

In Silico Prediction of Drug-Drug Interaction between Vemurafenib and Drugs to Treat Rheumatism

Yong-Jian CUI * ¹, & Yan LI ²

¹ Rheumatism Department

² Emergency Department, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830000, Xinjiang, China

SUMMARY. Many rheumatism treatment drugs need UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A7 and UGT1A8-catalyzed glucuronidation metabolism. The present study aims to investigate the inhibition of melanoma treatment drug vemurafenib on the activity of UGT1A7 and UGT1A8, trying to indicate vemurafenib-rheumatism treatment drugs interaction. *In silico* docking method was used. Homology modeling method was employed to construct the crystal structure of UGT1A7 and UGT1A8, and the chemical structure of vemurafenib was docked into the activity cavity of these two UGT isoforms. The binding free energy was calculated to be -7.1 and -7.6 kcal/mol for the binding of vemurafenib with UGT1A7 and UGT1A8, respectively. Vemurafenib formed three hydrogen bonds with three amino acids: Gly-146, Ser-347, and Asp-368. Vemurafenib formed two hydrogen bonds. Vemurafenib formed hydrophobic interaction with amino acids Ser-11, His-12, Pro-124, Phe-125, Arg-145, Phe-198, Glu-271, Gln329, His-344, Gly-346, His-348, Gly-349, Phe-366, Asp-368, and Gln-369 for UGT1A7. For UGT1A8, vemurafenib formed hydrophobic interaction with amino acids Ser-11, Phe-14, Trp-73, Phe-84, Ala-144, His-150, Ser-281, Gln-329, His-348, Glu-352, Phe-366, and Asp-368. Taken together, the present study showed the strong inhibition of vemurafenib on the activity of UGT1A7 and UGT1A8, indicating the potential drug-drug interaction (DDI) between vemurafenib and rheumatism treatment drugs mainly undergoing UGT1A7 and UGT1A8-catalyzed metabolism.

RESUMEN. Muchos fármacos utilizados para el tratamiento del reumatismo necesitan del metabolismo de glucuronidación catalizado por las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) 1A7 y UGT1A8. El presente estudio tiene como objetivo investigar la inhibición del tratamiento de melanoma por vemurafenib en la actividad de UGT1A7 y UGT1A8, tratando de indicar la interacción vemurafenib-medicamentos para el tratamiento del reumatismo. Se utilizó el método de acoplamiento *in silico*. Se empleó un método de modelación de homología para construir la estructura cristalina de UGT1A7 y UGT1A8, y la estructura química de vemurafenib se acopló a la cavidad activa de estas dos isoformas de UGT. Se calculó que la energía libre de unión era de -7,1 y -7,6 kcal/mol para la unión de vemurafenib con UGT1A7 y UGT1A8, respectivamente. Vemurafenib formó tres enlaces de hidrógeno con tres aminoácidos: Gly-146, Ser-347, and Asp-368. Vemurafenib formó dos enlaces de hidrógeno. Vemurafenib formó una interacción hidrófoba con los aminoácidos Ser-11, His-12, Pro-124, Phe-125, Arg-145, Phe-198, Glu-271, Gln329, His-344, Gly-346, His-348, Gly-349, Phe-366, Asp-368 y Gln-369 para UGT1A7. Para UGT1A8, el vemurafenib formó una interacción hidrófoba con los aminoácidos Ser-11, Phe-14, Trp-73, Phe-84, Ala-144, His-150, Ser-281, Gln-329, His-348, Glu-352, Phe-366 y Asp-368. En conjunto, el presente estudio mostró la fuerte inhibición del vemurafenib sobre la actividad de UGT1A7 y UGT1A8, lo que indica la posible interacción fármaco-fármaco entre el vemurafenib y los fármacos para el tratamiento del reumatismo que sufren principalmente el metabolismo catalizado por UGT1A7 y UGT1A8

KEY WORDS: drug-drug interaction, rheumatism, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A7, UGT1A8, vemurafenib.

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