

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

La protéine kinase MK2, une cible thérapeutique prometteuse dans l'inflammation, le diabète et ses complications cardiaques

RÉSUMÉ : De nombreux mécanismes cellulaires et moléculaires ont été décrits comme acteurs dans la physiopathologie du diabète, lesquels peuvent aussi contribuer au développement de pathologies cardiaques. Parmi celles-ci, la voie de signalisation p38MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) joue un rôle majeur dans la mise en place des perturbations cellulaires à l'origine des complications associées au diabète.

Toutefois, dans cette voie de signalisation, la protéine kinase MK2 émerge comme une cible thérapeutique de choix. Cette voie a en premier lieu été proposée comme cible thérapeutique potentielle dans des pathologies inflammatoires. Par la suite, à la lumière de son rôle dans l'inflammation mais aussi dans le métabolisme lipidique et l'homéostasie calcique, l'inhibition de MK2 devient également attrayante dans un contexte de diabète.

Il s'agit donc ici de faire un état des lieux de nos connaissances actuelles sur le rôle de MK2 et son intérêt thérapeutique dans l'inflammation ainsi que le diabète, avec une emphase sur une de ses conséquences pathophysiologiques importantes : la cardiomyopathie diabétique.



M. RUIZ, C. DES ROSIERS

Laboratoire de métabolisme et de métabolomique,
Centre de recherche de l'Institut de cardiologie
de Montréal et Département de nutrition de
l'Université de MONTRÉAL (Canada).

Le diabète et ses complications, un fléau foudroyant

Le diabète est un acteur majeur de mortalité à travers le monde et constitue une problématique phare de santé publique malgré les efforts de prévention et de traitement. En France, 8 % de la population est concerné par cette pandémie et, selon la Fédération internationale du diabète (www.idf.org), d'ici 2040, 1 adulte sur 10 sera atteint de diabète. Cette augmentation de la prévalence du diabète est parallèle à une recrudescence des facteurs de risque tels que l'obésité, le manque d'activité physique ou encore un régime alimentaire inadapté et hypercalorique mais également en raison d'une

espérance de vie plus élevée. Ces chiffres alarmants s'accompagnent d'un fardeau économique écrasant estimé à plus de 590 milliards d'euros dans le monde, dont environ 19 milliards en France, en termes de dépenses relatives à la prise en charge, l'hospitalisation et le traitement des patients diabétiques (www.who.int/fr, www.idf.org). Parvenir à endiguer ce fléau reste donc un enjeu mondial prioritaire pour lequel la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques est cruciale.

1. Le diabète, sa pathophysiologie et ses complications

La résistance à l'insuline et l'hyperglycémie sanguine sont sans contredit deux événements majeurs contribuant à la

physiopathologie du diabète et à ses multiples complications. Ces changements métaboliques sont la principale cible des thérapies actuelles, lesquelles toutefois ne parviennent pas à contrôler complètement la maladie. De fait, ces changements métaboliques s'accompagnent également de perturbations importantes au niveau de l'homéostasie lipidique impliquant entre autres le tissu adipeux et des mécanismes inflammatoires.

De plus, parmi les complications reliées au diabète, l'atteinte cardiaque – qui est indépendante d'une maladie coronarienne ou d'une hypertension artérielle – est nommée cardiomyopathie diabétique (CMD). Celle-ci se caractérise par un remodelage structural et une hypertrophie cardiaque du ventricule gauche ainsi que par des altérations fonctionnelles diastolique et systolique, la dysfonction diastolique étant un signe précoce de la CMD. Toutefois, le diabète, au même titre que l'obésité, favorise la rigidification artérielle et accélère le développement de l'athérosclérose et de l'hypertension artérielle, autant de facteurs prédisposant au développement de pathologies cardiaques coronariennes [1]. En conséquence, les patients diabétiques ont un risque 2 à 4 fois plus élevé de subir un infarctus du myocarde et ~ 80 % périront d'une complication cardiovasculaire.

Ainsi, renforcer la recherche sur la physiopathologie du diabète est un enjeu majeur pour limiter les complications cardiovasculaires et la mortalité des patients diabétiques.

