

Endocrine Disrupting Chemical Bisphenol AF (BPAF) Affects the Metabolic Elimination of Cerebral Hemorrhage Inducing Drugs

Feng-Ying WU^{1#}, Bing-Wu JIANG¹, Bing LI^{1#}, Ling MENG¹, Guo-Feng ZHU², Jian-Xin WU^{1*}

¹ Department of Neurology, PLA 117 Hospital, No. 40, Jichang Road, Hangzhou, 310004, Zhejiang, China

² Department of Neurology, The second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830063, Xinjiang, China

SUMMARY. Brain hemorrhage, a type of stroke, results from an artery in the brain bursting and causing localized bleeding in the surrounding tissues. Many factors can induce cerebral hemorrhage, and administration of cerebral hemorrhage inducing drugs has been widely accepted to be an important inducing factor. This study aims to evaluate whether the exposure of bisphenol a derivative BPAF can increase the risk of cerebral hemorrhage through inhibiting the drug-metabolizing enzymes involved in the metabolism of cerebral hemorrhage inducing drugs, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7. Both human liver microsomes (HLMs)-catalyzed zidovudine (AZT) glucuronidation and recombinant UGT2B7-catalyzed 4-MU glucuronidation were used as the in vitro probe reaction to determine the inhibition of BPAF on the activity of UGT2B7. 100 μ M of BPAF completely inhibited the activity of HLMs-catalyzed glucuronidation of AZT and recombinant UGT2B7-catalyzed 4-MU glucuronidation. Furthermore, multiple concentrations of BPAF were selected to investigate the inhibition of BPAF on the activity of UGT2B7-catalyzed glucuronidation of 4-MU. The results showed that the concentrations above 20 μ M of BPAF can completely inhibited UGT2B7-catalyzed glucuronidation of 4-MU. Therefore, given that many cerebral hemorrhage inducing drugs undergoes UGT2B7-catalyzed metabolism, higher risk of cerebral hemorrhage might occur when the patients administered with cerebral hemorrhage inducing drugs were exposed to BPAF.

RESUMEN. La hemorragia cerebral, un tipo de accidente cerebrovascular, resulta del estallido de una arteria en el cerebro, causando sangrado localizado en los tejidos circundantes. Muchos factores pueden inducir la hemorragia cerebral y la administración de fármacos inductores de hemorragia cerebral ha sido ampliamente aceptada como un factor importante. Este estudio tiene como objetivo evaluar si la exposición de BPAF, un derivado de bisfenol A, puede aumentar el riesgo de hemorragia cerebral a través de la inhibición de las enzimas metabolizadoras de drogas implicadas en el metabolismo de la hemorragia cerebral inducida por drogas, la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7. Se usó la glucuronidación de zidovudina (AZT) catalizada por microsomas hepáticos humanos (HLMs) y la glucuronidación de 4-MU catalizada por UGT2B7 recombinante como reacción sonda in vitro para determinar la inhibición de BPAF sobre la actividad de UGT2B7. BPAF 100 μ M inhibió completamente la actividad de la glucuronidación catalizada por HLMs de AZT y la glucuronidación 4-MU catalizada por UGT2B7 recombinante. Además, se seleccionaron concentraciones múltiples de BPAF para investigar la inhibición de BPAF en la actividad de glucuronidación catalizada por UGT2B7 de 4-MU. Los resultados mostraron que las concentraciones por encima de 20 μ M de BPAF pueden inhibir completamente la glucuronidación catalizada por UGT2B7 de 4-MU. Por lo tanto, dado que muchos fármacos inductores de hemorragia cerebral experimentan un metabolismo catalizado por UGT2B7, puede ocurrir un mayor riesgo de hemorragia cerebral cuando los pacientes que reciben fármacos inductores de hemorragia cerebral están expuestos a BPAF.

KEY WORDS: bisphenol AF (BPAF), cerebral hemorrhage, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7, zidovudine (AZT).

Authors who contributed equally to this work

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: wlv117@vip.sina.com