S, Imaoka S, et al. Genetic diagnosis of lymph-node metastasis in colorectal cancer. Lancet. 1995;345(8960):1257-9.
5. Kudo S, Kashida H, Tamura T, Kogure E, Imai Y, Yamano H, et al. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. World J Surg. 2000;24(9):1081-90.
6. Vader G, Lens S. The Aurora kinase family in cell division and cancer. Biochim Biophys Acta. 2008;1786(1):60-72.
7. Larsen SL, Yde CW, Laenkholm A-V, Rasmussen BB, Duun-Henriksen AK, Bak M, et al. Aurora kinase B is important for antiestrogen resistant cell growth and a potential biomarker for tamoxifen resistant breast cancer. BMC cancer. 2015;15:239.
8. Hole S, Pedersen A, Lykkesfeldt A, Yde C. Aurora kinase A and B as new treatment targets in aromatase inhibitor-resistant breast cancer cells. Breast Cancer Res Treat. 2015;149(3):715-26.
9. Wilkinson R, Odedra R, Heaton S, Wedge S, Keen N, Crafter C. AZD1152, a selective inhibitor of Aurora B kinase, inhibits human tumor xenograft growth by inducing apoptosis. Clin Cancer Res. 2007;13(12):3682-8.
10. Yang J, Ikezoe T, Nishioka C, Tasaka T, Taniguchi A, Kuwayama Y, et al. a novel and selective aurora B kinase inhibitor, induces growth arrest, apoptosis, and sensitization for tubulin depolymerizing agent or topoisomerase II inhibitor in human acute leukemia cells in vitro and in vivo. blood. 2007;110(6):2034-40.
11. Ashton S, Song YH, Nolan J, Cadogan E, Murray J, Odedra R, et al. Aurora kinase inhibitor nanoparticles target tumors with favorable therapeutic index in vivo. Sci Transl Med. 2016;8(325):325ra17.
12. Gully C, Zhang F, Chen J, Yeung J, Velazquez-Torres G, Wang E, et al. Antineoplastic effects of an Aurora B kinase inhibitor in breast cancer. Mol cancer. 2010;9:42.
13. Niermann KJ, Moretti L, Giacalone NJ, Sun Y, Schleicher SM, Kopsombut P, et al. Enhanced radiosensitivity of androgen-resistant prostate cancer: AZD1152-mediated Aurora kinase B inhibition. Radiat Res. 2011;175(4):444-51.
14. Goos JA, Coupé VM, Diosdado B, Delis-van Diemen PM, Karga C, Beliën JA, et al. Aurora kinase A (AURKA) expression in colorectal cancer liver metastasis is associated with poor prognosis. Br J Cancer. 2013;109(9):2445-52.
15. Zhou H, Kuang J, Zhong L, Kuo W-l, Gray J, Sahin A. Tumour amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation. Nat Genet. 1998;20(2):189-93.
16. Bischoff JR, Anderson L, Zhu Y, Mossie K, Ng L, Souza B, et al. A homologue of Drosophila aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers. EMBO J. 1998;17(11):3052-65.
17. Hosseini S, Hashemzadeh S, Estiar MA, Ebrahimzadeh R, Fakhree MBA, Yousefi B, et al. Expression Analysis of Aurora-C and Survivin, Two Testis-Specific Genes, in Patients with Colorectal Cancer. Clin Lab. 2015;61(5-6):475-80.
18. Lam AK-Y, Ong K, Ho Y-H. Aurora kinase expression in colorectal adenocarcinoma: correlations with clinicopathological features, p16 expression, and telomerase activity. Hum Pathol. 2008;39(4):599-604.
19. Muñoz-Barrera M, Monje-Casas F. Increased Aurora B activity causes continuous disruption of kinetochore–microtubule attachments and spindle instability. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(38):E3996-E4005.
20. Wu X, Liu W, Cao Q, Chen C, Chen Z, Xu Z, et al. Inhibition of Aurora B by CCT137690 sensitizes colorectal cells to radiotherapy. J Exp Clin Cancer Res. 2014;33(1):1-17.
21. Sun J, Knickelbein K, He K, Chen D, Dudgeon C, Shu Y, et al. Aurora kinase inhibition induces PUMA via NF-κB to kill colon cancer cells. Mol Cancer Ther. 2014;13(5):1298-308.
22. Zekri A, Ghaffari SH, Yaghmaie M, Estiar MA, Alimoghaddam K, Modarressi MH, et al. Inhibitor of Aurora kinase B induces differentially cell death and polyploidy via DNA damage response pathways in neurological malignancy: shedding new light on

[Downloaded from crms.mubabol.ac.ir on 2026-06-10]

the challenge of resistance to AZD1152-HQPA. Mol Neurobiol. 2016;53(3):1808-23.

