



## Drug-Drug Interaction Evaluation for Ovarian Cancer Treatment Drug Casticin

Yuan-Li WANG<sup>#</sup>, Lei LI<sup>#</sup>, Xue-Qin GONG & Yan WANG<sup>\*</sup>

*Department of Gynaecology and Obstetrics, Yantai Yuhuangding Hospital, No. 20,  
Yuhuangding Road, Zhifu District, Yantai, Shandong, China*

**SUMMARY.** Ovarian cancer remains to be the leading cause of death among gynecological cancers in the western world. Casticin, one of the bioactive flavonoids isolated from polyphenol plants, is a drug candidate to treat ovarian cancer. The present study aims to evaluate the drug-drug interaction risk of casticin using zidovudine as the representative example. Human liver microsomes (HLMs)-catalyzed glucuronidation of zidovudine was used, and 100  $\mu\text{M}$  of casticin significantly inhibited zidovudine glucuronidation. Furthermore, the detailed mechanism was investigated through determining the inhibition of casticin towards recombinant UGT2B7-catalyzed 4-methylumbelliferone (4-MU) glucuronidation. Casticin strongly inhibited the glucuronidation of 4-MU. The intersection point was located in the vertical axis in the Lineweaver-Burk plot, indicating the competitive inhibition of casticin towards the glucuronidation of 4-MU. The second plot was drawn using the slopes from the lines in the Lineweaver-Burk plot versus the concentration of casticin, and the fitting equation was  $y = 43.5x + 108.7$ . Using this fitting equation, the inhibition kinetic parameter ( $K_i$ ) was calculated to be 2.5  $\mu\text{M}$ . *In silico* modeling showed that the binding site of UGT2B7 to bind with casticin is consisted of amino acids residues Tyr33, Ser34, His35, Phe89, Asp151, Ala152, Ile153, Ala377, Ala397, and Asp398. In conclusion, the drug-drug interaction between casticin and zidovudine was demonstrated, and the detailed mechanism was explained. The combined method with *in vitro* and *in silico* technology was demonstrated to be a good method for determining the inhibitory activity of drugs towards drug-metabolizing enzymes.

**RESUMEN.** El cáncer de ovario sigue siendo la principal causa de muerte entre los cánceres ginecológicos en el mundo occidental. Casticina, uno de los flavonoides polifenólicos bioactivos aislados de las plantas, es un fármaco candidato para el tratamiento de cáncer de ovario. Los objetivos del presente estudio fueron evaluar el riesgo de interacción fármaco-fármaco de casticina, utilizando zidovudina como ejemplo representativo. Se utilizaron microsomas de hígado humano (HLM) para catalizar la glucuronidación de zidovudina, que fue inhibida por casticina 100  $\mu\text{M}$ . Además, se investigó el mecanismo detallado de la inhibición por casticina de la glucuronidación de 4-metilumbeliferona (4-MU) catalizada por UGT2B7 recombinante. Casticina inhibió fuertemente la glucuronidación de 4-MU. El punto de intersección se encuentra en el eje vertical en la representación de Lineweaver-Burk, indicando la inhibición competitiva de casticina hacia la glucuronidación de 4-MU. El segundo gráfico fue realizado usando las laderas de las líneas en la gráfica de Lineweaver-Burk frente a la concentración de casticina, y la ecuación de ajuste fue  $y = + 108,7 43.5x$ . Usando esta ecuación de ajuste, el parámetro cinético de inhibición ( $K_i$ ) se calculó en 2,5  $\mu\text{M}$ . El modelado *in silico* demostró que el sitio de unión de UGT2B7 para enlazar con casticina está constituido por residuos de los aminoácidos Tyr33, Ser34, His35, Phe89, Asp151, Ala152, Ile153, Ala377, Ala397 y Asp398. En conclusión, se demostró la interacción fármaco-fármaco entre casticina y zidovudina y se explica el mecanismo detallado de la misma. La combinación de la tecnología *in vitro* e *in silico* demostró ser un buen método para determinar la actividad inhibitoria de las drogas sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos.

**KEY WORDS:** casticin, drug-drug interaction, drug-metabolizing enzymes, ovarian cancer.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* 760334254@qq.com

# These two authors equally contributed to this work.