

Carbamazepine Treatment Alters the Amino Acids Metabolomics Profile and the Activity of Carboxylesterase (CES)1

Ji-Ling LIU*

Department of Paediatrics, Qilu Hospital of Shandong University,
No.44 Wenhua West Road, Jinan, Shandong, China

SUMMARY. The pathogenesis of children epilepsy and the therapeutic mechanism of carbamazepine towards children epilepsy remain unclear. This study aims to investigate the pathogenesis of children epilepsy and carbamazepine's therapeutic mechanism using metabolomics investigation of amino acids and enzyme inhibition experiment to determine the inhibition of carbamazepine towards carboxylesterase (CES) 1. 10 healthy volunteers were enrolled, and all the included patients with epilepsy (n = 20) were recruited between 2013 August and 2015 December. All the patients were given carbamazepine until this study. The blood was collected, and the serum was prepared for further analysis using UPLC-Q-TOF based metabolomics. We found that the level of L-leucyl-L-proline significantly increased in the children patients with epilepsy ($p < 0.05$). The treatment with carbamazepine can significantly decrease the level of L-leucyl-L-proline ($p < 0.001$). Another significant elevated amino acid was L-cysteine in patients with epilepsy ($p < 0.01$), and the treatment with carbamazepine can significantly decrease the level of L-cysteine in the patients ($p < 0.001$). *In vitro* human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis of BMBT was used as the probe reaction to determine the inhibition of carbamazepine towards CES1, and the strong inhibition of carbamazepine towards CES1 was demonstrated. Taken together, this study demonstrated the correlation of increased level of cysteine with the pathogenesis of children epilepsy, and reduction of cysteine might be a potential mechanism for the therapeutic role of carbamazepine towards children epilepsy. Additionally, the influence of carbamazepine towards CES1's activity might also be a potential mechanism for its therapeutic function.

RESUMEN. La patogénesis de la epilepsia infantil y el mecanismo terapéutico de la carbamazepina para su tratamiento en los niños siguen sin estar claros. Este estudio tiene como objetivo investigar la patogénesis de la epilepsia infantil y el mecanismo terapéutico de la carbamazepina mediante la investigación metabolómica de aminoácidos y el experimento de inhibición enzimática para determinar la inhibición de la carbamazepina hacia la carboxilesterasa (CES). Diez voluntarios sanos fueron incluidos y todos los pacientes incluidos con epilepsia (N = 20) fueron reclutados entre el 2013 y el 2015 Diciembre. Todos los pacientes recibieron carbamazepina hasta este estudio. Se recogió la sangre y se preparó el suero para su posterior análisis utilizando la metabolómica basada en UPLC-Q-TOF. Se encontró que el nivel de L-leucil-L-prolina aumentó significativamente en los niños con epilepsia ($p < 0,05$). El tratamiento con carbamazepina puede disminuir significativamente el nivel de L-leucil-L-prolina ($p < 0,001$). Otro aminoácido elevadamente significativo fue L-cisteína en pacientes con epilepsia ($p < 0,01$) y el tratamiento con carbamazepina puede disminuir significativamente el nivel de L-cisteína en esos pacientes ($p < 0,001$). Como reacción de sonda se utilizó la hidrólisis catalizada de BMBT de microsomas hepáticos humanos (HLMs) *in vitro* para determinar la inhibición de carbamazepina hacia CES1 y se demostró la fuerte inhibición de carbamazepina hacia CES1. En conjunto, este estudio demostró la correlación del aumento del nivel de cisteína con la patogénesis de la epilepsia infantil y la reducción de la cisteína podría ser un mecanismo potencial para el papel terapéutico de la carbamazepina en la epilepsia infantil. Además, la influencia de la carbamazepina hacia la actividad de CES1 también podría ser un mecanismo potencial para su función terapéutica.

KEY WORDS: amino acids, carbamazepine, children epilepsy, metabolomics.

Authors who contributed equally to this work

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mail: liujilingji@126.com