



## Praeruptorin Compounds Exhibit Inhibition Towards the Metabolism of Lung Cancer Therapeutic Drug Irinotecan

Li GUO<sup>1</sup> #, Ming-Li XIANG<sup>1</sup> #, & Bing SUN<sup>2</sup> \*

<sup>1</sup> The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052 Henan, P. R. China

<sup>2</sup> Department of Respiration, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an, 223300 Jiangsu, P.R. China

**SUMMARY.** Lung cancer has been widely considered to be one of the most common and severe types of cancers, and irinotecan is the common drug clinically used to treat lung cancer. Irinotecan undergoes two-step metabolic reaction, including carboxylesterase 2 (CES2)-catalyzed hydrolysis metabolism and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and 1A7-catalyzed glucuronidation reaction. This study aims to investigate the inhibition of praeruptorin compounds towards drug-metabolizing enzymes (DMEs) involved in the metabolism of irinotecan, including CES2, UGT1A1, and UGT1A7. *In vitro* human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis metabolism of fluorescein diacetate (FD) was used to investigate the inhibition of praeruptorin compounds on CES2, and *in vitro* recombinant UGTs-catalyzed glucuronidation metabolism of 4-methylumbelliferone (4-MU) was used to determine the inhibition of praeruptorin compounds on the activity of UGT1A1 and UGT1A7. 100  $\mu$ M of praeruptorin compounds were selected to determine the inhibition on the activity of CES2, UGT1A1, and UGT1A7. 100  $\mu$ M of praeruptorin C, D, and E inhibited approximately 60% activity of CES2 ( $p < .01$ ). 100  $\mu$ M of praeruptorin C, D, and E showed negligible inhibition on the activity of UGT1A1. For UGT1A7, praeruptorin C showed strong inhibition potential on the activity of UGT1A7 ( $p < 0.01$ ), but praeruptorin D and E did not show significant inhibition on the activity of UGT1A7. In conclusion, praeruptorin C, D, and E can alter the metabolic behavior of irinotecan through affecting the activity of CES2 or UGT1A7.

**RESUMEN.** El cáncer de pulmón es considerado uno de los tipos más comunes y severos de cáncer, e irinotecan es el fármaco comúnmente utilizado para tratarlo. El irinotecán experimenta una reacción metabólica en dos etapas, incluyendo el metabolismo de la hidrólisis catalizada por carboxilesterasa 2 (CES2) y la reacción de glucuronidación catalizada por UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) 1A1 y 1A7. Este estudio tiene como objetivo investigar la inhibición de los compuestos de praeruptorina hacia las enzimas metabolizadoras de fármacos (DMEs) implicadas en el metabolismo del irinotecán, incluyendo CES2, UGT1A1 y UGT1A7. Se utilizó el metabolismo de la hidrólisis catalizada del diacetato de fluoresceína (FD) para investigar la inhibición de los compuestos de praeruptorina sobre el CES2 y se analizó el metabolismo de la 4-metilumbeliferona (4-MU) catalizada por UGTs recombinante *in vitro* para determinar la inhibición de los compuestos de praeruptorina sobre la actividad de UGT1A1 y UGT1A7. Se seleccionaron concentraciones 100  $\mu$ M de compuestos de praeruptorina para determinar la inhibición de la actividad de CES2, UGT1A1 y UGT1A7. Praeruptorinas C, D y E 100  $\mu$ M inhibieron aproximadamente 60% de actividad de CES2 ( $p < 0,01$ ), en tanto que 100  $\mu$ M de praeruptorina C, D y E mostraron una inhibición despreciable en la actividad de UGT1A1. Para la UGT1A7, la praeruptorina C mostró un fuerte potencial de inhibición de la actividad de UGT1A7 ( $p < 0,01$ ), pero las praeruptorinas D y E no mostraron una inhibición significativa de la actividad de UGT1A7. En conclusión, las praeruptorinas C, D y E pueden alterar el comportamiento metabólico del irinotecán al afectar la actividad de CES2 o UGT1A7.

**KEY WORDS:** carboxylesterase 2 (CES2), praeruptorin compounds, UDP-glucuronosyltransferases (UGTs).

\* Correspondence should be addressed to the E-mail: sunbinhuaian@126.com

# Li Guo and Ming-Li Xiang contributed equally to this work.