

Renal Cell Carcinoma Treatment Drug Everolimus Inhibited UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A6

Xue-Feng ZHANG, Yun CHEN & Jiang-Jun WANG*

Weihai Central Hospital, Weihai, Shandong, China

SUMMARY. Everolimus is a rapamycin analog clinically used to treat renal cell carcinoma, and the adverse effect of everolimus has been frequently reported during the clinical application. This study tried to indicate the adverse effect of everolimus from the perspective of UGT inhibition by everolimus, and UGT1A6 was selected to be the representative UGT isoform. Homology modeling was used to establish the activity cavity of UGT1A6. Everolimus can be well docked into the activity cavity of UGT1A6. Detailed analysis showed the significant hydrophobic interaction contributed to the strong interaction between everolimus and the activity cavity of UGT1A6, and the following amino acids residues contributed to the hydrophobic interactions: Glu21, Val22, Asp25, Leu-229, Arg256, Lys257, Arg423, Pro424, Asp429, Leu430, and Phe433. *In vitro* incubation mixture was employed to demonstrate the significant inhibition of everolimus towards the activity of UGT1A6, and 100 μ M of everolimus inhibited approximately 40% activity of recombinant UGT1A6-catalyzed glucuronidation of probe substrate 4-methylumbelliferone (4-MU). In conclusion, this study used the combination of *in silico* and *in vitro* methods to demonstrate the inhibition of everolimus on the activity of UGT1A6, indicating that the administration of everolimus can affect UGT1A6-catalyzed glucuronidation of clinical drugs and endogenous substances (e.g., serotonin, etc.).

RESUMEN. Everolimus es un análogo de rapamicina, utilizado clínicamente para tratar el carcinoma de células renales y el efecto adverso de everolimus se ha informado con frecuencia durante la aplicación clínica. Este estudio trató de comprobar el efecto adverso de everolimus por medio de la inhibición de la UGT y para ello se seleccionó UGT1A6 como isoforma representativa de UGT. Se utilizó el modelo de homología para establecer la cavidad activa de UGT1A6. Everolimus puede acoplarse bien a la cavidad activa de UGT1A6. El estudio mostró que la interacción hidrófoba contribuyó significativamente a la fuerte interacción entre everolimus y la cavidad activa de UGT1A6 y que los siguientes residuos de aminoácidos contribuyeron a las interacciones hidrofóbicas: Glu21, Val22, Asp25, Leu229, Arg256, Lys257, Arg423, Pro424, Asp429, Leu430 y Phe433. Se utilizó una mezcla de incubación *in vitro* para demostrar la inhibición significativa de everolimus hacia la actividad de UGT1A6 y everolimus 100 μ M inhibió aproximadamente 40% de la actividad de glucuronidación catalizada por UGT1A6 recombinante del sustrato 4-metilumbeliferona (4-MU). En conclusión, este estudio utilizó la combinación de métodos *in silico* e *in vitro* para demostrar la inhibición de everolimus en la actividad de UGT1A6, lo que indica que la administración de everolimus puede afectar la glucuronidación catalizada por UGT1A6 de fármacos clínicos y sustancias endógenas (por ejemplo, serotonina, etc).

KEY WORDS: adverse effects, everolimus, renal cell carcinoma, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A6.

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