

## The Metabolism Alteration in Patients with Gastrointestinal Cancer After Exposure of Chlorphenol

Shuo YU, Min WANG, Xingjun GUO, Xu LI & Renyi QIN \*

Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Affiliated Tongji Hospital,  
Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology,  
1095 Jiefang Ave, 430030, Wuhan, Hubei Province, China

**SUMMARY.** UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) are important drug-metabolizing enzymes (DMEs) catalyzing the metabolic elimination of various xenobiotics, and the altered activity of UGT isoforms in the intestine might induce the pathogenesis of gastrointestinal cancers. In this study, we aim to determine the inhibition of intestinal UGT isoforms by two representative chlorphenols (CPs) 2-amino-4-chlorophenol and 4-chloro-3-methylphenol, trying to indicate the gastrointestinal cancer risk induced by exposure of chlorphenols (CPs). *In vitro* recombinant UGTs-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) was used as the probe reaction to evaluate the inhibition of intestinal UGT isoforms by 2-amino-4-chlorophenol and 4-chloro-3-methylphenol. The residual percentage of UGT1A7 was 45.5 and 12.5% for 2-amino-4-chlorophenol and 4-chloro-3-methylphenol, respectively. Therefore, the inhibition percentage was 54.5 and 87.5% for 2-amino-4-chlorophenol and 4-chloro-3-methylphenol, respectively. However, 100  $\mu$ M of 2-amino-4-chlorophenol and 4-chloro-3-methylphenol showed no inhibition potential towards UGT1A8 and UGT1A10. In conclusion, this study used *in vitro* incubation method to indicate the cancer risk induced by 2-amino-4-chlorophenol and 4-chloro-3-methylphenol through demonstrating the inhibition potential of these two CPs towards the activity of UGT1A7. Via the comparison of inhibition capability, the cancer risk induced by 4-chloro-3-methylphenol is higher than 2-amino-4-chlorophenol.

**RESUMEN.** Las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) son importantes enzimas metabolizadoras de medicamentos (DMEs) que catalizan la eliminación metabólica de diversos xenobióticos, y la actividad alterada de las isoformas UGT en el intestino podría inducir la patogénesis de los cánceres gastrointestinales. En este estudio, nuestro objetivo es determinar la inhibición de las isoformas de UGT intestinales por dos clorfenoles representativos (PC) 2-amino-4-clorofenol y 4-cloro-3-metilfenol, tratando de indicar el riesgo de cáncer gastrointestinal inducido por la exposición de clorfenoles (CPs). La glucuronidación catalizada por UGTs recombinante *in vitro* de 4-metilumbeliferona (4-MU) se utilizó como reacción sonda para evaluar la inhibición de las isoformas de UGT intestinales por 2-amino-4-clorofenol y 4-cloro-3-metilfenol. El porcentaje residual de UGT1A7 fue de 45.5 y 12.5% para 2-amino-4-clorofenol y 4-cloro-3-metilfenol, respectivamente. Por lo tanto, el porcentaje de inhibición fue de 54.5 y 87.5% para 2-amino-4-clorofenol y 4-cloro-3-metilfenol, respectivamente. Sin embargo, 100  $\mu$ M de 2-amino-4-clorofenol y 4-cloro-3-metilfenol no mostraron potencial de inhibición hacia UGT1A8 y UGT1A10. En conclusión, este estudio utilizó el método de incubación *in vitro* para indicar el riesgo de cáncer inducido por 2-amino-4-clorofenol y 4-cloro-3-metilfenol, demostrando el potencial de inhibición de estos dos PC hacia la actividad de UGT1A7. Mediante la comparación de la capacidad de inhibición, el riesgo de cáncer inducido por 4-cloro-3-metilfenol es mayor que el del 2-amino-4-clorofenol.

**KEY WORDS:** gastrointestinal cancer, biochemical barriers, drug-metabolizing enzymes (DMEs), chlorphenols (CPs).

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: jinjin78910xi@163.com