



Inhibition of Deoxypodophyllotoxin (DPT) Towards Metabolism of Irinotecan Limits the Development of Deoxypodophyllotoxin as Anti-Tumor Drug

Lei ZHANG^{1,2}, Gengming WANG³, Xuegang LIU^{2,*}, Xiaojun LI², Chao SHI² & Ge LIU²

¹ Shandong University School of Medicine, 44# Wenhua Xi Road, Jinan, Shandong, 250012 P.R. China.

² Department of Cardiothoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233004, China.

³ Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China.

SUMMARY. Deoxypodophyllotoxin (DPT) has been reported to exhibit anti-tumor activities towards various cancer types, and is being developed to treat lung cancer which is one of the most severe respiratory diseases. Due to the co-therapy regimen for cancer therapy, the drug-drug interaction between DPT and irinotecan was evaluated in the present study. DPT's inhibition towards SN-38 (the active metabolite of irinotecan) glucuronidation was firstly determined using recombinant UGT1A1-catalyzed SN-38 glucuronidation reaction. The inhibition capability increased with the elevated concentration of DPT. Lineweaver-Burk plot showed that the intersection point was located in the horizontal axis, indicating the noncompetitive inhibition of DPT towards SN-38 glucuronidation. Treatment with 50 mg/kg of DPT for 1 day significantly increased the loss of body weight induced by irinotecan. In conclusion, drug-drug interaction between DPT and irinotecan was demonstrated in the present study. Additionally, given that structural modification was performed to make more DPT derivatives with stronger anti-tumor activity, future experiment should be performed to determine the inhibition potential of these compounds towards the glucuronidation of SN-38.

RESUMEN. Se ha informado que la desoxipodofilotoxina (DPT) presenta actividades anti-tumorales hacia diversos tipos de cáncer y está siendo utilizada para tratar el cáncer de pulmón, una de las más severas enfermedades respiratorias. Debido al régimen de co-terapia para el tratamiento del cáncer, la interacción fármaco-fármaco entre DPT e irinotecán se evaluó en el presente estudio. Se determinó en primer lugar inhibición de DPT hacia la glucuronidación de SN-38 (el metabolito activo de irinotecan), usando la reacción de glucuronidación catalizada por la UGT1A1 recombinante. La capacidad de inhibición aumentó al aumentar la concentración de DPT. El diagrama de Lineweaver-Burk mostró que el punto de intersección se encuentra en el eje horizontal, indicando una inhibición no competitiva de DPT sobre la glucuronidación de SN-38. El tratamiento con 50 mg/kg de DPT por día aumentó significativamente la pérdida de peso corporal inducida por irinotecán. En conclusión, la interacción fármaco-fármaco entre DPT e irinotecán fue demostrada en el presente estudio. Además, dado que la modificación estructural se realizó para hacer más derivados de DPT con actividad anti-tumoral más fuerte, futuros experimentos se deben realizar para determinar el potencial de la inhibición de estos compuestos hacia la glucuronidación de SN-38.

KEY WORDS: Deoxypodophyllotoxin (DPT), Drug-drug interaction, Irinotecan.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* Liuxueganganhui@163.com