



## Dichloroacetic Acid Protects Acetaminophen (APAP)-Induced Toxicity Not Through Regulating the Metabolism of APAP

Yi HU<sup>1</sup>, Xi-Hong GUO<sup>2\*</sup>, Ting CAO<sup>1</sup>, Rong HAI<sup>1</sup>, & Yuan-Yuan LI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Emergency Department, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, No. 118, Henan West Rd, Xinshi, Urumqi, 830011, Xinjiang, China;

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Xinjiang Uygur Autonomous Region Municipal Hospital, 152 Longquan St, Tianshan, Urumqi, 830000, Xinjiang, China

**SUMMARY.** Searching the efficient therapeutic drugs for acetaminophen (APAP)-induced liver toxicity is very important for the clinical application of APAP. The mechanism of dichloroacetic acid (DCA)'s protection towards acetaminophen (APAP)-induced liver toxicity was investigated in the present study. The influence of DCA towards the metabolism of APAP and endogenous fatty acids was determined. Intraperitoneal injection (i.p.) of APAP (400 mg/kg) was employed to create the liver toxicity model. DCA was also dissolved in the saline, and 500 mg/kg DCA (i.p.) was given to alleviate the APAP toxicity. Biochemistry parameters were determined using commercial kits, and the determination of APAP metabolites and endogenous substances were performed using UPLC-QTOF-MS analysis. Treatment of DCA (i.p., 500 mg/kg) can significantly prevent APAP-induced hepatotoxicity, as indicated by the activity of aspartate aminotransferase (AST) and alanine transaminase (ALT) in serum, and the liver histology. The level of APAP metabolites NAC-APAP and Cys-APAP did not show difference in urine (6 h) between APAP-treated group and APAP + DCA group. The level of palmitoylcarnitine and oleoylcarnitine in APAP-treated group significantly increased, and the treatment of DCA prevented the elevation of these endogenous compounds, indicating the reversal effect of DCA towards APAP's inhibition of fatty acids metabolism, which was subsequently demonstrated by gene expression analysis in which the activation effects of DCA towards fatty acids metabolism-related enzymes was demonstrated. The protective role of DCA towards APAP-induced hepatotoxicity was mainly due to the activation of the fatty acids metabolism not regulation of APAP metabolism.

**RESUMEN.** La búsqueda de fármacos eficaces para reducir la toxicidad hepática inducida por acetaminofeno (APAP) es muy importante para la aplicación clínica de APAP. En el presente estudio se ha investigado el mecanismo de protección del ácido dicloroacético (DCA) sobre la toxicidad hepática inducida por el acetaminofeno (APAP). Se determinó la influencia de DCA sobre el metabolismo de APAP y de ácidos grasos endógenos. Se usó la inyección intraperitoneal (ip) de APAP (400 mg/kg) para crear el modelo de toxicidad hepática. DCA se disolvió en la solución salina y 500 mg/kg DCA (ip) fueron dados para aliviar la toxicidad del APAP. Se determinaron algunos parámetros bioquímicos utilizando kits comerciales y la determinación de metabolitos de APAP y de sustancias endógenas se realizó utilizando análisis UPLC-MS-QTOF. El tratamiento con DCA (i.p., 500 mg/kg) puede prevenir de manera significativa la hepatotoxicidad inducida por APAP, como se advierte por la actividad de la aspartato aminotransferasa (AST) y alanina transaminasa (ALT) en suero, así como por la histología hepática. El nivel de los metabolitos de APAP tales como NAC-APAP y Cys-APAP no mostraron diferencias en la orina (6 h) entre el grupo tratado con APAP y el grupo APAP + DCA. El nivel de palmitoilecarnitina y oleoilecarnitina en el grupo tratado con APAP aumentó significativamente y el tratamiento de la DCA impidió la elevación de estos compuestos endógenos, lo que indica el efecto de reversión de DCA sobre la inhibición de APAP del metabolismo de los ácidos grasos, que se demostró por el análisis de la expresión génica en que se comprobaron los efectos de activación de DCA sobre enzimas relacionados con el metabolismo de ácidos grasos. El papel protector de la DCA hacia la hepatotoxicidad inducida por APAP se debió principalmente a la activación del metabolismo de los ácidos grasos de no regulación del metabolismo de APAP.

**KEY WORDS:** Dichloroacetic acid (DCA), Acetaminophen (APAP), Liver toxicity, Fatty acids metabolism.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E. mail: tianshizhiyi143@163.com