2. La cardiomyopathie diabétique, une pathologie multifactorielle

Au niveau cellulaire, de nombreux processus ont été décrits comme participant au développement des atteintes cardiaques chez les patients diabétiques [2]. Parmi les événements les plus décrits, mentionnons :

- une augmentation de la mortalité cellulaire, du stress du réticulum endoplasmique et du stress oxydant ;

- des perturbations du métabolisme du calcium ;
- la mise en place d'une fibrose interstitielle ;
- l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires ;
- une dysfonction mitochondriale.

Cette dernière dysfonction s'accompagne également d'un remodelage majeur en termes d'utilisation de substrats énergétiques avec une nette augmentation de la contribution des lipides, comparativement au glucose [2]. Cela favorise l'accumulation de diverses espèces lipidiques qui participent en retour aux perturbations décrites ci-dessus [3]. **Un effort de recherche important a donc été alloué ces dernières décennies pour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques afin de pallier ces perturbations cellulaires.**

Signalisation des MAPK : de p38 à MK2, une nouvelle orientation de recherche

1. p38MAPK, une cible thérapeutique potentielle

La voie de signalisation des MAPK (*Mitogen-activated protein kinases*), en particulier la protéine p38MAPK (p38) a suscité un intérêt considérable dans de nombreuses pathologies. P38 régit un grand nombre de fonctions indispensables au maintien de l'homéostasie cellulaire, ce qui inclut entre autres la viabilité cellulaire, le métabolisme énergétique et l'inflammation [4]. Quatre isoformes de p38 sont décrits – α , β , δ et γ – et, malgré leur homologie structurale, ils se distinguent par leur distribution tissulaire, leur niveau d'expression, leur fonction biologique ainsi que par la spécificité des stimuli et des cibles en aval de p38 [4]. Le rôle de p38 en physiopathologie a largement été documenté, notamment dans les maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires de l'intestin [5] ou encore les maladies

métaboliques liées à l'obésité et au diabète incluant la CMD [6]. Ces études ont naturellement mené à proposer p38 comme une cible thérapeutique de choix et de nombreux inhibiteurs pharmacologiques ont été développés.

2. Inhibition de p38 et toxicité, le paradoxe de l'inflammation

La pertinence thérapeutique d'une inhibition de p38 a été démontrée dans de nombreuses études précliniques, particulièrement au travers de ses effets anti-inflammatoires, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, les maladies pulmonaires obstructives chroniques ainsi que l'athérosclérose et l'hypertension artérielle [7]. Malheureusement, le développement de ces inhibiteurs en clinique a été décevant, aucun n'ayant conduit au développement d'un médicament en raison de la toxicité associée à l'inhibition de p38, notamment au niveau hépatique [5]. La raison la plus évidente quant à ces effets délétères repose sur la faible spécificité de ces inhibiteurs face aux multiples isoformes de p38 qui diffèrent en termes de mécanismes d'activation, et ce de manière tissu-dépendante, mais également conséquemment à une perte d'efficacité de l'inhibition de p38 [5, 8].

Plus récemment, il a également été démontré que la toxicité liée à l'inhibition de p38, particulièrement au niveau hépatique, était la résultante d'une activation de voies collatérales pro-inflammatoires (**fig. 1A**). En effet, l'inhibition de p38 entraîne également la perte d'une boucle de rétrocontrôle négatif sur une protéine en amont, TAK1 (*Transforming growth factor beta-activated kinase 1*) [9, 10]. Celle-ci activée entraîne l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires collatérales impliquant les protéines JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), ERK (*Extracellular signal-regulated kinase*) et NF κ B (*Nuclear factor-kappa B*) [11, 12], ce qui en retour est délétère pour la

