

## Metabolic Inhibition Evaluation of Anti-Ovarian Cancer Drug Candidate Praeruptorin E

Yu-Jie WANG<sup>1</sup>, Hui-Jun CHU<sup>2</sup> & Yan-Ci CHE<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Qingdao Women and Children's Hospital, No. 6 Tongfu Road, Qingdao, Shandong, 266034, China

<sup>2</sup> The Affiliated Hospital of Qingdao University, No. 16 Jiangsu Road, Qingdao, Shandong, 266003, China

**SUMMARY.** Ovarian cancers remains to be one of the most severe diseases to threaten the health of humans, therefore, it is necessary to develop new chemical entities to treat ovarian. Praeruptorin E (PE) is an efficient anti-ovarian cancer drug isolated from Bai-hua Qian-hu (the dried roots of *Peucedanum praeruptorum* Dunn). The present study aims to evaluate the safety of PE from the view of inhibition of PE on the activity of important phase II drug-metabolizing enzymes (DMEs) UDP-glucuronosyltransferases (UGTs). The inhibition of PE on the activity of UGT1A isoforms expressed in both liver and intestine, UGT1A isoforms expressed specially in the intestine, and UGT2B isoforms were investigated. 100  $\mu$ M of PE inhibited 23.7, -71.9, 29, and 20.6% activity of UGT1A1, -1A3, -1A6, and -1A9, respectively. 100  $\mu$ M of PE inhibited the activity of UGT1A7, -1A8, -1A10 by 6.3, -152.9, and 23.6%, respectively. For the inhibition of PE on the activity of UGT2B isoforms, 100  $\mu$ M of PE inhibited UGT2B4, -2B7, and -2B15 by 45.7, 33.2, and 84.1%, respectively. Furthermore, concentration-dependent inhibition of PE on the activity of UGT2B15 was investigated, and 1, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100  $\mu$ M of PE inhibited UGT2B15 by -0.1, 12.1, 28.1, 36.3, 46.5, 53.8, 68, and 84.1%, respectively. In conclusion, herb-drug interaction (HDI) existed between PE-containing herbs and drugs mainly undergoing UGT2B15-catalyzed glucuronidation metabolism.

**RESUMEN.** El cáncer ovárico sigue siendo una de las enfermedades más graves que amenaza la salud de los seres humanos, por lo que es necesario desarrollar nuevas entidades químicas para tratarlo. La praeruptorina E (PE) es un eficiente fármaco anti-cáncer de ovario aislado de Bai-hua Qian-hu (las raíces secas de *Peucedanum praeruptorum* Dunn). El presente estudio tiene como objetivo evaluar la seguridad de la PE desde el punto de vista de la inhibición de la PE en la actividad de las enzimas que metabolizan fármacos (DME) de fase II, las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). Fueron investigadas la inhibición de PE sobre la actividad de las isoformas UGT1A expresadas tanto en el hígado como en el intestino, las isoformas UGT1A expresadas especialmente en el intestino, y las isoformas UGT2B. PE 100  $\mu$ M inhibió 23,7%, -71,9%, 29% y 20,6% de la actividad de UGT1A1, -1A3, -1A6 y -1A9, respectivamente. PE 100  $\mu$ M inhibió también la actividad de UGT1A7, -1A8, -1A10 en un 6,3%, -152,9% y 23,6%, respectivamente. En cuanto a la inhibición de PE sobre la actividad de las isoformas UGT2B, 100  $\mu$ M de PE inhibieron UGT2B4, -2B7 y -2B15 en un 45,7%, 33,2% y 84,1%, respectivamente. Además, se investigó la inhibición dependiente de la concentración de PE sobre la actividad de UGT2B15: 1, 5, 10, 20, 40, 60, 80 y 100  $\mu$ M de PE inhibieron UGT2B15 en -0,1%, 12,1%, 28,1%, 36,3%, 46,5%, 53,8%, 68% y 84,1%, respectivamente. En conclusión, la interacción hierba-fármaco (HDI) existe entre hierbas que contenían PE y fármacos que experimentaban principalmente el metabolismo de la glucuronidación catalizada por UGT2B15.

**KEY WORDS:** herb-drug interaction (HDI), praeruptorin E (PE), UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B15.

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