

In Vitro Screening of 5 Herbal Ingredients towards Important Drug-Metabolizing Enzymes Involved in the Hydrolysis Metabolism of Anti-Colon Cancer Drug Irinotecan

Yong WANG^{1,2}, Mei WANG³, Yong WAN², Hong-Yan GONG² & Le-Ping LI^{1*}

¹ Department of General Surgery, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China

² Yantaishan Hospital, Yantai, 264001, Shandong; China

³ Yantai Yuhuangding Hospital, No. 20, Yuhuangding Road, Zhifu District, Yantai, 264000, Shandong, China

SUMMARY. Human carboxyesterase 2 (hCE2)-catalyzed the hydrolysis reaction of irinotecan is an important metabolic elimination pathway for irinotecan which a first-line to treat colorectal cancer. *In vitro* incubation reaction was used to perform the biotransformation of fluorescein diacetate (FD) into its metabolite fluorescein. Under analysis condition of this manuscript, fluorescein diacetate was eluted at 2.6 min, and its metabolite fluorescein was eluted at 1.7 min. Rhynchophylline and isorhynchophylline did not show significant influence towards the activity of hCE2. Liensinine and isoliensinine showed the inhibition trend towards the activity of hCE2, however, this inhibition potential did not show the significant difference. Neferine exhibited significant inhibition ($p < 0.01$) towards the activity of hCE2. Furthermore, *in silico* docking method was used to explain the docking capability difference between liensinine, isoliensinine and neferine. The binding activity cavity was consisted of amino acids residues Lys92, Ala93, Leu96, Leu97, Gly142, Val146, Leu304, Ile359, and Leu363. Neferine formed more hydrogen bonds with hCE2 than liensinine and isoliensinine, contributing to the stronger binding capability. In conclusion, the inhibition of 5 herbal ingredients towards the hydrolysis of irinotecan was investigated, and the inhibition of liensinine, isoliensinine or neferine towards irinotecan hydrolysis was demonstrated. All these results guide the clinical co-administration of herbs and irinotecan in the treatment of colon cancer.

RESUMEN. La reacción de hidrólisis de irinotecán catalizada por la carboxiesterasa humana 2 (hCE2) es una importante vía de eliminación metabólica de irinotecán, una droga de primera línea para tratar el cáncer colorrectal. La reacción de incubación *in vitro* se utilizó para realizar la biotransformación de diacetato de fluoresceína (FD) en su metabolito fluoresceína. En las condiciones de análisis desarrolladas, el diacetato de fluoresceína eluyó a los 2,6 min, y su metabolito fluoresceína a los 1,7 min. Rincofilina e isorincofilina no mostraron influencia significativa hacia la actividad de hCE2. Liensinina e isoliensinina mostraron alguna tendencia hacia la inhibición de la actividad de hCE2, pero este potencial de inhibición no mostró diferencias significativas. Neferina exhibió inhibición significativa ($p < 0,01$) en relación a la actividad de hCE2. Por otra parte, el método de acoplamiento *in silico* se utilizó para explicar la diferencia entre la capacidad de acoplamiento de liensinina, isoliensinina y neferina. La cavidad vinculada a la actividad consistía en residuos de los aminoácidos Lys92, Ala93, Leu96, Leu97, Gly142, Val146, Leu304, Ile359 y Leu363. Neferina forma más enlaces de hidrógeno con hCE2 que liensinina e isoliensinina, lo que contribuye a su más fuerte capacidad de unión. En conclusión, se investigó la inhibición de la hidrólisis de irinotecan por 5 ingredientes a base de hierbas y se demostró la acción inhibitoria de liensinina, isoliensinina y neferina sobre la hidrólisis del irinotecan. Todos estos resultados guían la co-administración clínica de hierbas e irinotecan en el tratamiento de cáncer de colon.

KEY WORDS: drug-drug interaction, herbal ingredients, human carboxyesterase 2 (hCE2), irinotecan.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: husanyuanjinan123@163.com