

The Influence of UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 by Telmisartan in the Patients with Colorectal Cancer Combined with Hepatic Metastases

Kexiang LU ^{1,2 #}, Zengyin CHEN ^{1,3 #}, Xiaopeng LUAN ², Jun CHEN ², & Yu-xin CHEN ^{1 *}

¹ Qilu Hospital of Shandong University;

² Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University;

³ People's Hospital of Chengyang District, Shandong, China

SUMMARY. Colorectal cancer (CRC), the cancer occurring in the cancer of the colon and rectum, is one of the most common cancer in the world, and has been considered to be the second most common reason of cancer death. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 is an important phase II drug-metabolizing enzymes (DMEs) catalyzing the glucuronidation metabolism of anti-CRC drugs. This study aims to investigate the inhibition of telmisartan (potential anti-CRC drug) on the activity of UGT2B7, trying to indicate the potential drug-drug interaction (DDI) between telmisartan and anti-CRC drugs mainly undergoing UGT2B7-catalyzed glucuronidation metabolism. The combination of *in vitro* incubation and *in silico* docking methods was employed. *In vitro* experimental results showed that 100 μ M of telmisartan inhibited more than 90% activity of UGT2B7. *In silico* docking showed that telmisartan can be well docked into the activity cavity of UGT2B7, and the amino acids residues in the binding sites contained Trp-13, Met-14, Lys-17, Ser-38, Phe-41, Thr-56, Pro-261, Ala-262, Lys-263, Pro-264, Leu-265, Pro-266, Arg-315, Trp-333, Ile-334, Pro-335, Gln-336, Asn-337, and Asp-338. The amino acids residues involved in the formation of hydrogen bonds between telmisartan and UGT2B7 contained Pro-261 and Ile-334. The amino acids residues participating in the hydrophobic interaction contained Trp-13, Met-14, Ser-38, Phe-41, Thr-56, Lys-263, Pro-264, Leu-265, Arg-315, Trp-333, Ile-334, Pro-335, Gln-336, Asn-337, and Asp-338. The binding free energy was -11.50 kcal/mol. In conclusion, this study demonstrated the strong binding of telmisartan with the activity cavity of UGT2B7, indicating the potential drug-drug interaction (DDI) between telmisartan and drugs undergoing UGT2B7-catalyzed metabolism.

RESUMEN. El cáncer colorrectal (CRC), el cáncer que se produce en el cáncer de colon y recto, es uno de los cánceres más comunes en el mundo y se lo considera el segundo motivo más común de muerte por cáncer. La UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7 es una fase importante de las enzimas metabolizadoras de fármacos (DME) que cataliza el metabolismo de la glucuronidación de los fármacos anti-CRC. El objetivo de este estudio es investigar la inhibición del telmisartan (potencial fármaco anti-CRC) sobre la actividad de UGT2B7, tratando de indicar la posible interacción fármaco-fármaco (DDI) entre telmisartan y fármacos anti-CRC principalmente metabolizados por glucuronidación catalizada por UGT2B7. Se empleó la combinación de incubación *in vitro* y métodos de acoplamiento *in silico*. Los resultados experimentales *in vitro* mostraron que 100 μ M de telmisartán inhibió más del 90% de la actividad de UGT2B7. El acoplamiento *in silico* mostró que el telmisartan puede estar bien acoplado en la cavidad de actividad de UGT2B7, y los residuos de aminoácidos en los sitios de unión contenían Trp-13, Met-14, Lys-17, Ser-38, Phe-41, Thr-56, Pro-261, Ala-262, Lys-263, Pro-264, Leu-265, Pro-266, Arg-315, Trp-333, Ile-334, Pro-335, Gln-336, Asn-337 y Asp-338. Los residuos de aminoácidos implicados en la formación de enlaces de hidrógeno entre telmisartan y UGT2B7 contenían Pro-261 e Ile-334. Los restos de aminoácidos que participan en la interacción hidrofóbica contenían Trp-13, Met-14, Ser-38, Phe-41, Thr-56, Lys-263, Pro-264, Leu-265, Arg-315, Trp-333, Ile-334, Pro-335, Gln-336, Asn-337 y Asp-338. La energía libre de unión fue de -11.50 kcal/mol. En conclusión, este estudio demostró la fuerte unión de telmisartan con la cavidad de actividad de UGT2B7, lo que indica la posible interacción fármaco-fármaco (DDI) entre telmisartan y fármacos que se someten al metabolismo catalizado por UGT2B7.

KEY WORDS: colorectal cancer (CRC), drug-drug interaction (DDI), telmisartan, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7.

These two authors equally contributed to this work.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: vianmian765@163.com