

**Effet du bézafibrate sur le protéome d'hépatocytes humains en culture primaire et influence de l'environnement redox : séparation par chromatographie liquide 2-D et identification par spectrométrie de masse.**

Alvergnas M.<sup>1,2</sup>, Rouleau A.<sup>2</sup>, Lucchi G.<sup>2</sup>, Manton G.<sup>3</sup>, Heyd B.<sup>3</sup>, Richert L.<sup>1</sup>, Ducoroy P.<sup>2</sup>, Martin H.<sup>1,2</sup>.

1. Laboratoire de Toxicologie Cellulaire, EA 4267, UFR des Sciences Médicales et Pharmaceutiques, 25030 Besançon cedex, France

2. Plateforme Protéomique CLIPP, Besançon-Dijon, France

3. Service de Chirurgie Digestive et Viscérale, Centre de Transplantation Hépatique, Hôpital Jean Minjoz, 25000 Besançon, France

Les fibrates sont utilisés chez l'Homme dans le traitement des hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies. Alors que le mécanisme d'action des fibrates a été bien caractérisé chez le rat, encore peu d'études ont été menées chez l'Homme. Nous avons récemment montré que le traitement d'hépatocytes en culture par différents fibrates modifie l'expression du cytochrome P450 (CYP) 4A, avec des différences inter-espèces (rat vs Homme). De plus, la N-acétylcystéine (Nac) ajoutée aux cultures traitées par du bézafibrate modifie les effets de ce dernier sur l'expression du CYP4A. Afin de mieux connaître le mécanisme d'action des fibrates chez l'Homme, la présente étude analyse l'effet du bézafibrate (Béfizal®) en absence et présence de Nac, sur le protéome hépatique chez l'Homme. Pour cela, des hépatocytes provenant de trois donneurs ont été traités pendant 72 heures avec du bézafibrate 250µM et/ou de la NAC 0 ou 1 mM. Les protéines hépatiques ont été extraites puis séparées par 2D-LC (Pf2D, Beckman Coulter); les 19 protéines majoritairement régulées, d'un facteur variant entre -12 à 5 fois comparativement aux cultures contrôles, ont été identifiées par analyse en spectrométrie de masse (MALDI-TOF, Bruker Daltonics) et recherche dans la base de données Mascot (SwissProt). Cette étude montre que le bézafibrate modifie l'expression des protéines impliquées dans différentes voies métaboliques, du métabolisme des lipides au stress oxydant en passant par le métabolisme énergétique. Le co-traitement des hépatocytes avec la Nac potentialise l'effet du bézafibrate (notamment sur l'expression de la peroxyredoxine-1) ou au contraire l'annule (par exemple l'ATP synthase présente au niveau de la membrane mitochondriale). Notre étude met donc en évidence l'importance de connaître et prendre en compte l'impact de l'environnement redox lors d'un traitement par des fibrates en clinique humaine.