

Potential Vildagliptin-Irinotecan Interaction During the Clinical Treatment of Liver Cancer

Yuan-Ni LIU¹ #, Cheng-Mei ZHU¹ # & Wei-Long LI² *

¹ Department of Liver Disease, Yantai Infectious Disease Hospital, No. 62, Huanshan Road, Zhifu District, Yantai, Shandong, China.

² Department of Nuclear Medicine, Yantai Yuhuangding Hospital, No. 20 Yuhuangding Road, Zhifu District, Yantai, Shandong, China.

SUMMARY. Liver cancer remains to severely threaten the health of humans, and irinotecan has become one of the typical drugs used to treat liver cancer. Vildagliptin, sold under the trade name Galvus, is an oral anti-hyperglycemic agent. This study aims to evaluate the potential drug-drug interaction between irinotecan and vildagliptin through determining the inhibition of vildagliptin towards the activity of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 which mainly catalyzes the glucuronidation metabolism of irinotecan's active metabolite SN-38. The combination of *in silico* docking and *in vitro* incubation screening methods were utilized. *In silico* docking result showed that vildagliptin can be well docked into the activity cavity of UGT1A1, and the amino acids residues in the activity cavity of UGT1A1 contained Gly-12, Ser-13, His-14, Arg-83, Thr-87, Lys-90, Phe-128, His-148, Ala-149, Gly-283, Ser-284, Met-285, His-347, Ala-348, Gly-349, Ser-350, Gly-352, Phe-369, Gly-370, Asp-371, and Asn-375. Hydrogen bonds formation and hydrophobic interactions significantly contributed to the strong binding of vildagliptin into the activity cavity of UGT1A1. Four hydrogen bonds were formed between vildagliptin and the amino acids in the activity cavity of UGT1A1, and the length of the all the hydrogen bonds was approximately 3 nm. Hydrophobic interaction occurred between vildagliptin and amino acids residues His-14, Ser-13, Lys-90, Gly-283, Gln-332, His-347, Gly-349, His-351, Gly-352, Phe-369, and Gln-372. *In vitro* incubation experiment has been also carried out to demonstrate the strong inhibition of vildagliptin on the activity of UGT1A1. In conclusion, the inhibition effect of vildagliptin on the activity of UGT1A1 was demonstrated, indicating the potential DDI between vildagliptin and irinotecan.

RESUMEN. El cáncer de hígado sigue siendo una amenaza grave para la salud de los seres humanos, e irinotecan se ha convertido en uno de los medicamentos típicos utilizados para tratarlo. La vildagliptina, vendida bajo el nombre comercial Galvus, es un agente anti-hiperglucémico oral. Este estudio tiene como objetivo evaluar la posible interacción fármaco-fármaco entre el irinotecán y la vildagliptina a través de la determinación de la inhibición de la vildagliptina sobre la actividad de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1, que cataliza principalmente el metabolismo de glucuronidación del metabolito activo del irinotecan, SN-38. Se utilizó la combinación de acoplamiento *in silico* y métodos de incubación *in vitro*. El resultado de acoplamiento *in silico* mostró que la vildagliptina puede estar bien acoplada a la cavidad activa de UGT1A1 y los residuos de aminoácidos en la cavidad de actividad de UGT1A1 contenían Gly-12, Ser-13, His-14, Arg-83, Thr-87, Lys-90, Phe-128, His-148, Ala-149, Gly-283, Ser-284, Met-285, His-347, Ala-348, Gly-349, Ser-350, Gly-352, Phe-369, Gly-370, Asp-371 y Asn-375. La formación de enlaces de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas contribuyeron significativamente a la unión fuerte de vildagliptina en la cavidad activa de UGT1A1. Se formaron cuatro enlaces de hidrógeno entre vildagliptina y los aminoácidos en la cavidad de actividad de UGT1A1 y la longitud de todos los enlaces de hidrógeno fue de aproximadamente 3 nm. La interacción hidrofóbica se produjo entre la vildagliptina y los residuos de aminoácidos His-14, Ser-13, Lys-90, Gly-283, Gln-332, His-347, Gly-349, His-351, Gly-352, Phe-369 y Gln-372. También se ha realizado un experimento de incubación *in vitro* para demostrar la fuerte inhibición de la vildagliptina sobre la actividad de UGT1A1. En conclusión, se demostró el efecto inhibitorio de la vildagliptina sobre la actividad de la UGT1A1, lo que indica la potencial DDI entre vildagliptina e irinotecán.

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

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: liweidong01234567@126.com

These two authors equally contributed to this work.