



In Vitro Inhibitory Effects of Esculetin on Human Liver Cytochrome P450 Enzymes

Yan ZHAO ¹, Keren SU ² & Li ZHANG ^{2 *}

¹ Department of Pharmacy, Shanxian Dongda Hospital, Heze, Shandong 274300, China

² Department of Pharmacy, Shanxian Central Hospital (Affiliated Huxi Hospital of Jining Medical University), Heze, Shandong 274300, China

SUMMARY. Esculetin (ESC), a derivative of coumarin, possesses a number of pharmacological activities. Cytochrome P450 (CYP) enzymes play a vital role in the biotransformation of xenobiotics; its activity directly affects the bioavailability of the drugs. Therefore, should be paid attention in the effect of ESC on the activity of CYPs. The effects of ESC 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. ESC inhibited the activity of CYP3A4, CYP2E1 and CYP1A2, with IC₅₀ values of 15.01, 23.22 and 19.42 μ M, respectively, but other CYPs were not affected. The inhibition of CYP3A4 by ESC was best fitted in a non-competitive manner, with the *Ki* value of 7.53 μ M. Whereas, ESC competitively inhibited the activity of CYP2E1 and CYP1A2, with *Ki* values of 11.13 and 9.19 μ M, respectively. In addition, ESC is a time dependent inhibitor for CYP3A4 with *K_i/K_{inact}* value of 9.52/0.061 min⁻¹ μ M⁻¹. The *in vitro* studies of ESC with CYP isoforms indicate that ESC has the potential to cause pharmacokinetic drug interactions with other co-administered drugs metabolized by CYP3A4, CYP2E1 and CYP1A2. Further clinical studies are needed to evaluate the significance of this interaction.

RESUMEN. Esculetin (ESC), un derivado de la cumarina, posee una serie de actividades farmacológicas. Las enzimas del citocromo P450 (CYP) juegan un papel vital en la biotransformación de los xenobióticos; su actividad afecta directamente la biodisponibilidad de las drogas. Por lo tanto, se debe prestar atención en el efecto de ESC en la actividad de CYP. Los efectos de ESC 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 de hígado humano (HLM) y se calcularon los parámetros cinéticos enzimáticos. ESC inhibió la actividad de CYP3A4, CYP2E1 y CYP1A2, con valores de CI₅₀ de 15.01, 23.22 y 19.42 μ M, respectivamente, pero otros CYP no se vieron afectados. La inhibición de CYP3A4 por ESC se ajustó mejor de manera no competitiva, con el valor de *Ki* de 7.53 μ M, mientras que ESC inhibió competitivamente la actividad de CYP2E1 y CYP1A2, con valores de *Ki* de 11.13 y 9.19 μ M, respectivamente. Además, ESC es un inhibidor dependiente del tiempo para CYP3A4 con un valor *K_i/K_{inact}* de 9.52/0.061 min⁻¹ μ M⁻¹. Los estudios *in vitro* de ESC con isoformas de CYP indican que ESC tiene el potencial de causar interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos administrados conjuntamente metabolizados por CYP3A4, CYP2E1 y CYP1A2. Se necesitan más estudios clínicos para evaluar la importancia de esta interacción.

KEY WORDS: CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4, drug-drug interaction, esculetin.

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