



## Ovarian Cancer Treatment Drug 13-Cis Retinoic Acid Showed Inhibition on the Activity of UDP-Glucuronosyltransferases (UGTs)

Yi-Lu ZOU<sup>1</sup>, Zi-Li WANG<sup>2\*</sup>, Xiu ZHENG<sup>1</sup>, Jian-Bo WU<sup>1</sup> & Yu-Xiu HUANG<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Gynecology &

<sup>2</sup> Department of Chemotherapy,

The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, 350005, Fujian, China

**SUMMARY.** Ovarian cancer is forming in the ovary, which challenges the health of women. 13-cis retinoic acid (isotretinoin) is a potential drug for treatment of ovarian cancer. This study aims to determine the inhibition of 13-cis retinoic on the activity of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A6 and 2B7, trying to indicate the potential adverse effects. *In vitro* recombinant UGT1A6 and UGT2B7-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone was used as the probe reaction. 100  $\mu$ M of 13-cis retinoic acid strongly inhibited the activity of UGT1A6 ( $p < 0.01$ ) and UGT2B7 ( $p < 0.001$ ). Furthermore, the inhibition kinetic behavior of 13-cis retinoic acid on UGT1A6 and UGT2B7 was determined. 13-cis retinoic acid exhibited concentration-dependent inhibition on the activity towards both UGT1A6 and UGT2B7. The intersection point was located in the horizontal axis and vertical axis for the inhibition of 13-cis retinoic acid on UGT1A6 and UGT2B7, respectively. The fitting equation for the inhibition of 13-cis retinoic acid towards UGT1A6 and UGT2B7 was calculated to be  $y = 0.16x + 5.1$  and  $y = 12.0x + 519.5$  for the inhibition of 13-cis retinoic acid towards UGT1A6 and UGT2B7, respectively. Based on these equations, the inhibition kinetic parameters ( $K_i$ ) were calculated to be 31.9 and 43.3  $\mu$ M for UGT1A6 and UGT2B7, respectively. *In vitro-in vivo* extrapolation (IVIVE) results showed that the thresholds of 13-cis retinoic acid for the inhibition of UGT1A6 and UGT2B7 were calculated to be 31.9 and 43.3  $\mu$ M, respectively. In conclusion, 13-cis retinoic acid strongly inhibited the activity of UGT1A6 and UGT2B7, which might increase the exposure of co-administered drugs mainly undergoing UGT1A6 and UGT2B7-catalyzed glucuronidation.

**RESUMEN.** El cáncer de ovario es un cáncer que desafía la salud de las mujeres. El ácido 13-cis retinoico (isotretinoína) es un fármaco potencial para el tratamiento del cáncer de ovario. Este estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de 13-cis retinoico en la actividad de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A6 y 2B7, tratando de indicar los posibles efectos adversos. Se usó la glucuronidación *in vitro* de 4-metilumbeliferona catalizada por UGT1A6 y UGT2B7 recombinante como reacción de sonda. El ácido 13-cis retinoico 100  $\mu$ M inhibió fuertemente la actividad de UGT1A6 ( $p < 0,01$ ) y UGT2B7 ( $p < 0,001$ ). Además, se determinó el comportamiento cinético de inhibición del ácido 13-cis retinoico en UGT1A6 y UGT2B7. El ácido 13-cis retinoico mostró una inhibición dependiente de la concentración en la actividad hacia UGT1A6 y UGT2B7. El punto de intersección se localizó en el eje horizontal y el eje vertical para la inhibición del ácido retinoico 13-cis en UGT1A6 y UGT2B7, respectivamente. La ecuación de ajuste para la inhibición del ácido 13-cis retinoico hacia UGT1A6 y UGT2B7 se calculó que era  $0,16x + 5,1$  e  $y = 12,0x + 519,5$  para la inhibición del ácido 13-cis retinoico hacia UGT1A6 y UGT2B7, respectivamente. Basándose en estas ecuaciones, se calculó que los parámetros cinéticos de inhibición ( $K_i$ ) eran de 31,9 y 43,3  $\mu$ M para UGT1A6 y UGT2B7, respectivamente. Los resultados de extrapolación *in vitro-in vivo* (IVIVE) mostraron que el umbral del ácido retinoico 13-cis para la inhibición de UGT1A6 y UGT2B7 se calculó que era de 3,2 y 4,3  $\mu$ M, respectivamente. En conclusión, el ácido 13-cis retinoico inhibió fuertemente la actividad de UGT1A6 y UGT2B7, lo que podría aumentar la exposición de los fármacos coadministrados principalmente sometidos a la glucuronidación catalizada por UGT1A6 y UGT2B7.

**KEY WORDS:** 13-cis retinoic acid, drug-drug interaction, enzyme inhibition, UDP-glucuronosyltransferases (UGTs).

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