



Exposure of Acetochlor Regulates the activity of UDP-Glucuronosyltransferases (UGTs) Involved in the Metabolic Elimination of Esophageal Cancer Treatment Drugs

Juan PU¹, Ying-Ying XU², Ting-Ting DAI² & Jin PENG^{2*}

¹ Department of Radiotherapy, Lianshui County People's Hospital, Huai'an, 223400, Jiangsu, China

² Department of Radiotherapy, Huai'an No. 1 Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu, China

SUMMARY. Esophageal cancer remains to be one of the most severe cancers to threaten the health of humans, and many drugs have been used to treat esophageal cancer. Acetochlor, chloroacetanilide herbicide, is a selective preemergent herbicide exerting efficient controlling ability towards broadleaf weeds and annual grassed in corn fields for approximately 40 years. High possibility exists for the exposure of acetochlor in the patients taking esophageal cancer treatment drugs. Therefore, this study aims to determine the inhibition of drug-metabolizing enzymes (DMEs) involved in the metabolism of esophageal cancer treatment drugs. *In vitro* recombinant UGTs-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) was selected as the probe reaction to evaluate the inhibition potential of acetochlor on phase II DMEs UDP-glucuronosyltransferases (UGTs). The results showed that 100 μ M of acetochlor did not show significant inhibition towards UGT1A1, -1A7, -1A9, -1A10, and -2B17. In the contrast, 100 μ M of acetochlor inhibited 32.5% activity of UGT1A3 ($p < 0.001$) and inhibited 90.4% activity of UGT2B7 ($p < 0.001$). Interestingly, acetochlor (100 μ M) increased 1.8-fold activity of UGT1A8 ($p < 0.05$). Therefore, should be given much attention to acetochlor-drugs interaction when the exposure of acetochlor occurs in the patients taking drugs mainly undergoing UGT1A3, UGT2B7-catalyzed metabolism.

RESUMEN. El cáncer de esófago sigue siendo uno de los cánceres más graves que amenazan la salud de los seres humanos y muchos medicamentos se han utilizado para tratar el cáncer de esófago. Los herbicidas de acetoclor, derivado de cloroacetanilida, es un herbicida selectivo preemergente que ejerce una eficiente capacidad de control contra las malezas de hoja ancha y en los campos de maíz desde hace aproximadamente 40 años. Existe alta posibilidad de exposición al acetoclor en los pacientes que toman medicamentos para el tratamiento del cáncer de esófago. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos (DME) implicadas en el metabolismo de los medicamentos para el tratamiento del cáncer de esófago. Se seleccionó la glucuronidación catalizada por UGTs recombinante *in vitro* de 4-metilumbeliferona (4-MU) como reacción de sonda para evaluar el potencial de inhibición del acetoclor en las DDPs de fase II UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs). Los resultados mostraron que 100 μ M de acetoclor no mostraron inhibición significativa hacia UGT1A1, -1A7, -1A9, -1A10 y -2B17. En contraste, 100 μ M de acetocloro inhibieron el 32,5% de actividad de UGT1A3 ($p < 0,001$) y el 90,4% de actividad de UGT2B7 ($p < 0,001$). Curiosamente, acetoclor 100 μ M aumentó 1,8 veces la actividad de UGT1A8 ($p < 0,05$). Por lo tanto, se debe prestar mucha atención a la interacción acetoclor-fármacos cuando la exposición de acetoclor ocurre en los pacientes que toman fármacos que sufren principalmente el metabolismo catalizado por UGT1A3 y UGT2B7.

KEY WORDS: esophageal cancer, acetochlor, drugs, UDP-glucuronosyltransferases (UGTs)

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