



Bisphenol AF (BPAF) and 3,3',5,5'-Tetrabromobisphenol A (TBPA)-Induced Colorectal Cancer Risk Through Inhibiting the Activity of UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A8

Jin-Zhong ZHANG, Zhen-Yu HUANG, Ji-Song WANG, Wen-Jie WANG, Gang REN* & Jiu-De QI

Department of Oncology, Laiwu People's Hospital, Laiwu, Shandong. P.R. China

SUMMARY. Bisphenol AF (BPAF) and 3,3',5,5'-tetrabromobisphenol A (TBPA)-induced colorectal cancer risk has been considered to be one of the most severe risks for the exposure of these two compounds. The present study aims to determine the inhibition of BPAF and TBPA on the activity of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A8, trying to provide a possible explanation for BPAF- and TBPA-induced colorectal cancer. *In vitro* phenotyping incubation mixture for UGT1A8 was used to investigate the inhibition behavior of BPAF and TBPA on UGT1A8. Initial screening results showed that 100 μ M of BPAF and TBPA exerted the significant inhibition of BPAF and TBPA on the activity of UGT1A8. Furthermore, concentration-dependent inhibition of BPAF and TBPA on the activity of UGT1A8 was demonstrated. Lineweaver-Burk plot was drawn using $1/v$ versus $1/[4\text{-MU}]$, and the intersection point was located in the horizontal axis for the inhibition of BPAF and TBPA on the activity of UGT1A8, indicating the noncompetitive inhibition of BPAF and TBPA on UGT1A8. The second plot for the inhibition of BPAF and TBPA on UGT1A8 was given, and the fitting equation was $y = 48.56x + 39.384$ ($R^2 = 0.94522$) and $y = 18.663x + 80.545$ ($R^2 = 0.97667$) for the inhibition of BPAF and TBPA on the activity of UGT1A8. Using these two equations, the inhibition kinetic parameters (K_i) were calculated to be 0.81 and 4.32 μ M for the inhibition of BPAF and TBPA on UGT1A8, respectively. In conclusion, BPAF and TBPA showed strong competitive inhibition on the activity of UGT1A8, which might explain the reason of BPAF and TBPA-induced risk of colorectal cancer.

RESUMEN. El riesgo de cáncer colorrectal inducido por bisfenol AF (BPAF) y 3,3',5,5'-tetrabromobisfenol A (TBPA) se ha considerado como uno de más graves por exposición a estos dos compuestos. El presente estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de BPAF y TBPA sobre la actividad de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A8, tratando de ofrecer una posible explicación para el cáncer colorrectal inducido por BPAF- y TBPA. La mezcla de incubación *in vitro* con UGT1A8 se utilizó para investigar el comportamiento de inhibición de la BPAF y TBPA sobre UGT1A8. Los resultados iniciales mostraron que 100 μ M de BPAF y TBPA ejercen inhibición significativa sobre la actividad de UGT1A8. Además, se demostró la inhibición dependiente de la concentración de BPAF y TBPA sobre la actividad de UGT1A8. La representación de Lineweaver-Burk fue graficada usando $1/v$ en función de $1/[4\text{-MU}]$ y el punto de intersección se encuentra en el eje horizontal para la inhibición de BPAF y TBPA sobre la actividad de UGT1A8, indicando la inhibición no competitiva de BPAF y TBPA sobre UGT1A8. Fue hecho un segundo gráfico para la inhibición de BPAF y TBPA en UGT1A8, y la ecuación de ajuste fue $y = 48.56x + 39.384$ ($R^2 = 0.94522$) e $y = 18.663x + 80.545$ ($R^2 = 0.97667$) para la inhibición de BPAF y TBPA sobre la actividad de UGT1A8. Mediante estas dos ecuaciones se calcularon los parámetros cinéticos de inhibición (K_i), siendo 0,81 y 4,32 μ M para la inhibición de BPAF y TBPA en UGT1A8, respectivamente. En conclusión, BPAF y TBPA mostraron una fuerte inhibición competitiva de la actividad de UGT1A8, lo que podría explicar el riesgo de cáncer colorrectal inducido por TBPA y BPAF.

KEY WORDS: bisphenol AF (BPAF), colorectal cancer, 3,3',5,5'-tetrabromobisphenol A (TBPA), UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A8.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: taix789@163.com