

Chlorogenic acid Disrupts the Metabolic Elimination of Drugs Used to Treat Gastrointestinal Cancer

Weihui PENG #, Tenglong TANG #, Leiyi ZHANG,
Qunwei WANG, Jiangsheng HUANG & Lunxi DUAN *

Department of Minimally Invasive Surgery, 2nd Xiangya Hospital of Central South University,
Changsha, Hunan, China

SUMMARY. Irinotecan is the first-line drug used to treat gastrointestinal cancer, and the toxicity severely limited the clinical utilization of irinotecan, such as diarrhea. The toxicity of irinotecan is closely related with carboxylesterases (CES)-catalyzed hydrolysis of irinotecan to form its active metabolite SN-38. This study aims to show the potential therapeutic function of chlorogenic acid on irinotecan-induced toxicity. Metabolomics analysis has shown that treatment of chlorogenic acid can significantly increase the plasma concentration of bile acids components LCA and THDCA. The inhibition of LCA and THDCA on the activity of CES1 was furtherly investigated. The results showed that the concentrations of bile acids LCA and THDCA significantly increased in chlorogenic acid-treated mice in comparison with control group. LCA 100 μM significantly inhibited the activity of CES1 ($p < 0.05$). However, 100 μM of THDCA did not show any inhibition potential towards the activity of CES1. The metabolic reaction velocity (v) was determined at different concentrations of LCA and BMBT, and Lineweaver-Burk plot was drawn using $1/v$ versus $1/[4\text{-MU}]$ at different concentrations of LCA. The intersection point was located in the verticle axis of Lineweaver-Burk plot, indicating the competitive inhibition of LCA on the activity of CES1. The second plot was drawn using the slopes of Lineweaver-Burk plot versus the concentrations of LCA, and the fitting equation was $y = 0.823x + 83.22$. Based on this equation, the inhibition kinetic parameters (K_i) were calculated to be 101.1 μM . In conclusion, this study demonstrated the influence of chlorogenic acid on the metabolic profile of bile acids, and the level of LCA and THDCA significantly increased in chlorogenic acid-treated mice. This study demonstrated the inhibition of LCA on the activity of CES1. This study provides a new therapeutic potential of chlorogenic acid on irinotecan-induced toxicity, and also gave a new perspective to elucidate the protective function of chlorogenic acid on irinotecan-induced toxicity.

RESUMEN. Irinotecan es el fármaco de primera línea utilizado para tratar el cáncer gastrointestinal, pero su toxicidad limitó severamente la utilización clínica, a causa de la diarrea. La toxicidad de irinotecán está estrechamente relacionada con la hidrólisis de irinotecán catalizada por carboxilesterasas (CES) para formar su metabolito activo SN-38. Este estudio tiene como objetivo mostrar la posible función terapéutica del ácido clorogénico en la toxicidad inducida por irinotecán. El análisis de la metabolómica ha demostrado que el tratamiento con ácido clorogénico puede aumentar significativamente la concentración plasmática de los componentes de los ácidos biliares LCA y THDCA. La inhibición de LCA y THDCA en la actividad de CES1 se investigó adicionalmente. Los resultados mostraron que las concentraciones de ácidos biliares LCA y THDCA aumentaron significativamente en ratones tratados con ácido clorogénico en comparación con el grupo de control. LCA 100 μM inhibió significativamente la actividad de CES1 ($p < 0.05$). Sin embargo, 100 μM de THDCA no mostraron ningún potencial de inhibición hacia la actividad de CES1. La velocidad de la reacción metabólica (v) se determinó a diferentes concentraciones de LCA y BMBT, y el trazado de Lineweaver-Burk se trazó usando $1/v$ frente a $1/[4\text{-MU}]$ a diferentes concentraciones de LCA. El punto de intersección se ubicó en el eje vertical de la gráfica de Lineweaver-Burk, lo que indica la inhibición competitiva de LCA en la actividad de CES1. El segundo gráfico se dibujó usando las pendientes del diagrama Lineweaver-Burk versus las concentraciones de LCA, y la ecuación de ajuste fue $y = 0.823x + 83.22$. En base a esta ecuación, los parámetros cinéticos de inhibición (K_i) se calcularon para que fueran 101,1 μM . En conclusión, este estudio demostró la influencia del ácido clorogénico en el perfil metabólico de los ácidos biliares, ya que el nivel de LCA y THDCA aumentaron significativamente en ratones tratados con ácido clorogénico. Este estudio demostró la inhibición de LCA en la actividad de CES1, proporcionando un nuevo potencial terapéutico del ácido clorogénico sobre la toxicidad inducida por irinotecán y también brindando una nueva perspectiva para elucidar la función protectora del ácido clorogénico sobre la toxicidad inducida por irinotecán.

KEY WORDS: carboxylesterase (CES) 1, chlorogenic acid, drug-metabolism enzymes (DMEs), gastrointestinal cancer.

These authors equally contributed to this work.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: xianmian765@126.com