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

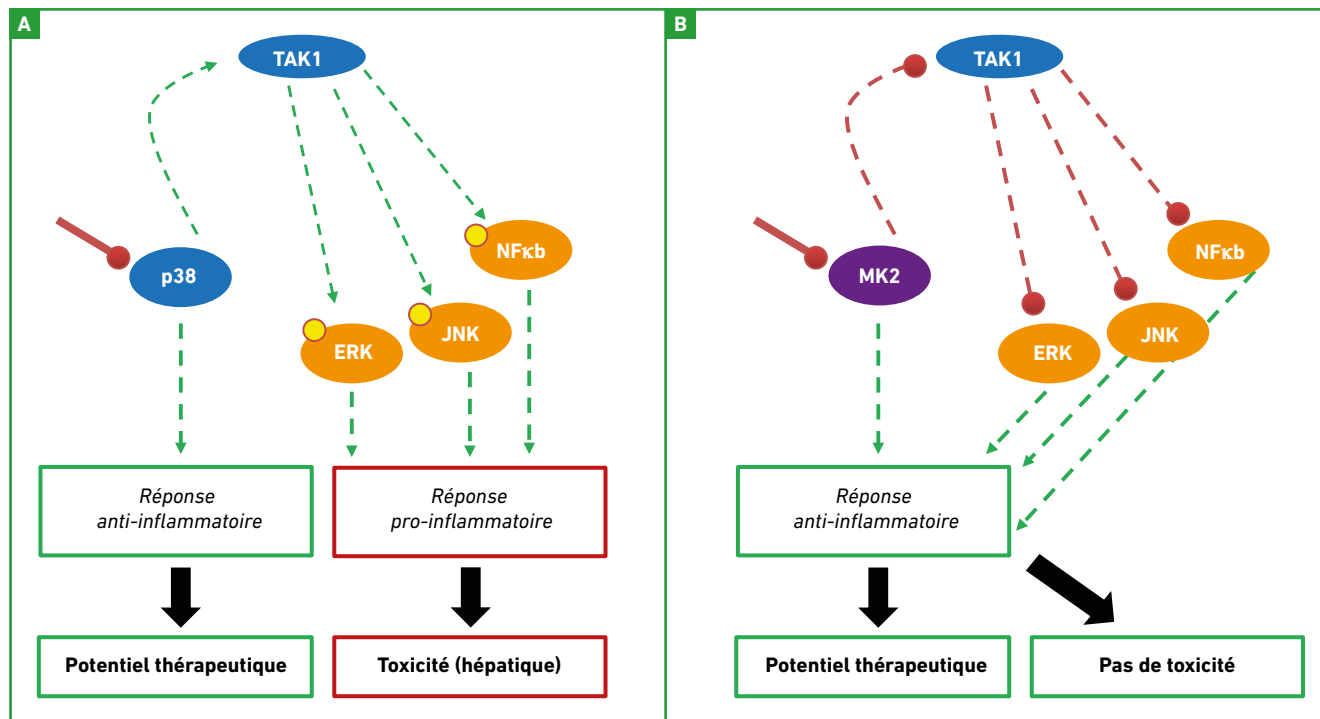


Fig. 1 : L'inhibition de MK2 (B), au contraire de p38 (A), ne conduit pas à l'activation de voies pro-inflammatoires collatérales, potentiellement toxiques. Les **lignes rouges avec un point** illustrent une inhibition tandis que les **lignes vertes** sont associées à une activation. Les **ronds jaunes** illustrent une activation par phosphorylation. Les **pointillés** indiquent une simplification du mécanisme, d'autres intermédiaires moléculaires étant impliqués. ERK : Extracellular signal-regulated kinase; JNK : c-Jun N-terminal kinase; NFκB : Nuclear factor kappa B; TAK1 : Transforming growth factor β-activated kinase 1.

fonction hépatique et pourrait conduire ultimement au développement d'une insuffisance hépatique [13].

Ainsi, les efforts de recherche ces dernières années sur la signalisation p38 ont eu pour objectif d'améliorer l'efficacité de traitement et de réduire la toxicité systémique et périphérique en favorisant la spécificité d'une inhibition directe de p38 ou en identifiant une autre cible thérapeutique.

3. MK2, une alternative de choix pour pallier ce paradoxe

Un intérêt croissant s'est alors porté sur la protéine kinase MK2 (*Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2*), cible de p38, d'une part pour s'affranchir de la multitude de cibles dépendantes de p38 (> 60) [14] et, d'autre part, pour le rôle déterminant de MK2 au niveau inflammatoire [15].

