

Inhibition of Human Carboxylesterases (CES) by Gastrointestinal Tumors Medication Trametinib and Regorafenib

De-Bao LU¹, Xiao-Yan WANG² & Jian WANG³ *

¹ Department of General Surgery, Tianjin Taida Hospital, Tianjin, 300457, China

² Department of Infectious Diseases, Weinan Central Hospital, Weinan, 714000, Shanxi, China

³ Department of Gastrointestinal Surgery, The First Hospital of Yulin, Yulin, 719000, Shanxi, China.

SUMMARY. Trametinib and regorafenib are two common drugs used to treat gastrointestinal tumors. This study aims to investigate the inhibition of trametinib and regorafenib on the activity of important phase I drug-metabolizing enzyme (DME) carboxylesterase (CES) 1. *In vitro* human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis of 2-(2-benzoyl-3-methoxyphenyl) benzothiazole (BMBT) was employed as the probe reaction. Trametinib 100 μ M and regorafenib 100 μ M were used as the initial screening concentration. Trametinib 100 μ M inhibited approximately 50% activity of CES1 ($p < 0.05$) and regorafenib 100 μ M inhibited more than 80% activity of CES1 ($p < 0.05$). All these results indicated the drug-drug interaction between trametinib (or regorafenib) and clinical drugs undergoing CES1-catalyzed hydrolysis.

RESUMEN. Trametinib y regorafenib son dos medicamentos comunes utilizados para tratar los tumores gastrointestinales. Este estudio tiene como objetivo investigar la inhibición de trametinib y regorafenib sobre la actividad de la importante enzima metabolizadora de fármacos (DME) carboxilesterasa (CES) 1. Microsomas de hígado humano *in vitro* (HLMs) catalizaron la hidrólisis de 2-(2-benzoil-3- metoxifenil) benzotiazol (BMBT) como reacción de sonda. Trametinib 100 μ M y regorafenib 100 μ M fueron utilizados como la concentración de selección inicial. Trametinib 100 μ M inhibió aproximadamente el 50% de la actividad del CES1 ($p < .05$) y regorafenib 100 μ M inhibió más del 80% de la actividad del CES1 ($p < .05$). Todos estos resultados indicaron la interacción fármaco-fármaco entre trametinib (o regorafenib) y fármacos clínicos sometidos a hidrólisis catalizada por CES1.

KEY WORDS: gastrointestinal tumors, trametinib, regorafenib, carboxylesterases (CES)

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