23. Zekri A, Ghaffari SH, Ghanizadeh-Vesali S, Yaghmaie M, Salmaninejad A, Alimoghaddam K, et al. AZD1152-HQPA induces growth arrest and apoptosis in androgen-dependent prostate cancer cell line (LNCaP) via producing aneugenic micronuclei and polyploidy. Tumour Biol. 2015;36(2):623-32.
24. Azzariti A, Bocci G, Porcelli L, Fioravanti A, Sini P, Simone G, et al. Aurora B kinase inhibitor AZD1152: determinants of action and ability to enhance chemotherapeutics effectiveness in pancreatic and colon cancer. Br J Cancer. 2011;104(5):769-80.
25. Nair JS, Ho AL, Schwartz GK. The induction of polyploidy or apoptosis by the Aurora A kinase inhibitor MK8745 is p53-dependent. Cell Cycle. 2012;11(4):807-17.
26. Ahmed D, Eide P, Eilertsen I, Danielsen S, Eknæs M, Hektoen M, et al. Epigenetic and genetic features of 24 colon cancer cell lines. Oncogenesis. 2013;2(9):e71.
27. Collins GP, Eyre TA, Linton KM, Radford J, Vallance GD, Soilleux E, et al. A phase II trial of AZD1152 in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2015;170(6):886-90.
28. Kantarjian HM, Sekeres MA, Ribrag V, Rousselot P, Garcia-Manero G, Jabbour EJ, et al. Phase I study assessing the safety and tolerability of barasertib (AZD1152) with low-dose cytosine arabinoside in elderly patients with AML. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(5):559-67.
29. Kantarjian HM, Martinelli G, Jabbour EJ, Quintás-Cardama A, Ando K, Bay JO, 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. Cancer. 2013;119(14):2611-9.
30. Tsuboi K, Yokozawa T, Sakura T, Watanabe T, Fujisawa S, Yamauchi T, et al. 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. 2011;35(10):1384-9.
31. Boss D, Witteveen P, Van Der Sar J, Lolkema M, Voest E, Stockman P, et al. Clinical evaluation of AZD1152, an iv inhibitor of Aurora B kinase, in patients with solid malignant tumors. Ann Oncol. 2011;22(2):431-7.

[Downloaded from crms.mubabol.ac.ir on 2026-06-10]

NOVIN Health Journal

Original

Role of AZD1152, as an Inhibitor of Aurora-B Kinase, in Suppressing Clonogenic Potential of Colorectal Cancer

Mehdi Mohebbi(MSc)[1], Hossein Khaleghzadeh-Ahangar(PhD)[2], Seyed Hamidollah Ghaffari(PhD)[3], Ali Zekri(PhD)[4]*

Received: 14 Aug 2016 **Revised: 19 Aug 2016** **Accepted: 19 Aug 2016**

Abstract

Background and Objective: Colorectal cancer (CRC) is the third most prevalent cancer in the world with high rates of mortality, which makes it of great importance to be efficiently cured. Aurora kinase family (including Aurora A, B, and C) regulate several phases of cell cycle in mammalian cells. Aurora-B is overexpressed in various types of solid tumors and leukemia, and in that case, the prognosis is poor. AZD1152 is a selective inhibitor for Aurora kinase B. The purpose of this study is to investigate the effects of AZD1152 and its mechanism of action on two CRC cell lines.

Methods: In this experimental study, two cell lines including Caco-2 and HCT-116, were used as models of CRC. Trypsin was utilized for passaging the mentioned cell lines. AZD1152 was provided with primary concentration of 1000 µM and diluted to achieve specific concentrations. Antitumor properties of AZD1152 on cell lines were investigated using MTT (Microculture Tetrazolium Test) and clonogenic assays. Student's t-test was also done to perform statistical analyses.

Findings: The results of MTT assay indicated that 50 nM and 500 nM of AZD1152 effectively decreased metabolic activity in HCT-116 and Caco-2 cell lines by 25% and 50%, respectively. Also the mentioned drug inhibited clonogenic activity in the given cell lines.

Conclusion: Altogether, this study suggests AZD1152 as a novel potential chemotherapeutic agent for treatment of CRC. However, more investigations are needed to uncover action mechanisms of AZD1152 in CRC treatment.

1. Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Physiology and Neuroscience Research Center, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.
3. Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Medical Genetics and Molecular Biology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*** Corresponding Author:**
Dr. Ali Zekri
Address: Department of Medical Genetics and Molecular Biology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98 21 86703350
Email: azekri87@gmail.com

Keywords: Colorectal cancer, Aurora kinase, Inhibitor, Chemotherapy

Please cite this article as: Mohebbi M, Khaleghzadeh-Ahangar H, Ghaffari SH, Zekri A. Role of AZD1152, as an Inhibitor of Aurora-B Kinase, in Suppressing Clonogenic Potential of Colorectal Cancer. NHJ. 2016;1(1):24-30.

[Downloaded from crms.mubabol.ac.ir on 2026-06-10]