En outre, le paradoxe observé pour l'inhibition de p38, à savoir l'activation de voies collatérales pro-inflammatoires, n'est pas observé *in vitro* lors de l'inhibition de MK2 (**fig. 1B**). En effet, au contraire de l'inhibition de p38, l'inhibition de MK2 ne conduit pas à l'activation paradoxale des voies de signalisation pro-inflammatoires induites par JNK et ERK dans des fibroblastes issus de patients atteints d'arthrite rhumatoïde [16] ou dans des cellules hépatiques [17]. Il est par ailleurs intéressant d'observer que l'inhibition de MK2 dans des cellules hépatiques n'est pas associée à une élévation des niveaux d'enzymes hépatiques, couramment associée positivement à une hépatotoxicité [17].

L'inhibition de MK2 représente donc une alternative thérapeutique de choix, particulièrement dans les pathologies à composante inflammatoire [18].

4. MK2 et inflammation : mécanismes d'action (fig. 2)

Le rôle de MK2 dans la réponse inflammatoire a été illustré dans des modèles murins, ou cellulaires, déficients en MK2 (MK2^{-/-}). Son rôle majeur dans l'inflammation tel que récemment documenté [15] est en particulier associé à la stabilisation des ARNm codant pour des cytokines pro-inflammatoires (**fig. 2A**) [19]. Cela passe par 2 mécanismes principaux :

- l'activation de facteurs stabilisants de l'ARN (HuR : *Human antigen R*; hnRNP A0 : *Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A0*);
- l'inhibition d'une protéine déstabilisatrice (tristétraprolin [TTP]).

TTP possède la particularité de reconnaître des ARNm particuliers, riches en séquence de motifs répétés AU au niveau 3'-UTR (*Untranslated region*), caractéris-

