

Anti-Leukemia Drug Chlorogenic Acid Exerts Strong Inhibition on the Activity of Phase II Drug-Metabolizing Enzymes (DMEs)

Bing-Hua WANG^{1,#}, Li WANG^{2,#}, Jun-Jie MA¹ & Kai-Min LI^{2,*}

¹ Department of Hematology, Wendeng Central Hospital of Weihai, No. 3, Mishan East Road, Wendeng City, Shandong Province, China

² Department of Hematology, Yantai Yuhuangding Hospital, No.20, Yuhuangding East Road, Zhifu District, Yantai City, Shandong Province, China

SUMMARY. Leukemia remains to be one of the most severe diseases to threaten the health of human, and chlorogenic acid (CGA) is a drug candidate to treat leukemia. The present study aims to determine the inhibition of CGA on the activity of phase II drug-metabolizing enzymes (DMEs) UDP-glucuronosyltransferases (UGTs). *In vitro* recombinant UGTs-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) was used to determine the inhibition of CGA on various isoforms of UGTs. The results showed that CGA did not exert significant inhibition on the activity of UGT1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 2B4, and 2B17. In contrast, the activity of UGT2B15 was strongly inhibited by 100 μ M of CGA. It should be noted that the *in vivo* inhibition magnitude was determined by both *in vitro* inhibition kinetics (inhibition type, inhibition parameters (K_i)) and *in vivo* exposure of CGA. Therefore, these experiments should be carried out in the future. In conclusion, the present study demonstrated the strong inhibition of CGA on the activity of UGT2B15, indicating UGT2B15 inhibition-based drug-drug interaction.

RESUMEN. La leucemia sigue siendo una de las enfermedades más graves que ponen en peligro la salud del ser humano, siendo el ácido clorogénico (CGA) un buen candidato a fármaco para tratar la leucemia. El presente estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de CGA en la actividad de enzimas de fase II que metabolizan fármacos (EMD) como las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). La glucuronidación *in vitro* de 4-metilumbeliferona (4-MU) catalizada por UGT recombinante se utilizó para determinar la inhibición por CGA de varias isoformas de UGTs. Los resultados mostraron que CGA no ejercía una inhibición significativa de la actividad de UGT1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 2B4 y 2B17. Por el contrario, la actividad de UGT2B15 fue fuertemente inhibida por 100 μ M de CGA. Debe tenerse en cuenta que la magnitud de la inhibición *in vivo* se determinó tanto por la cinética de inhibición *in vitro* (tipo de inhibición y parámetros de inhibición como K_i) como por la exposición *in vivo* ante CGA. Por lo tanto, estos experimentos deben realizarse en el futuro. En conclusión, el presente estudio demostró la fuerte inhibición de CGA sobre la actividad de UGT2B15, lo que indica una interacción fármaco-fármaco basada en la inhibición de UGT2B15.

KEY WORDS: chlorogenic acid (CGA), drug-drug interaction (DDI), leukemia, safety.

These two authors equally contributed to this work.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: likaimin7228@126.com