

The Utilization of Benzbromarone in Old People Disrupts the Intestinal Drug-Metabolizing Enzymes

Apaer KAHAER *

Department of Gerontology, The Second Affiliated Hospital
of Xinjiang Medical School, Urumqi, 830028, Xinjiang, China

SUMMARY. Gout, frequently diagnosed in men and old people, has been reported to be induced by the elevated uric acid in the blood. Benzbromarone has been clinically utilized as an uricosuric agent to control hyperuricemia through suppressing the reabsorption of uric acid. The present study aims to analyze whether benzbromarone has other adverse effects besides benzbromarone-induced hepatotoxicity. The risk of benzbromarone-induced colon cancer was predicted through investigating the inhibition of benzbromarone on the activity of intestinal UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoforms which play important roles in the pathogenesis of colon cancer. *In vitro* intestinal UGTs-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) was employed as the probe reaction. Benzbromarone 100 μ M was used to perform the initial screening for the inhibition of benzbromarone on the intestinal UGT isoforms, which inhibited 92.7% activity of UGT1A7 ($p < 0.001$), and 94.1% activity of UGT1A8 ($p < 0.001$). For UGT1A10, 100 μ M of benzbromarone can completely inhibit its activity ($p < 0.001$). In summary, benzbromarone showed strong inhibition towards the activity of intestinal UGT isoforms (UGT1A7, -1A8, -1A10), predicting a possible risk of benzbromarone-induced colon cancer.

RESUMEN. La gota, frecuentemente diagnosticada en hombres y ancianos, ha sido reportada como inducida por valores elevados de ácido úrico en sangre. La benzbromarona se ha utilizado clínicamente como un agente uricosúrico para controlar la hiperuricemia mediante la supresión de la reabsorción del ácido úrico. El presente estudio tiene como objetivo analizar si la benzbromarona tiene otros efectos adversos además de la hepatotoxicidad inducida por benzbromarona. Se predijo el riesgo de cáncer de colon inducido por benzbromarona mediante la investigación de la inhibición de la actividad de las isoformas intestinales de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), que juegan un papel importante en la patogénesis del cáncer de colon. La glucuronidación catalizada por UGTs *in vitro* de 4-metilumbeliferona (4-MU) fue usada como reacción de sonda. Se utilizó benzbromarona 100 μ M para realizar el cribado inicial de la inhibición de la benzbromarona en las isoformas UGT intestinales, que inhibieron el 92,7% de actividad de UGT1A7 ($p < 0,001$) y el 94,1% de actividad de UGT1A8 ($p < 0,001$). Para UGT1A10, 100 μ M de benzbromarona puede inhibir completamente su actividad ($p < 0,001$). En resumen, la benzbromarona mostró una fuerte inhibición hacia la actividad de las isoformas UGT intestinales (UGT1A7, -1A8, -1A10), prediciendo un posible riesgo de cáncer de colon inducido por benzbromarona.

KEY WORDS: benzbromarone, colon cancer, intestinal UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), gout.

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