LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Induction de la cyclooxygénase-2 par la voie activée MEKK1 SEK1/MKK4 p38 protéine kinase activée par les mitogènes - Examen des preuves

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

La publication analysée a étudié si une cascade spécifique de signaux intracellulaires, MEKK1 → SEK1/MKK4 → p38, pouvait augmenter l'expression de la COX-2 (cyclooxygénase-2, enzyme contribuant à la production de prostaglandines) et la synthèse de PGE2 (prostaglandine E2, médiateur lipidique impliqué dans de nombreuses réponses inflammatoires). Les auteurs ont utilisé des cellules génétiquement modifiées pour maintenir actifs certains nœuds de la cascade et ont observé une augmentation de la COX-2 et de la PGE2, réduite par un inhibiteur de p38.Dans « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, l'étude contribue au récit selon lequel les signaux de la famille MAPK peuvent induire la COX-2 et favoriser la production de prostaglandines. Les preuves indépendantes confirment bien l'implication de p38 dans la régulation de la COX-2 et de la PGE2 dans des modèles cellulaires ; dans certains modèles, ERK contribue également au même résultat. Cependant, la dépendance à ERK n'est pas universelle et l'étude originale ne démontre pas directement une chaîne insuline → ERK → COX-2 chez l'homme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24530318

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si l'activation artificielle d'une cascade de protéines de signalisation intracellulaires pouvait induire la production de COX-2 et, par conséquent, augmenter la PGE2. En termes simples, les auteurs ont vérifié si certains interrupteurs moléculaires, activés en amont, étaient capables de rendre la cellule plus apte à produire des prostaglandines.L'hypothèse était que MEKK1, par l'intermédiaire de SEK1/MKK4 et de p38 MAPK (protéine kinase activée par les mitogènes p38, une enzyme qui modifie d'autres protéines par phosphorylation), favorisait l'expression de COX-2. La pertinence par rapport au paragraphe 5.5 du livre découle de ce point : la publication documente un segment de la relation MAPK COX-2 PGE2. Cependant, le segment effectivement étudié concerne surtout MEKK1 et SEK1/MKK4 ; il ne démontre pas directement que l'insuline est le signal initial, ni qu'ERK est la voie responsable de l'effet observé.L'étude peut donc soutenir le concept général selon lequel l'activation de voies MAPK spécifiques peut augmenter la COX-2 et la PGE2 dans un modèle cellulaire. Elle ne peut pas, à elle seule, établir que le même mécanisme opère dans tous les tissus, chez l'être humain, lors d'une exposition chronique à l'insuline ou dans le cadre d'une maladie inflammatoire.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le matériel disponible se limite au seul résumé. L'étude a utilisé un modèle cellulaire avec surexpression de formes modifiées de MEKK1 et SEK1/MKK4. La forme ΔMEKK1 était une variante constitutivement active, c'est-à-dire conçue pour envoyer son signal en continu. Les auteurs ont également comparé une forme active de SEK1, appelée SEK1-ED, à une forme dominante négative, SEK1-AL, conçue pour entraver le signal de SEK1.L'expression de COX-2, la production de PGE2 et la phosphorylation de p38 et JNK/SAPK (c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase, une autre famille de kinases activées par le stress) ont été mesurées. Le SC68376, décrit dans le résumé comme un inhibiteur pharmacologique de p38 MAPK, a également été utilisé. Les activités de SEK1/MKK4, MKK3 et MKK6, des protéines pouvant se trouver en amont de différentes voies MAPK, ont été évaluées.Le nombre d'expériences, le nombre de réplicas biologiques, les critères d'exclusion, la méthode analytique détaillée, les caractéristiques complètes des cellules, les concentrations des réactifs, la durée des expositions et les analyses statistiques ne sont pas indiqués dans le matériel disponible. Les valeurs quantitatives complètes, y compris les valeurs P et les intervalles de variabilité, ne sont pas non plus mentionnés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Le résultat principal a été une augmentation concordante de COX-2 et de PGE2 lors de l'activation artificielle de la cascade étudiée. La surexpression de ΔMEKK1 a augmenté l'expression de COX-2 et la production de PGE2. Cette augmentation a été rapportée comme étant totalement bloquée par le SC68376, l'inhibiteur pharmacologique de p38 MAPK. En langage courant, lorsque le signal p38 était entravé, le modèle expérimental ne présentait plus ni l'augmentation de l'enzyme COX-2 ni celle de la prostaglandine PGE2.L'activation de ΔMEKK1 a augmenté l'activité de SEK1/MKK4, mais pas celle de MKK3 ou de MKK6. Elle a également activé p38 MAPK et JNK/SAPK. La forme constitutivement active de SEK1, SEK1-ED, a augmenté la phosphorylation de p38 et de JNK/SAPK, ainsi que de COX-2 et de PGE2. À l'inverse, la forme dominante négative SEK1-AL a réduit la phosphorylation de p38 et de JNK/SAPK et a diminué l'expression de COX-2.La donnée la plus pertinente pour le livre est donc la direction de l'effet : l'activation de la séquence MEKK1 SEK1/MKK4 p38 s'est accompagnée d'une augmentation de COX-2 et de PGE2 ; l'inhibition pharmacologique de p38 a aboli, dans le modèle cellulaire, l'augmentation induite par ΔMEKK1. Le résumé ne rapporte pas de valeurs absolues, de pourcentages, d'effectifs, de valeurs P ou d'intervalles de confiance ; il n'est donc pas possible de quantifier précisément l'ampleur des effets.

