

In Vitro Inhibitory Effects of Ganoderic Acid A on Human Liver Cytochrome P450 Enzymes

Keren SU¹, Yan ZHAO² & Li ZHANG^{1*}

¹ Department of Pharmacy, Shanxian Central Hospital
(Affiliated Huxi Hospital of Jining Medical University), Heze, Shandong 274300, China

² Department of Pharmacy, Shanxian Dongda Hospital, Heze, Shandong 274300, China

SUMMARY. Ganoderic Acid A (GAA), the main part of the extract of *Ganoderma lucidum*, has a variety of beneficial properties, such as antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer. With the wide application of GAA, it is likely to be used with other drugs metabolized by cytochromes P450. However, the effect of GAA on the activity CYPs was still unknown. The effects of GAA on eight human liver CYP isoforms (i.e., 1A2, 3A4, 2A6, 2E1, 2D6, 2C9, 2C19, and 2C8) were investigated *in vitro* using human liver microsomes (HLMs) and the enzyme kinetic parameters were calculated. The results showed that GAA inhibited the activity of CYP3A4, 2D6, and 2E1, but did not affect other isoforms. The inhibitions of CYP3A4, 2D6, and 2E1 were concentration-dependent with the IC₅₀ values of 15.05, 21.83, and 28.35 μM , respectively. Additionally, GAA was not only a non-competitive inhibitor of CYP3A4, but also a competitive inhibitor of CYP2D6 and 2E1 with Ki values of 7.16, 13.45, and 10.07 μM . Meanwhile, the inhibition of CYP3A4 was time-dependent with the K_i/K_{inact} value of 7.91/0.048 $\mu\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}$. The *in vitro* study indicated that GAA has the potential to result in drug-drug interactions with other drugs metabolized by CYP3A4, 2D6, and 2E1. Further clinical studies are needed for the identification of this interaction.

RESUMEN. El ácido ganodérico A (GAA), la parte principal del extracto de *Ganoderma lucidum*, tiene una variedad de propiedades beneficiosas, tales como antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas. Con la amplia aplicación de GAA, es probable que se use con otros medicamentos metabolizados por los citocromos P450. Sin embargo, el efecto de GAA sobre la actividad de los CYP todavía era desconocido. Los efectos de GAA en ocho isoformas de CYP de hígado humano (es decir, 1A2, 3A4, 2A6, 2E1, 2D6, 2C9, 2C19 y 2C8) se investigaron *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos (HLM) y se calcularon los parámetros cinéticos de la enzima. Los resultados mostraron que GAA inhibió la actividad de CYP3A4, 2D6 y 2E1, pero no afectó a otras isoformas. Las inhibiciones de CYP3A4, 2D6 y 2E1 fueron dependientes de la concentración con los valores de IC₅₀ de 15.05, 21.83 y 28.35 μM , respectivamente. Además, GAA no sólo fue un inhibidor no competitivo de CYP3A4, sino también un inhibidor competitivo de CYP2D6 y 2E1 con valores de Ki de 7.16, 13.45 y 10.07 μM . Mientras tanto, la inhibición de CYP3A4 dependía del tiempo con el valor K_i/K_{inact} de 7.91/0.048 $\mu\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}$. El estudio *in vitro* indicó que GAA tiene el potencial de provocar interacciones farmacológicas con otros fármacos metabolizados por CYP3A4, 2D6 y 2E1. Se necesitan más estudios clínicos para la identificación de esta interacción.

KEY WORDS: CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, drug-drug interaction, ganoderic acid A.

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