



Potential Bisphenol AF-Irinotecan Interaction during the Treatment of Renal Cell Carcinoma

Xue-Wen JIANG ¹ #, Chun-Xia GE ² #, Shu-Fen GE ³ & Wei-Long LI ¹ *

¹ Department of Nuclear Medicine, Yantai Yuhuangding Hospital, No. 20, Yuhuangding east Road, Zhifu district, Yantai City, China

² Hemodialysis Center, Yantai Yuhuangding Hospital, No. 20, Yuhuangding east Road, Zhifu district, Yantai City, China

³ Intensive care unit, Yantai Infectious Disease Hospital, No. 62, Huanshan road, Zhifu district, Yantai City, China

SUMMARY. Irinotecan is the first-line anti-tumor drug, and has been used for the treatment of renal cell carcinoma. Bisphenol AF (BPAF), an analogue of bisphenol A (BPA), has been widely employed to manufacture polycarbonate plastics and epoxy resins. The tumor patients are frequently co-exposed to irinotecan and BPAF. The present study aims to determine the potential BPAF-irinotecan interaction through investigating the effect of BPAF on the glucuronidation of irinotecan's active metabolite SN-38. The initial screening of BPAF's inhibition on the glucuronidation of SN-38 was firstly determined, and the results showed that 100 μ M of BPAF significantly ($p < 0.01$) inhibited the glucuronidation of SN-38 catalyzed by human liver microsomes (HLMs) and human intestinal microsomes (HIMs). 100 μ M of BPAF inhibited more than 90% activity of UGT1A1 ($p < 0.001$). $1/v$ was drawn versus $1/[4-MU]$ (Lineweaver-Burk plot) to check the inhibition kinetic type, and the intersection point was located in the horizontal axis, indicating the non-competitive inhibition of BPAF on the activity of UGT1A1. The slopes of the lines in the Lineweaver-Burk plot were determined, and were drawn versus the concentrations of BPAF. Linear fitting was carried out, and the fitting equation was $y = 4.4x + 10$. Based on this equation, the inhibition kinetic parameter (K_i) was calculated to be 2.3 μ M. In conclusion, exposure of BPAF strongly inhibited the activity of UGT1A1 which was the key drug-metabolizing enzyme involved in the metabolism of SN-38. Therefore, high BPAF-irinotecan interaction potential existed, and the therapeutic function of irinotecan should be closely monitored when co-exposure of BPAF.

RESUMEN. Irinotecan es un fármaco anti-tumoral de primera línea y se ha utilizado para el tratamiento de carcinoma de células renales. Bisfenol AF (BPAF), un análogo de bisfenol A (BPA), se ha empleado ampliamente para la fabricación de plásticos de policarbonato y resinas epoxi. Los pacientes con tumores son frecuentemente co-expuestos a irinotecán y BPAF. El presente estudio tiene como objetivo determinar el potencial de interacción BPAF-irinotecán través de investigar el efecto de BPAF en la glucuronidación del metabolito activo de irinotecán SN-38. La selección inicial de inhibición de BPAF en la glucuronidación de SN-38 se determinó en primer lugar y los resultados mostraron que 100 μ M de BPAF inhibió significativamente ($p < 0.01$) la glucuronidación de SN-38 catalizada por microsomas de hígado humano (HLM) y microsomas intestinales humanos (HIM). BPAF 100 μ M inhibió la actividad de más del 90% de UGT1A1 ($p < 0.001$). Se graficó $1/v$ en función de $1/[4-MU]$ (representación de Lineweaver-Burk) para comprobar el tipo de cinética de inhibición: el punto de intersección se encuentra en el eje horizontal, lo que indica la inhibición no competitiva de BPAF sobre la actividad de UGT1A1. Se determinaron las pendientes de las líneas en la gráfica de Lineweaver-Burk, y se graficaron en comparación con las concentraciones de BPAF. Se llevó a cabo un ajuste lineal y la ecuación de ajuste fue $y = 4.4x + 10$. Sobre la base de esta ecuación, el parámetro cinético de inhibición (K_i) se calculó que era 2,3 μ M. En conclusión, la exposición de BPAF inhibió fuertemente la actividad de UGT1A1, la enzima clave que metaboliza fármacos implicados en el metabolismo de SN-38. Por lo tanto, existía un alto potencial de interacción BPAF en irinotecan, y la función terapéutica del irinotecán debe controlarse cuidadosamente cuando existe co-exposición con BPAF.

KEY WORDS: bisphenol AF, irinotecan, SN-38, co-exposure, interaction

These two authors equally contributed to this work.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: 389952020@qq.com