



Telmisartan Utilization in Clinic Affects the Clinical Utilization of Gastrointestinal Cancer Drugs

Shuo YU, Liansheng GONG*, Nianfeng LI, Yifeng PAN & Lun ZHANG

Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Xiangya Road 87, 410008, Changsha, Hunan Province, China

SUMMARY. Irinotecan is the first-line drug for the treatment of gastrointestinal cancer. Irinotecan undergoes two-step metabolic elimination processes, including carboxylesterase (CES)-catalyzed hydrolysis metabolism and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1-catalyzed glucuronidation. This study aims to investigate the inhibition of anti-hypertension drug telmisartan on the activity of UGT1A1, trying to indicate the potential drug-drug interaction (DDI) between telmisartan and irinotecan. *In vitro* incubation system for recombinant UGT1A1-catalyzed 4-methylumbelliferone (4-MU) glucuronidation was employed. Initial screening experiment was performed to evaluate the inhibitory effect of telmisartan on the activity of UGT1A1, and the results showed that 100 μM of telmisartan strongly inhibited the activity of UGT1A1 ($p < 0.001$). Furthermore, concentration-dependent inhibition of telmisartan on the activity of UGT1A1 was demonstrated, and IC_{50} value was calculated to be 24.2 μM . In conclusion, potential drug-drug interaction (DDI) between irinotecan and telmisartan was indicated in this study.

RESUMEN. Irinotecán es un medicamento de primera línea para el tratamiento del cáncer gastrointestinal. El irinotecán se somete a procesos de eliminación metabólica en dos etapas, incluido el metabolismo de la hidrólisis catalizada por la carboxilesterasa (CES) y la glucuronidación catalizada por la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. Este estudio tiene como objetivo investigar la inhibición del fármaco antihipertensivo telmisartán sobre la actividad de UGT1A1, tratando de indicar la posible interacción fármaco-fármaco (DDI) entre el telmisartán e irinotecán. Se empleó un sistema de incubación *in vitro* para la glucuronidación de 4-metilumbeliferona (4-MU) recombinante catalizada por UGT1A1. El experimento de selección inicial se realizó para evaluar el efecto inhibitorio de telmisartán sobre la actividad de UGT1A1, y los resultados mostraron que 100 μM de telmisartán inhibieron fuertemente la actividad de UGT1A1 ($p < 0,001$). Además, se demostró la inhibición dependiente de la concentración de telmisartán sobre la actividad de UGT1A1, y se calculó que el valor de IC_{50} era 24,2 μM . En conclusión, la interacción potencial fármaco-fármaco (DDI) entre irinotecan y telmisartan se indicó en este estudio.

KEY WORDS: drug-drug interaction (DDI), gastrointestinal cancer, irinotecan, telmisartan, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* gongliansheng1234@163.com