



Bioinformatics-Based Prediction of Drug Utilization Risk of Anti-Brain Tumor Drug Linifanib

Jiacheng LOU #, Hongqiang ZHANG #, Dongsheng WANG,
Zhongbo YUAN, Zhikuan YU & Bo ZHANG *

*Department of Neurosurgery, 2nd Affiliated Hospital of Dalian Medical University,
467 Zhong Shan Road, 116023, Dalian, People's Republic of China*

SUMMARY. Linifanib is an efficient drug for treatment of brain cancers. Drug-metabolizing enzymes (DMEs)-catalyzed bioactivation strongly limits the clinical application and R&D of tinib (tyrosine kinase inhibitors) drugs. The present study aims to evaluate the possible metabolic behaviour of a new tinib drug linifanib, and potential drug-drug interaction related with linifanib. Supposed that the structure of linifanib was similar with ketoconazole, linifanib was docked into the same activity cavity of CYP3A4 binding to ketoconazole. The docking result showed that the structure can be well docked into the activity cavity of CYP3A4 through interaction between Phe 57 and Phe 108, and the most possible catalytic site might be located in the methyl group in the benzene ring, as indicated by the relatively close distance between this group and catalytic center (4.52 Å). To further compare the binding capability between linifanib and ketoconazole, both linifanib and ketoconazole's structures were docked into the activity sites of CYP3A4. The results showed that ketoconazole is closer with metabolic site than linifanib, indicating that ketoconazole has stronger binding capability than linifanib. All these results indicated the possible metabolic behaviour of linifanib and relevant drug-drug interaction between linifanib and the inhibitors of CYP3A4.

RESUMEN. Linifanib es un fármaco eficaz para el tratamiento de los cánceres de cerebro. La bioactivación catalizada por enzimas que metabolizan las drogas (DME) limita fuertemente la investigación y desarrollo clínico de fármacos tinib (inhibidores de la tirosin-kinasa). El presente estudio tiene como objetivo evaluar el posible comportamiento metabólico de un nuevo fármaco tinib y el potencial de interacciones medicamentosas relacionadas con linifanib. Dado que la estructura de linifanib es similar a la del ketoconazol, el linifanib fue anclado en la misma cavidad activa de unión del ketoconazol a CYP3A4. El resultado del acoplamiento mostró que la estructura puede ser bien acoplada en la cavidad activa de CYP3A4 través de la interacción entre Phe 57 y Phe 108 y que el posible sitio catalítico puede estar ubicado en el grupo metilo en el anillo de benceno, como se indica por la relativamente cercana distancia entre este grupo y el centro catalítico (4,52 Å). Para comparar aún más la capacidad de unión entre linifanib y ketoconazol, las estructuras tanto de linifanib como de ketoconazol se atracaron en el sitio activo de CYP3A4. Los resultados mostraron que el ketoconazol está más cerca del sitio metabólico que linifanib, lo que indica que el ketoconazol tiene capacidad de unión más fuerte que linifanib. Todos estos resultados indican el posible comportamiento metabólico de linifanib y la interacción relevante fármaco-fármaco entre linifanib y los inhibidores de CYP3A4.

KEY WORDS: linifanib, urinary tumor, molecular docking, drug-drug interaction

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* zhangbodalian123@163.com

These two authors equally contributed to this work.