



## Toxicity Magnification of Irinotecan's Toxicity by Levothyroxine through Inhibition of SN-38 Glucuronidation

Jing WEI<sup>1</sup> #, Xin YE<sup>2</sup> #, & Tao LIU<sup>3</sup> \*

<sup>1</sup> Department of Endocrinology, Tangdu Hospital,  
the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, P.R. China

<sup>2</sup> Department of Endocrinology, The 451th Hospital of People's Liberation Army,  
Xi'an, 710054, P.R. China

<sup>3</sup> Department of Dermatology, Tangdu Hospital,  
the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, P.R. China

**SUMMARY.** Decreased activity of UGT1A1 might increase the toxicity of irinotecan through decreased elimination of irinotecan's active metabolite SN-38. In the present study, levothyroxine-irinotecan interaction was investigated. *In vitro* metabolic incubation system was used to determine the inhibition potential of levothyroxine towards the glucuronidation of SN-38. The influence of levothyroxine towards irinotecan's toxicity was investigated through monitoring the body weight alteration of mice. Levothyroxine inhibited SN-38 glucuronidation in a dose-dependent behaviour, and Dixon plot (1/reaction velocity versus the concentration of levothyroxine) showed the competitive inhibition of levothyroxine towards the SN-38 glucuronidation. Furthermore, to confirm that the *in vitro* inhibition of levothyroxine towards SN-38 glucuronidation can be translated into the *in vivo* influence towards irinotecan toxicity, a 30 day pre-treatment of levothyroxine (100 mg/kg) was given before the intraperitoneal injection of irinotecan (40 mg/kg). The results showed that levothyroxine pre-treatment can significantly increase the body weight loss induced by irinotecan treatment. The influence of levothyroxine towards the *in vivo* toxicity of irinotecan was demonstrated in the present study, and the mechanism might be that levothyroxine inhibits the glucuronidation of irinotecan's active metabolite SN-38.

**RESUMEN.** La disminución de la actividad de UGT1A1 puede aumentar la toxicidad del irinotecan como consecuencia de disminuir la eliminación del metabolito activo SN-38 del irinotecan. En el presente estudio fue investigada la interacción levotiroxina-irinotecan. Se utilizó un sistema de incubación metabólica *in vitro* para determinar el potencial de inhibición de levotiroxina hacia la glucuronidación de SN-38. La influencia de levotiroxina sobre la toxicidad del irinotecan se investigó mediante el seguimiento de la alteración del peso corporal en ratones. La levotiroxina inhibe la glucuronidación de SN-38 con un comportamiento dosis-dependiente y el gráfico de Dixon (1/velocidad de reacción vs. concentración de levotiroxina) mostró la inhibición competitiva de la levotiroxina hacia la glucuronidación del SN-38. Por otra parte, para confirmar que la inhibición *in vitro* de levotiroxina a la glucuronidación SN-38 puede influir *in vivo* sobre la toxicidad de irinotecan, 30 días antes de administrar la inyección intraperitoneal de irinotecán (40 mg/kg) se realizó un pre-tratamiento con levotiroxina (100 mg/kg). Los resultados mostraron que el tratamiento previo con levotiroxina puede aumentar significativamente la pérdida de peso corporal inducida por el tratamiento con irinotecán. En el presente estudio se demostró la influencia de la levotiroxina hacia la toxicidad *in vivo* de irinotecán, cuyo mecanismo podría deberse a que la levotiroxina inhibe la glucuronidación del metabolito activo SN-38 del irinotecán.

**KEY WORDS:** Drug-drug interaction, Irinotecan (CPT-11), Levothyroxine, SN-38, Toxicity.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: yuo158@126.com

# These authors equally contributed to this work.