5. INTERPRÉTATION

Sur le plan biologique, la COX-2 permet à la cellule de convertir l'acide arachidonique en prostanoïdes, une famille de médiateurs lipidiques qui comprend la PGE2. L'étude suggère qu'une partie des voies MAPK ne régule pas seulement la libération d'un substrat

lipidique, mais peut également augmenter la quantité de l'enzyme nécessaire pour le transformer en PGE2.La séquence spécifiquement documentée par la publication est MEKK1 SEK1/MKK4 p38 MAPK augmentation de la COX-2 et de la PGE2. La conclusion la plus solide concerne donc un mécanisme cellulaire expérimental. L'utilisation de formes constitutivement actives et dominantes négatives rend le modèle utile pour évaluer la direction causale au sein de celui-ci : l'augmentation du signal a été associée à une augmentation de la COX-2 et de la PGE2, tandis que l'inhibition de SEK1 ou de p38 a réduit cette réponse.Le paragraphe de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi traite cependant de la MAPK-ERK et de la signalisation insulinique. Cette formulation nécessite une précision importante : dans l'étude analysée, l'inhibiteur qui abolissait l'effet était dirigé contre p38, et non contre ERK. JNK/SAPK et p38 étaient activés, tandis qu'ERK n'est pas identifiée dans le résumé comme le nœud nécessaire à l'augmentation de la COX-2 et de la PGE2. Le travail est donc cohérent avec l'idée générale MAPK COX-2 PGE2, mais il soutient directement surtout la branche p38 de la famille MAPK.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation indépendante du segment p38 COX-2 PGE2 provient de cellules HeLa stimulées par l'interleukine-1. Ridley et ses collègues ont observé que l'inhibiteur de p38 SB203580, à des concentrations de 0,1 à 1 micromolaire, réduisait la libération de PGE2 induite par l'interleukine-1 sans réduire la libération d'acide arachidonique. La réduction de PGE2 était associée à une moindre induction de la protéine et de l'ARN messager de COX-2. Les auteurs ont également indiqué que p38 contribuait à stabiliser l'ARN messager de COX-2, c'est-à-dire à prolonger la disponibilité de l'instruction cellulaire nécessaire à la production de l'enzyme [1]. Cette étude confirme de manière mécanistique et indépendante que p38 peut favoriser COX-2 et PGE2, mais elle concerne une lignée cellulaire humaine et un stimulus inflammatoire, et non l'insuline.Une deuxième étude a évalué des cellules cartilagineuses humaines immortalisées exposées à l'interleukine-1b. Dans ce modèle, le signal inflammatoire a rapidement activé ERK1/2, p38 et JNK, suivi d'une augmentation de COX-2 et de PGE2. L'inhibition de p38 par le SB203580 a réduit l'expression de la protéine et de l'ARN messager de COX-2 et a diminué la production de PGE2 ; à 1 micromolaire, l'expression de COX-2 était réduite de 40 %. L'inhibition d'ERK1/2 par le PD98059 a également réduit COX-2 et PGE2 de manière dépendante de la concentration [2]. Ce résultat est particulièrement pertinent pour la formulation du livre car il montre, dans un modèle de cellules humaines, que plusieurs branches MAPK peuvent contribuer à la même réponse inflammatoire. La limite est que le modèle concerne le cartilage et l'interleukine-1b, et non la signalisation insulinique.Dans leur ensemble, ces études indépendantes rendent biologiquement cohérente l'idée que l'activation de certaines MAPK peut augmenter COX-2 et la production de PGE2. La chaîne ne doit cependant pas être simplifiée comme si une seule branche était identique et indispensable dans chaque cellule : p38, ERK et JNK peuvent avoir des rôles différents en fonction du stimulus, de la durée du signal et du type cellulaire.

