



## Metabolism-Mediated Adverse Effects of Tumor-Treatment Herbs

Lu YANG<sup>1,\*</sup>, Xiangle MENG<sup>2,3</sup>, Yong-Mou HOU<sup>4</sup>, Yun-Fei QI<sup>5</sup>, Li XU<sup>6</sup> & Xin WANG<sup>7</sup>

<sup>1</sup> School of Nursing, Zhengzhou Railway Vocational and Technical College, Zhengzhou, Henan, 451460, China

<sup>2</sup> Department of AIDS Treatment and Research Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 45000, Henan, China

<sup>3</sup> International Institute for Translational Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese medicine, Guangzhou 510006, Guangdong, China

<sup>4</sup> Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Henan Institute of traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, 450004, China

<sup>5</sup> School of Information Management, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, 210023, China

<sup>6</sup> Department of oncology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450052, China

<sup>7</sup> Research Foreign Affairs Office, Zhengzhou Railway Vocational and Technical College, Zhengzhou, Henan, 451460, China

**SUMMARY.** Ginsenosides are important herbal ingredients showing anti-tumor activity. This study aims to investigate the inhibition of ginsenosides on the activity of important phase I drug-metabolizing enzymes (DMEs) carboxylesterase (CES) 1 and 2. In vitro incubation system was used with human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis metabolism of 2-(2-Benzoyl-3-methoxyphenyl) benzothiazole (BMBT) (for CES1) and fluorescein diacetate (FD) (for CES2) was employed as the probe reaction. We firstly used 100  $\mu\text{M}$  as the initial screening concentration to determine the inhibition capability of C-K and Rh1 towards CES1 and CES2. The results showed that both C-K and Rh1 did not exert inhibitory effect towards the activity of CES1 (data not shown). C-K showed strong inhibition towards CES2, but Rh1 did not exert inhibition towards CES2. Therefore, further half inhibition concentration ( $\text{IC}_{50}$ ) was determined. Concentration-dependent inhibition of C-K towards CES2 was demonstrated, and  $\text{IC}_{50}$  value was calculated to be 10.2  $\mu\text{M}$ . Lineweaver-Burk and Dixon plots were drawn to determine the inhibition type. The intersection point was located in the horizontal axis in the Lineweaver-Burk plot, indicating the non-competitive inhibition of C-K towards CES2. The interaction point was also located in the horizontal axis in the Dixon plot, indicating the non-competitive inhibition of C-K towards CES2. The second plot was drawn with the slopes of the lines in Lineweaver-Burk plot versus the concentrations of C-K. Based on the second plot, the inhibition kinetic parameter ( $\text{K}_i$ ) was calculated to be 7.4  $\mu\text{M}$ . In conclusion, this study demonstrated the inhibition of ginsenoside C-K towards the activity of CES2, demonstrating the potential drug-drug interaction (DDI) between ginsenoside C-K and drugs undergoing CES2-catalyzed metabolic elimination.

**RESUMEN.** Los ginsenósidos son ingredientes herbarios importantes con actividad antitumoral. Este estudio tiene como objetivo investigar la inhibición de ginsenósidos en la actividad de importantes enzimas metabolizadoras de drogas (DMEs) como las carboxilesterasas (CES) 1 y 2. Se usó un sistema de incubación in vitro con microsomas hepáticos humanos (HLM) para el metabolismo de la hidrólisis catalizada de 2-(2-benzoil-3-metoxifenil) benzotiazol (BMBT) (para CES1) y diacetato de fluoresceína (FD) (para CES2) como reacción de sonda. Primero utilizamos 100  $\mu\text{M}$  como concentración de selección inicial para determinar la capacidad de inhibición de C-K y Rh1 hacia CES1 y CES2. Los resultados mostraron que tanto C-K como Rh1 no ejercen un efecto inhibitorio hacia la actividad de CES1 (datos no mostrados). C-K mostró una fuerte inhibición hacia CES2, pero Rh1 no ejerció inhibición hacia CES2. Por lo tanto, se la concentración de inhibición media ( $\text{IC}_{50}$ ). Se demostró la inhibición dependiente de la concentración de C-K hacia CES2, y se calculó que el valor de  $\text{IC}_{50}$  era de 10,2  $\mu\text{M}$ . Para determinar el tipo de inhibición se realizaron los diagramas de Lineweaver-Burk y Dixon. El punto de intersección se ubicó en el eje horizontal en el gráfico Lineweaver-Burk, lo que indica la inhibición no competitiva de C-K hacia CES2. El punto de interacción también se ubicó en el eje horizontal en el gráfico de Dixon, lo que indica la inhibición no competitiva de C-K hacia CES2. El segundo gráfico se dibujó con las pendientes de las líneas en el diagrama Lineweaver-Burk versus las concentraciones de C-K. Basado en el segundo gráfico, el parámetro cinético de inhibición ( $\text{K}_i$ ) se calculó en 7.4  $\mu\text{M}$ . En conclusión, este estudio demostró la inhibición de ginsenósido C-K hacia la actividad de CES2, demostrando la posible interacción fármaco-fármaco (DDI) entre ginsenósido C-K y fármacos sometidos a eliminación metabólica catalizada por CES2.

**KEY WORDS:** Carboxylesterases (CES), C-K, drug-drug interaction (DDI), ginsenosides, Rh1, tumors.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: powerxyz@yeah.net