



Propofol Weaken the Toxicity of Irinotecan Partially through the Activation Towards Glucuronidation Reaction

Yu-Xiong YIN, Zhi-Long GENG *, Hui-Wen WANG, Ye CHEN, & Yi TANG

Department of Anesthesiology, Lan'Zhou General Hospital,
Lan'Zhou Command, Lan'Zhou, Gansu, 730050, China

SUMMARY. Propofol, a short-acting intravenously administered hypnotic/amnestic agent, has high possibility of co-administration with irinotecan which is a first-line anti-colon tumor drug. The present study aims to investigate the beneficial drug-drug interaction between propofol and irinotecan. Mice were randomly divided into two independent groups: one group is irinotecan treatment group (100 mg/kg, i.p.), and the other one is irinotecan (100 mg/kg, i.p.)+propofol (20 mg/kg, oral gavage) treatment group. The administration of propofol was given 3 days before the administration of irinotecan. Treatment of propofol (20 mg/kg, oral gavage) for 3 days can significantly protect the damage of colon induced by irinotecan. Additionally, irinotecan-induced loss of body weight can well be prevented by the treatment of propofol. Using *in vitro* incubation system, 100 μ M of propofol did not increase the formation of SN-38 glucuronide in human liver microsomes incubation system. However, human intestinal microsomes (HIMs)-catalyzed formation of SN-38 glucuronide. Furthermore, concentration-dependent activation of SN-38 glucuronidation was demonstrated. The present study reported the protection role of propofol towards irinotecan-induced toxicity through the activation towards intestinal UGT1A1-catalyzed glucuronidation of irinotecan's active metabolite SN-38.

RESUMEN. El propofol, un fármaco hipnótico/amnésico de acción rápida administrado por vía intravenosa, tiene una alta posibilidad de co-administración con irinotecán, que es una droga de primera línea en la lucha contra los tumores de colon. El presente estudio tiene como objetivo investigar la interacción beneficiosa fármaco-fármaco entre propofol e irinotecán. Los ratones fueron divididos aleatoriamente en dos grupos independientes: un grupo de tratamiento con irinotecan (100 mg/kg, ip) y el otro grupo con irinotecan (100 mg/kg, ip) + propofol (20 mg/kg, sonda oral). La administración de propofol fue hecga 3 días antes de la administración de irinotecán. El tratamiento con propofol (20 mg/kg, sonda oral) durante 3 días puede proteger significativamente el daño de colon inducido por irinotecán. Además, la pérdida de peso corporal inducida por irinotecán se puede prevenir mediante el tratamiento con propofol. Utilizando el sistema de incubación *in vitro*, 100 μ M de propofol no aumentó la formación de SN-38 glucurónido en el sistema de incubación de microsomas de hígado humano. Sin embargo, los microsomas intestinales humanos (HIM) catalizan la formación de SN-38 glucurónido. Más aún, se demostró que la activación de la glucuronidación de SN-38 es dependiente de la concentración. El presente estudio da cuenta de la función de protección de propofol ante la toxicidad inducida por irinotecán a través de la activación de la glucuronidación intestinal del metabolito activo de irinotecán SN-38 catalizada por UGT1A1.

KEY WORDS: activation, irinotecan, propofol, protection, toxicity.

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