



Sirolimus Disturbs the Metabolism of Anti-Brain Tumors Drugs

Jian CHANG *

Department of Neurosurgery, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,
Urumqi City, 830011, Xinjiang, China

SUMMARY. This study aims to investigate the inhibition of sirolimus (an important anti-proliferative immunosuppressant drug) on the activity of UGT2B17 which is an important enzyme involved in the metabolic elimination of anti-brain tumor drugs. *In vitro* incubation system for recombinant UGT2B17-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) was used to evaluate the inhibition of sirolimus on the activity of UGT2B17. Half inhibition concentration (IC_{50}) of sirolimus on UGT2B17 and inhibition kinetic type and parameter (K_i) were determined; 100 μM of sirolimus significantly inhibited the activity of UGT2B17 ($p < 0.01$). Furthermore, sirolimus showed dose-dependent inhibition towards the activity of UGT2B17. In the Lineweaver-Burk plot, the intersection point was located in the horizontal axis for all the fitting lines at various concentrations of sirolimus, indicating the noncompetitive inhibition of sirolimus on UGT2B17. The slopes of the lines in the Lineweaver-Burk plot were calculated, and drawn versus the concentrations of sirolimus. The fitting equation was $y = 509.2x + 14472$. Based on this equation, the inhibition kinetic parameter (K_i) was calculated to be 28.4 μM . In conclusion, this study demonstrates the significant inhibition of sirolimus on the activity of UGT2B17, indicating DDI between sirolimus and anti-brain tumor drugs mainly undergoing UGT2B17-catalyzed glucuronidation.

RESUMEN. Este estudio tiene como objetivo investigar la inhibición de sirolimus (un importante fármaco inmunosupresor antiproliferativo) sobre la actividad de UGT2B17, que es una enzima importante implicada en la eliminación metabólica de fármacos antitumorales. Se usó un sistema de incubación *in vitro* para la glucuronidación catalizada por UGT2B17 recombinante de 4-metilumbeliferona (4-MU) para evaluar la inhibición de sirolimus sobre la actividad de UGT2B17. Se determinó la mitad de la concentración de inhibición (IC_{50}) de sirolimus en UGT2B17, y se determinaron el tipo cinético de inhibición y el parámetro (K_i); 100 μM de sirolimus inhibieron significativamente la actividad de UGT2B17 ($p < 0,01$). Además, sirolimus mostró una inhibición dependiente de la dosis hacia la actividad de UGT2B17. En el gráfico de Lineweaver-Burk, el punto de intersección se ubicó en el eje horizontal para todas las líneas de ajuste a diversas concentraciones de sirolimus, lo que indica la inhibición no competitiva de sirolimus sobre UGT2B17. Se calcularon las pendientes de las líneas en el diagrama Lineweaver-Burk y se dibujaron frente a las concentraciones de sirolimus. La ecuación de ajuste fue $y = 509.2x + 14472$. En base a esta ecuación se calculó que el parámetro cinético de inhibición (K_i) era 28.4 μM . En conclusión, este estudio demuestra la inhibición significativa de sirolimus en la actividad de UGT2B17, indicando DDI entre sirolimus y fármacos antitumorales principalmente sometidos a glucuronidación catalizada por UGT2B17.

KEY WORDS: brain tumors, drug-metabolizing enzymes (DMEs), irinotecan, sirolimus, UDP-glucuronosyltransferases (UGTs).

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