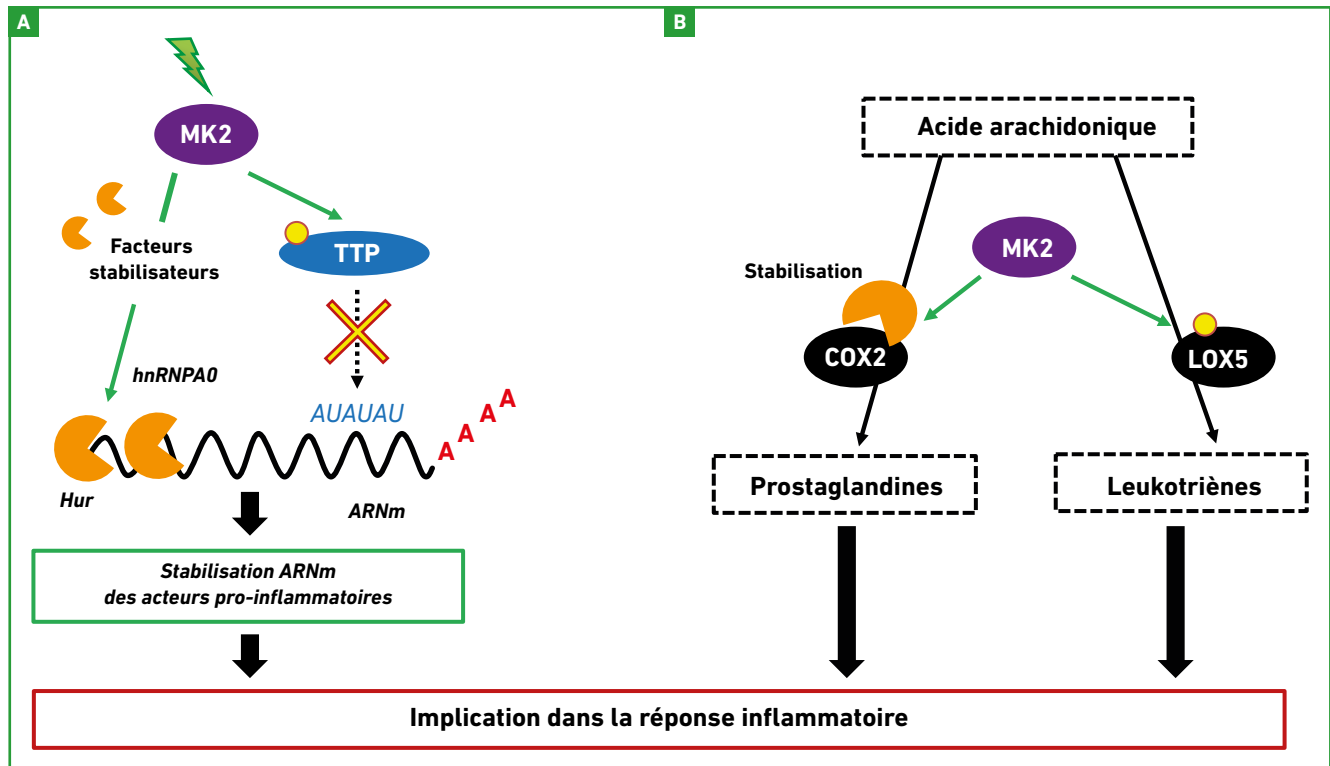


Fig. 2 : Principaux mécanismes d'action liant MK2 à la réponse inflammatoire via **(A)** la stabilisation des ARNm ou **(B)** le métabolisme de l'acide arachidonique. Les **lignes vertes** sont associées à une activation. La **croix** indique l'absence de recrutement de TTP sur les séquences riches en AU de l'ARNm. Les **ronds jaunes** illustrent une activation de la protéine par phosphorylation. A: queue polyA; COX-2: cyclooxygénase-2; LOX5: lipooxygénase5; HnRNP A0: Heterogeneous nuclear ribonucleo-protein A0; HuR: Human antigen R.

tique retrouvée dans les ARNm codant pour les cytokines, ce qui favorise leur dégradation. Lorsque MK2 active TTP, TTP est séquestrée et ainsi les ARNm ne sont pas dégradés [20]. MK2 joue également un rôle clé dans la production de médiateurs lipidiques inflammatoires au travers de la modulation du métabolisme de l'acide arachidonique. Tout d'abord, MK2 est un régulateur post-traductionnel de la 5-lipoxygénase, LOX5 [21], ce qui stimule la synthèse des leucotriènes inflammatoires [22]. Par ailleurs, bien que les mécanismes impliqués soient encore incompris, MK2 est également impliqué dans la stabilisation de l'expression protéique de la cyclooxygénase-2 (COX-2) [23], régulant ainsi la production de diverses prostaglandines pro-inflammatoires [22]. MK2 apparaît comme une cible intéressante dans un contexte pathologique avec une composante inflammatoire.

Potentiel thérapeutique de MK2 dans le diabète et la CMD

1. Activation de MK2 dans le diabète et la CMD

L'activation aberrante de la signalisation p38 dans un contexte de diabète et de CMD a été démontrée dans de nombreuses études, tel que récemment reporté dans une revue de Wang *et al.* [6], mais peu d'études se sont concentrées directement sur MK2. Son activation p38-dépendante dans le cœur a toutefois été démontrée dans un modèle murin de diabète induit chimiquement par une toxine, la streptozotocine (STZ) [24-26] et l'inhibition de p38 renverse l'activation de MK2, ce qui conduit notamment à une réduction de l'inflammation et à une préservation de la fonction cardiaque [24, 25]. Dans le même ordre d'idées, les voies p38 et MK2 sont activées dans le

foie de souris obèses développant une résistance à l'insuline et l'inactivation de p38 α spécifiquement dans le foie améliore la sensibilité à l'insuline [27]. Cibler MK2 dans le diabète apparaît donc comme une stratégie pertinente tel que récemment rapporté par notre groupe [10] et illustré dans les grandes lignes ci-après.

2. Bénéfices d'une inactivation/inhibition de MK2 dans le diabète et la CDM

● Homéostasie du glucose et sensibilité à l'insuline

Le rôle direct de MK2 dans la physiopathologie du diabète a été rapporté pour la première fois dans le foie grâce à divers modèles expérimentaux murins de diabète, soit d'origine génétique (les souris ob/ob), soit chimiquement en réponse à

