



Influence of Drug-Metabolizing Enzymes by Autism Treatment Drug Haloperidol

Xiao-Fei LIN¹ #, Zheng-Yan WANG² #, & Wei-Jing FENG³ *

¹ Department of Paediatric intensive Care Units, Huai'an Maternity and Child Health Hospital of Yangzhou University, Huai'an, 223002, Jiangsu Province, China

² Department of Pediatrics, Huai'an Hospital Affiliated of Xuzhou Medical College and Huai'an Second People's Hospital, 62 Huaihai Road South, Huai'an, 223002, P.R. China

³ Department of Pediatrics, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, 6 Beijing Road West, Huai'an, Jiangsu 223300, P.R. China

SUMMARY. Autism spectrum disorders (ASD) is a heterogeneous group of severe neurodevelopment disorders, and haloperidol is a potential therapeutic drug for autism. The present study aims to find the key biomarkers of ASD and evaluate the potential adverse effect of haloperidol. Lipidomics was used to compare the lipid profile between healthy volunteers and patients with ASD. The inhibition of haloperidol towards human carboxylesterase 1 (hCES1)-catalyzed hydrolysis of clopidogrel and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9-catalyzed propofol glucuronidation reaction was determined. The results showed that Lysophosphatidylcholine (LPC) 16:0 and 18:0 significantly increased in serum from patients with ASD. Haloperidol exhibited strong inhibition towards recombinant hCES1 and human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis of clopidogrel. Human liver microsomes (HLMs) glucuronidation of propofol was also inhibited by haloperidol. In conclusion, lipidomics was used to discover the important role of LPC16:0 and LPC 18:0 in the pathogenesis of autism. Additionally, the potential adverse effect of haloperidol was demonstrated in the present study through investigating the inhibition of haloperidol towards hCES1-catalyzed hydrolysis of clopidogrel.

RESUMEN. Los trastornos del espectro autista (ASD) son un grupo heterogéneo de trastornos del neurodesarrollo graves y el haloperidol es un fármaco terapéutico potencial para el autismo. El presente estudio tiene como objetivo encontrar los biomarcadores clave de ASD y evaluar los posibles efectos adversos del haloperidol. La lipidómica se utilizó para comparar el perfil lipídico entre los voluntarios sanos y pacientes con ASD. Se determinó la inhibición del haloperidol sobre hidrólisis del clopidogrel catalizada por la carboxilesterasa 1 (hCES1) humana y la reacción de glucuronidación del propofol catalizada por la UDP-glucuronosiltransferasa-1A9 (UGT). Los resultados mostraron que la lisofosfatidilcolina (LPC) 16:0 y 18:0 aumentó significativamente en el suero de pacientes con ASD. El haloperidol exhibió una fuerte inhibición hacia hCES1 recombinante y la hidrólisis de clopidogrel catalizada por microsomas hepáticos humanos (HLM). La glucuronidación de propofol por HLM también fue inhibida por haloperidol. En conclusión, se utilizó la lipidómica para descubrir la importancia del papel de LPC16:0 y LPC 18:0 en la patogénesis del autismo. Además, el potencial efecto adverso de haloperidol se demostró en el presente estudio a través de la investigación de la inhibición de haloperidol hacia la hidrólisis catalizada por hCES1 de clopidogrel.

KEY WORDS: adverse effects, autism, haloperidol, lipidomics.

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

These two authors equally contributed to this work.