

## Tenofovir Alafenamide Affects the Clinical Application of Drugs Treating HIV Patients

Zhi-Feng BAI, Jing WANG, Jing-Wei WANG, Yan-Fang XU & Yong-Hong WANG \*

Xingtai Medical College, Xingtai 054000,  
Hebei Province, China

**SUMMARY.** Human immunodeficiency virus infection and acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS) is a spectrum of conditions resulted from the infection with HIV, and tenofovir alafenamide is an important drug to treat HIV patients. This study aims to investigate the inhibition of tenofovir alafenamide on carboxylesterase (CES) 2 and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7, which are two important drug-metabolizing enzymes (DMEs) catalyzing the metabolic elimination of anti-HIV drugs. Recombinant UGT2B7-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) was used to phenotype the activity of UGT2B7, and human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis of fluorescein diacetate (FD) was used to phenotype the activity of CES2. Tenofovir alafenamide 100  $\mu$ M significantly inhibited the activity of CES2 which is phenotyped using HLMs-catalyzed hydrolysis of FD. Using recombinant UGT2B7-catalyzed glucuronidation of 4-MU as probe reaction, significant inhibition of tenofovir alafenamide towards the activity of UGT2B7 was also demonstrated. In conclusion, this study demonstrated the strong inhibition of tenofovir alafenamide towards CES2 and UGT2B7, indicating potential drug-drug interaction (DDI) between tenofovir alafenamide and anti-HIV drugs mainly undergoing CES2 and UGT2B7-catalyzed metabolic elimination.

**RESUMEN.** La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (HIV/SIDA) es un espectro de afecciones resultantes de la infección por HIV, y el tenofovir alafenamida es un fármaco importante para tratar a pacientes con HIV. El objetivo de este estudio es investigar la inhibición de tenofovir alafenamida sobre carboxilesterasa (CES) 2 y UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7, que son dos enzimas metabolizadoras de fármacos (DME) importantes que catalizan la eliminación metabólica de fármacos anti-HIV. La glucuronidación catalizada por UGT2B7 recombinante de 4-metilumbeliferona (4-MU) se usó para fenotipificar la actividad de UGT2B7, y se usó la hidrólisis catalizada de diacetato de fluoresceína (FD) por microsomas hepáticos humanos (HLM) para fenotipificar la actividad de CES2. Tenofovir alafenamida 100  $\mu$ M inhibió significativamente la actividad de CES2 utilizando la hidrólisis catalizada por HLM de FD. Usando la glucuronidación catalizada por UGT2B7 recombinante de 4-MU como reacción sonda, también se demostró una inhibición significativa de tenofovir alafenamida hacia la actividad de UGT2B7. En conclusión, este estudio demostró la fuerte inhibición de tenofovir alafenamida hacia CES2 y UGT2B7, lo que indica la posible interacción fármaco-fármaco (DDI) entre tenofovir alafenamida y fármacos anti-HIV principalmente sometidos a eliminación metabólica catalizada por CES2 y UGT2B7.

**KEY WORDS:** carboxylesterase (CES) 2, human immunodeficiency virus, tenofovir alafenamide, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: office777@yeah.net