7. PREUVES DISCORDANTES

Une preuve directement pertinente montre que le rôle d'ERK n'est pas universel. Dans des cellules humaines semblables à des cellules dendritiques folliculaires, Cho et Choe ont étudié l'induction de COX-2 par la PGE2. La stimulation par la PGE2 a rapidement augmenté la phosphorylation de p38, mais pas celle d'ERK. De plus, le silençage de p38 a réduit de manière marquée l'induction de COX-2, tandis que le silençage d'ERK n'a pas réduit de façon significative l'induction de COX-2 provoquée par la PGE2 ou l'interleukine-1b. Les mêmes résultats ont été reproduits avec des inhibiteurs pharmacologiques [3].Cette étude ne contredit pas l'implication générale des MAPK dans la régulation de COX-2. Elle indique plutôt que la voie nécessaire peut varier selon le contexte biologique : dans les cellules étudiées, p38 était décisif tandis qu'ERK ne l'était pas. Par conséquent, l'affirmation selon laquelle l'inhibition de MAPK-ERK abolirait entièrement COX-2 et PGE2 ne peut être généralisée à tous les tissus ou stimuli. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente concernant

l'implication de p38 dans la régulation de COX-2 n'a été identifiée ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des recherches indépendantes et montre le niveau auquel chaque preuve soutient la narration du paragraphe.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire expérimentale	Modèle cellulaire avec des formes actives ou dominantes négatives de MEKK1 et SEK1/MKK4	L'activation de MEKK1 ou SEK1 a augmenté COX-2 et PGE2 ; l'inhibition de p38 a bloqué l'augmentation induite par ΔMEKK1.	preuve biologiquement cohérente	préliminaire
[1]	Cellulaire expérimentale	Cellules HeLa humaines stimulées par l'interleukine-1	L'inhibition de p38 a réduit COX-2, la stabilité de son ARN messager et la libération de PGE2.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire expérimentale	Chondrocytes humains immortalisés T/C28a2 stimulés par l'interleukine-1b	L'inhibition de p38 et ERK1/2 a réduit COX-2 et PGE2 ; p38 a également réduit l'ARN messager de COX-2.	confirmation directe	modérée
[3]	Cellulaire expérimentale	Cellules humaines semblables à des cellules dendritiques folliculaires	p38, mais pas ERK, était nécessaire pour l'induction de COX-2 par PGE2 et l'interleukine-1b.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient clairement un mécanisme cellulaire dans lequel l'activation de la cascade MEKK1 SEK1/MKK4 p38 augmente la COX-2 et la PGE2. Des preuves indépendantes confirment que la p38 peut favoriser la production de COX-2 et de PGE2 et indiquent que l'ERK peut y contribuer dans certains modèles humains. Le récit général selon lequel les voies MAPK régulent la capacité cellulaire à produire des prostaglandines est donc bien étayé sur le plan mécanistique.Il reste nécessaire de distinguer ce résultat de la formulation plus large concernant l'insuline et l'ERK. L'étude originale ne démontre pas directement un effet de l'insuline, n'étudie pas de sujets humains et n'établit pas que l'ERK soit toujours indispensable. La chaîne proposée nécessite donc une validation dans des modèles physiologiques et cliniques appropriés.

Aggiornato al 25/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **A p38 MAP kinase inhibitor regulates stability of interleukin 1 induced cyclooxygenase 2 mRNA**
Ridley et al., 1998
FEBS Letters
DOI: https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)01342-8

[2] **Inhibitors of Mitogen Activated Protein KinasesDownregulate COX 2 Expression in Human Chondrocytes**
Nieminen et al., 2005
Mediators of Inflammation
DOI: https://doi.org/10.1155/MI.2005.249

[3] **Prostaglandin E2 stimulates COX-2 expression via mitogen-activated protein kinase p38 but not ERK in human follicular dendritic cell-like cells**
Cho et al., 2020
BMC Immunology
DOI: https://doi.org/10.1186/s12865-020-00347-y