

Structural Modification of Andrographolide Based on the Andrographolide-Irinotecan Interaction

Zhi-Chen KANG¹, Jing-Chun HAN², Jian YU² & Hong FU³*

¹ Second Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, China

² Affiliated Xinhua Hospital of Dalian University, Dalian, Liaoning, China

³ The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, China

SUMMARY. Colon cancer remains to be the top reason to threaten the human health. Irinotecan is the first-line anti-colon cancer drug, and andrographolide derivatives are potential drug candidates for colon cancer therapy. The recent study aims to guide the development of andrographolide derivatives to treat colon cancer. *In vitro* incubation mixture was used to evaluate the inhibition of andrographolide derivatives towards the glucuronidation of SN-38 which is the active metabolite of irinotecan, and *in silico* docking method was used to explain the inhibition capability. The results showed no influence of the introduction of phenyl ring into the north group, and further introduction of methoxy group into the phenyl ring. In contrast, the introduction of bromine atom into the phenyl ring can significantly strengthen the inhibition activity towards the glucuronidation of SN-38. This kind of difference was attributed to the formation of more hydrogen bonds. In conclusion, structural modification of andrographolide based on the andrographolide-irinotecan interaction was performed to find the key structural properties for andrographolide-irinotecan interaction, guiding the R&D of andrographolide derivatives to treat colon cancer.

RESUMEN. El cáncer de colon sigue siendo la principal amenaza de la salud humana. El irinotecan es la primera línea de drogas anti-cáncer de colon y los derivados de andrographolido son potenciales candidatos a fármacos para la terapia del cáncer de colon. Este estudio tiene como objetivo orientar el desarrollo de derivados de andrographolido para tratar el cáncer de colon. En mezcla de incubación *in vitro* se utilizó para evaluar la inhibición por derivados de andrographolido sobre la glucuronidación de SN-38, que es el metabolito activo de irinotecan, utilizando el método de acoplamiento *in silico* se para explicar la capacidad de inhibición. Los resultados mostraron que no hay influencia de la introducción de anillo de fenilo en el grupo norte, pero sí la introducción del grupo metoxi en el anillo fenilo. En contraste, la introducción de un átomo de bromo en el anillo de fenilo puede reforzar significativamente la actividad de inhibición hacia la glucuronidación de SN-38. Este tipo de diferencia se atribuyó a la formación de más enlaces de hidrógeno. En conclusión, la modificación estructural de andrographolido basado en la interacción andrographolido-irinotecán se llevó a cabo para encontrar las propiedades estructurales de dicha interacción que permitirán guiar la I+D de derivados de andrographolido para tratar el cáncer de colon.

KEY WORDS: andrographolide, irinotecan, structural modification.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: 806495465@qq.com