

Comparison of the Inhibition Potential of Several Drugs on the Activity of Carboxylesterase 1 between Normal and Tumor Human Liver Microsomes

Liman QIAO¹, Hui ZHANG¹, Zhenying ZHAO^{2,3} & Qinqin CAO^{4*}

¹ Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, China

² School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, China

³ Department of Pharmacy, Tianjin Union Medical Center, Tianjin, China

⁴ Department of Anesthesiology and Critical Care, The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, China

SUMMARY. Human carboxylesterase 1 (CES1) plays an important role in the metabolic elimination of many clinical drugs and endogenous substances, and CES1 has been reported to be the therapeutic target of some diseases, such as hypertriglyceridaemia. This study aims to screen the inhibition effects of four compounds (adefovir dipivoxil, cotinine, chlorogenic acid, and prasugel) on the activity of CES1. *In vitro* human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis of 2-(2-benzoyl-3-methoxyphenyl) benzothiazole (BMBT) was employed as the probe reaction to screen the inhibitory effect. Furthermore, the inhibition effects were compared between normal liver microsomes and liver tumor liver microsomes. To perform the initial screening for the inhibition towards the activity of CES1, 100 μ M of compounds were utilized. Defovir dipivoxil, cotinine, and chlorogenic acid showed no significant inhibition towards CES1. Prasugel exerted strong inhibition on the activity of CES1 ($p < 0.001$). The inhibition capability of these compounds towards CES1 was compared between normal liver microsomes (NLM) and tumor liver microsomes (TLM). The inhibition capability of adefovir dipivoxil, cotinine, and chlorogenic acid towards CES1 exerted no difference between NLM and TLM. Compared with the inhibition situation in NLM, the inhibition of prasugel on the activity of CES1 was weaker ($p < 0.001$). In conclusion, this study gave a short communication that four compounds were used to screen the inhibitors of CES1 using *in vitro* human liver microsomal incubation system with BMBT as the probe substrate. Finally, we found a strong inhibitor of CES1, prasugel. Additionally, this inhibitory effect of prasugel was weakened in the tumor patients.

RESUMEN. La carboxilesterasa humana 1 (CES1) juega un papel importante en la eliminación metabólica de muchos fármacos clínicos y sustancias endógenas y CES1 ha sido reportada como el blanco terapéutico de algunas enfermedades, como la hipertrigliceridemia. Este estudio tiene como objetivo analizar los efectos inhibitorios de cuatro compuestos (adefovir dipivoxil, cotinina, ácido clorogénico y prasugel) sobre la actividad de CES1. Como reacción sonda se empleó la hidrólisis *in vitro* de 2-(2-benzoil-3-metoxifenil) benzotiazol (BMBT) catalizada por microsomas de hígado humano (HLMs) para analizar el efecto inhibitorio. Además, se compararon los efectos de inhibición entre los microsomas hepáticos normales y los tumorales. Se utilizaron 100 μ M de cada compuesto para realizar el cribado inicial de la inhibición hacia la actividad de CES1. Defovir dipivoxil, cotinina y ácido clorogénico no mostraron inhibición significativa hacia CES1. Prasugel ejerció una fuerte inhibición de la actividad de CES1 ($p < 0,001$). La capacidad de inhibición de estos compuestos hacia CES1 se comparó entre microsomas hepáticos normales (NLM) y microsomas hepáticos tumorales (TLM). La capacidad de inhibición de adefovir dipivoxil, cotinina, y ácido clorogénico hacia CES1 no mostró ninguna diferencia entre NLM y TLM. En comparación con la situación de inhibición en NLM, la inhibición de prasugel en la actividad de CES1 fue más débil ($p < 0,001$). En conclusión, este estudio da una breve información sobre cuatro compuestos utilizados para la detección de los inhibidores de CES1, utilizando microsomas de hígado humano *in vitro* como sistema de incubación, con BMBT como sustrato. Finalmente, encontramos un fuerte inhibidor de CES1, prasugel. Adicionalmente, este efecto inhibitorio del prasugel se debilitó en los pacientes tumorales.

KEY WORDS: adefovir dipivoxil, chlorogenic acid, cotinine, human carboxylesterase 1 (CES1), prasugel, tumor liver microsomes (TLM)

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