



Metabolism-Based Evaluation of Leukaemia Treatment Drug Andrographolide Derivatives

Jie SHANG^{1 #}, Hui WANG^{2 #}, Cui-Hong DONG³, Yan-Shuang ZHU⁴, & Jun-Jie MA^{2 *}

¹ Department of Electrocardiogram, ² Department of Hematology, Yantai Yuhuangding Hospital, No. 20, Yuhuangding Road Zhifu District, Yantai, 264000, Shandong, China;

³ Shandong College of Traditional Chinese Medicine, 264199, China;

⁴ Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, 515041, Shantou, Guangdong, China

SUMMARY. Leukaemia remains to be the severe disease threatening the health of human, and the andrographolide is a good drug candidate for leukaemia treatment. Chemists are paying much effort to search more efficient andrographolide derivatives used for leukaemia treatment. However, the adverse effects of these andrographolide derivatives remain unclear, especially potential drug-drug interaction resulted from the co-administration therapeutic regimen widely adopted in the cancer treatment. The present study evaluated the inhibitory behavior of newly synthesized andrographolide derivatives A-G towards the metabolism of irinotecan. Compared with hit compound (andrographolide), compound E exhibited stronger inhibition towards the recombinant UGT1A1-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU). When using human liver microsomes (HLMs) as the enzyme sources and SN-38 as the substrate, the inhibition situation changed. Compared with hit compound andrographolide, compounds E, F, G exerted stronger inhibition than hit compound towards the glucuronidation of SN-38. Furthermore, the inhibition kinetics was determined for the inhibition of compound G towards the glucuronidation of SN-38. Concentration-dependent inhibition of compound G towards SN-38 glucuronidation was demonstrated. Lineweaver-Burk plot indicates the noncompetitive inhibition of compound G towards SN-38 glucuronidation. Furthermore, the second plot was drawn to calculate the inhibition kinetic parameter (K_i) to be $0.18 \mu\text{M}$.

RESUMEN. La leucemia sigue siendo una enfermedad grave que amenaza la salud de los seres humanos y el andrografólido es un buen candidato a fármaco para su tratamiento. Los químicos están realizando muchos esfuerzos para buscar derivados del andrografólido más eficientes para el tratamiento de la leucemia. Sin embargo, los efectos adversos de estos derivados siguen siendo poco claros, especialmente debidos a la potencial interacción fármaco-fármaco resultante del régimen terapéutico de coadministración adoptado ampliamente en el tratamiento del cáncer. El presente estudio evaluó el comportamiento inhibitorio de los derivados A-G del andrografólido recién sintetizados sobre el metabolismo del irinotecán. En comparación con el andrografólido, el compuesto E exhibió una inhibición más fuerte hacia la glucuronidación de UGT1A1 recombinante catalizada por 4-metilumbeliferona (4-MU). Cuando se utilizan microsomas hepáticos humanos (HLMs) como fuente enzimática y SN-38 como sustrato, la situación de inhibición cambió. En comparación con el andrografólido, los compuestos E, F y G ejercen una inhibición más fuerte sobre la glucuronidación de SN-38. Además se determinó la cinética de inhibición del compuesto G sobre la glucuronidación de SN-38, demostrándose que la inhibición depende de la concentración del compuesto G. El gráfico de Lineweaver-Burk indica la inhibición no competitiva del compuesto G sobre la glucuronidación de SN-38. Además se elaboró el segundo gráfico para calcular el parámetro cinético de la inhibición (K_i), que resultó ser $0,18 \mu\text{M}$.

KEY WORDS: andrographolide, drug-drug interaction, irinotecan, SN-38,

These two authors equally contributed to this work

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: mjshj@sina.com