

## Vildagliptin Affects the Metabolism of Anti-Colon Cancer Drugs Catalyzed by Cytochrome P450 (CYP) 2B6

Yu-Cun WANG #\*, Ling-Ting KONG #, Na ZHAO, Bo SONG & Ping WANG

Yantaishan Hospital, Yantai,  
Shandong, China

**SUMMARY.** Many clinical drugs have been used to treat colon cancer which has become one of the top reasons to threaten the health of human body, such as cyclophosphamide, ifosfamide, and tamoxifen. Cytochrome P450 (CYP) 2B6 has been demonstrated to be the major drug-metabolizing enzyme (DME) involved in the metabolic elimination of anti-colon cancer drugs. With the increased incidence of type 2 diabetes (T2D), the clinical utilization of vildagliptin become more and more popular. This study aims to evaluate the inhibition behaviour of vildagliptin on the activity of CYP2B6, trying to indicate potential drug-drug interaction between vildagliptin and anti-colon cancer drugs. The combination of *in silico* docking and *in vitro* determination was used. Vildagliptin can be well docked into the activity cavity of CYP2B6. The amino acids residues in the activity cavity binding with vildagliptin contained Ile-101, Tyr-102, Ile-114, Phe-115, Leu-196, Lys-197, Met-198, Leu-201, Tyr-203, Gln-204, Ser-207, Ser-210, Thr-305, Leu-362, Leu-363, Gly-366, Val-367, Pro-368, Cys-436, Val-477, Gly-478, Lys-479, and Ile-480. One hydrogen bond was formed between vildagliptin and the amino acids residues in the activity cavity, and the length of the hydrogen bond was 2.8 nm. The hydrophobic interaction also significantly contributed to the strong binding of vildagliptin with the activity cavity of CYP2B6, and the amino acids residues involved in the hydrophobic interaction contained Ile101, Phe206, Ser210, Phe297, Tyr305, Leu362, Leu363, Val367, Val477, Gly478, Lys479, and Ile480. Furthermore, to demonstrate the inhibition potential of vildagliptin on the activity of CYP2B6, *in vitro* HLMs-catalyzed metabolism of bupropion was used, and the results showed that 100  $\mu$ M of vildagliptin inhibited approximately 60% activity of CYP2B6. In conclusion, all these results demonstrated strong drug-drug interaction between vildagliptin and drugs used to treat colon cancers.

**RESUMEN.** Muchos medicamentos se han utilizado para tratar el cáncer de colon, que se ha convertido en una de las principales amenazas de la salud humana, como la ciclofosfamida, la ifosfamida y el tamoxifeno. Se ha demostrado que el citocromo P450 (CYP) 2B6 es la principal enzima metabolizadora de fármacos (DME) implicada en la eliminación metabólica de fármacos contra el cáncer de colon. Con el aumento de la incidencia de la diabetes tipo 2 (DT2), la utilización clínica de la vildagliptina se hace cada vez más popular. Este estudio tiene como objetivo evaluar el comportamiento de inhibición de la vildagliptina sobre la actividad de CYP2B6, tratando de indicar la posible interacción fármaco-fármaco entre la vildagliptina y los medicamentos contra el cáncer de colon. Se utilizó la combinación *in silico* docking y determinación *in vitro*. La vildagliptina puede acoplarse bien a la cavidad activa de CYP2B6. Los residuos de aminoácidos en la unión de la cavidad de actividad con vildagliptina contenían Ile-101, Tyr-102, Ile-114, Phe-115, Leu-196, Lys-197, Met-198, Leu-201, Tyr-203, Gln-204, Ser-207, Ser-210, Thr-305, Leu-362, Leu-363, Gly-366, Val-367, Pro-368, Cys-436, Val-477, Gly-478, Lys-479 e Ile-480. Se formó un enlace de hidrógeno entre la vildagliptina y los residuos de aminoácidos en la cavidad activa y la longitud del enlace de hidrógeno fue de 2,8 nm. La interacción hidrofóbica también contribuyó significativamente a la unión fuerte de vildagliptina con la cavidad activa de CYP2B6 y los residuos de aminoácidos implicados en la interacción hidrofóbica contenían Ile101, Phe206, Ser210, Phe297, Tyr305, Leu362, Leu363, Val367, Val477, Gly478, Lys479 e Ile480. Además, para demostrar el potencial de inhibición de la vildagliptina sobre la actividad de CYP2B6, se utilizó el metabolismo de bupropión catalizado por HLM *in vitro* y los resultados mostraron que 100  $\mu$ M de vildagliptina inhibió aproximadamente 60% de actividad de CYP2B6. En conclusión, todos estos resultados demostraron una fuerte interacción fármaco-fármaco entre la vildagliptina y los fármacos utilizados para tratar el cáncer de colon.

**KEY WORDS:** colon cancer, cytochrome P450 (CYP) 2B6, drug-drug interaction (DDI), drug-metabolizing enzymes (DMEs), type 2 diabetes (T2D).

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: wangyucun12345@163.com

# These two authors equally contributed to this work.