



## Ticagrelor Affects the Glucuronidation Metabolism of Anti-Epileptic Drug Carbamazepine in Children

Juan-Juan TU, Ming-Yang YE, Bei SONG, Heng LIU, & Ai-Ming ZHANG \*

Department of Xiangyang No.1 People's Hospital, Hubei University of Medicine,  
No. 15, Jiefang Road, Fancheng District, Xiangyang, 441000, China

**SUMMARY.** Carbamazepine (CBZ) is one of the most widely prescribed drugs to treat children epilepsy. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7-catalyzed glucuronidation is the major metabolic elimination pathway of carbamazepine. The present study aims to investigate the inhibition of UGT2B7-catalyzed glucuronidation of CBZ by ticagrelor which is a platelet aggregation inhibitor for preventing thrombotic events. Homology modeling was used to construct the crystal structure of UGT2B7, and *in silico* docking method was utilized to study the binding capability of ticagrelor with the activity cavity of UGT2B7. The binding free energy of 4-methylumbelliferone (4-MU, probe substrate of UGT2B7) and ticagrelor towards UGT2B7 were -6.04 and -8.36 kcal/mol, respectively, indicating stronger binding ability of ticagrelor than 4-MU for UGT2B7. Therefore, ticagrelor might be a potential inhibitor of UGT2B7. Hydrogen bonds and hydrophobic interactions contributed to strong inhibition of ticagrelor on the activity of UGT2B7. This study found that ticagrelor was a new inhibitor of UGT2B7 which is mainly involved in the metabolism of carbamazepine. Therefore, close monitoring of drug-drug interaction between ticagrelor and carbamazepine in the clinic.

**RESUMEN.** La carbamazepina (CBZ) es uno de los fármacos más ampliamente recetados para tratar la epilepsia infantil. La glucuronidación catalizada por UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7 es la principal vía de eliminación metabólica de la carbamazepina. El presente estudio tiene como objetivo investigar la inhibición de la glucuronidación catalizada por UGT2B7 de CBZ por el ticagrelor, que es un inhibidor de la agregación plaquetaria para prevenir eventos trombóticos. Se utilizó el modelo de homología para construir la estructura cristalina de UGT2B7, y se utilizó el método de acoplamiento *in silico* para estudiar la capacidad de unión del ticagrelor con la cavidad activa de UGT2B7. La energía libre de unión de 4-metilumbeliferona (4-MU, sustrato de la sonda de UGT2B7) y ticagrelor hacia UGT2B7 fueron -6,04 y -8,36 kcal/mol, respectivamente, lo que indica una mayor capacidad de unión de ticagrelor que de 4-MU para UGT2B7. Por lo tanto, el ticagrelor podría ser un inhibidor potencial de la UGT2B7. Los enlaces de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas contribuyeron a una fuerte inhibición del ticagrelor sobre la actividad de UGT2B7. Este estudio encontró que el ticagrelor es un nuevo inhibidor de la UGT2B7 que está principalmente involucrado en el metabolismo de la carbamazepina. Por lo tanto, debe tenerse una estrecha vigilancia de la interacción fármaco-fármaco entre ticagrelor y carbamazepina en la clínica.

**KEY WORDS:** carbamazepine, drug-drug interaction, ticagrelor, UDP-glucuronosyltransferase (UGT).

\* Correspondence should be addressed to the E-mail: amzhxy@sina.com