



The Inhibition of Dabrafenib Towards Zidovudine Metabolism and Mechanism Analysis

Zhenyu SUN¹, Xiao CUI², Zhenying ZHAO³ & Ruifeng ZENG^{4*}

¹ Department of Emergency, ² Department of Pharmacy &

⁴ Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital
of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, PR China

³ School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University

SUMMARY. Dabrafenib is a drug used to treat cancers, and zidovudine (AZT) is a clinical drug to treat HIV infection. This study aims to investigate the potential drug-drug interaction between dabrafenib and AZT through determining the inhibition of dabrafenib towards the glucuronidation metabolism of AZT. Furthermore, the inhibition of dabrafenib on the activity of AZT glucuronidation drug-metabolizing enzyme (DME) UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 was evaluated to explain the potential mechanism. Dabrafenib 100 μM inhibited 85% activity of glucuronidation of AZT. Furthermore, the inhibition of dabrafenib on the activity of UGT2B7 was investigated, and the results showed that 93% activity of UGT2B7 was inhibited by 100 μM of dabrafenib. Concentration-dependent inhibition of dabrafenib on the activity of UGT2B7 was demonstrated, and the half inhibition concentration (IC_{50}) was calculated to be approximately 10 μM . Furthermore, inhibition kinetic type was determined using the concentrations covering the K_m value and IC_{50} values. In the Lineweaver-Burk plot, the intersection point was located in the vertical axis, indicating the competitive inhibition of dabrafenib on the activity of UGT2B7. In the second plot, the slopes of the lines were drawn *versus* the concentrations of dabrafenib, and the linear fitting equation was calculated to be $y = 28.4x + 735.7$. Based on this equation, the inhibition kinetic parameter (K_i) was determined to be 25.9 μM . All these results indicated the potential dabrafenib-AZT interaction in the clinic.

RESUMEN. Dabrafenib es un fármaco usado para tratar cánceres y la zidovudina (AZT) es un fármaco clínico para tratar la infección por VIH. Este estudio tiene como objetivo investigar la posible interacción fármaco-fármaco entre dabrafenib y AZT a través de la determinación de la inhibición de dabrafenib hacia el metabolismo de la glucuronidación de AZT. Además, se evaluó la inhibición del dabrafenib sobre la glucuronidación de AZT por parte de la enzima metabolizante de fármacos (DME) UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7 para explicar el mecanismo potencial de acción. Dabrafenib 100 μM inhibió el 85% de la actividad de glucuronidación de AZT. Además, se investigó la inhibición de dabrafenib sobre la actividad de UGT2B7 y los resultados mostraron que el 93% de actividad de UGT2B7 se inhibía por 100 μM de dabrafenib. Se demostró la inhibición dependiente de la concentración de dabrafenib sobre la actividad de UGT2B7 y se calculó que la concentración de mitad de inhibición (IC_{50}) era de aproximadamente 10 μM . Además, se determinó el tipo cinético de inhibición utilizando las concentraciones que cubrían el valor de K_m y los valores de IC_{50} . En el gráfico de Lineweaver-Burk, el punto de intersección se localizó en el eje vertical, lo que indica la inhibición competitiva de dabrafenib sobre la actividad de UGT2B7. En la segunda gráfica, las pendientes de las líneas se dibujaron en función de las concentraciones de dabrafenib, y la ecuación de ajuste lineal se calculó que era $y = 28.4x + 735.7$. Basándose en esta ecuación, se determinó que el parámetro cinético de inhibición (K_i) era 25,9 μM . Todos estos resultados indicaron la interacción potencial de dabrafenib-AZT en la clínica.

KEY WORDS: dabrafenib, drug-drug interaction, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7, zidovudine (AZT).

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: Cuixiaowenzhou123@163.com