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

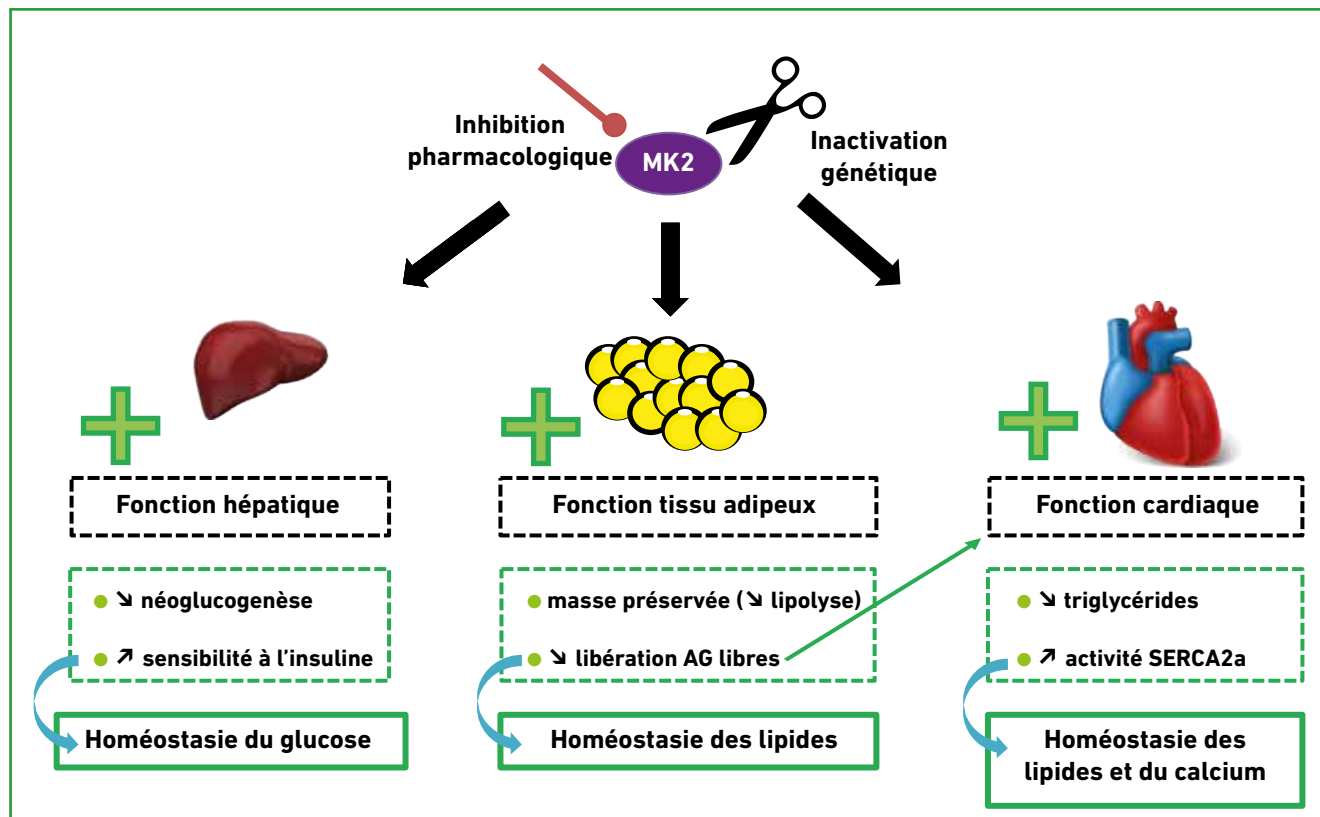


Fig. 3 : Bénéfices proposés d'une inhibition et/ou inactivation de MK2 dans un contexte de diabète. Les signes + verts indiquent un effet positif. La flèche verte entre la fonction du tissu adipeux et la fonction cardiaque illustre un impact de la fonction du tissu adipeux sur la fonction cardiaque au travers de la diminution des acides gras (AG) libres. La ligne rouge avec un point illustre une inhibition et le ciseau image l'inactivation génétique.

la STZ ou encore suite à une diète riche en gras. L'inhibition pharmacologique et/ou une déficience en MK2 (approches génétiques) dans ces modèles conduit à une nette amélioration de la sensibilité à l'insuline globale et hépatique ainsi qu'à une atténuation de la glycémie sanguine, notamment par le biais d'une diminution de la néoglucogenèse hépatique [26-28]. Ces données mettent l'accent sur un important rôle hépatique de MK2 dans la régulation de la production de glucose et la modulation de la sensibilité à l'insuline, l'inhibition de MK2 permettant l'amélioration de ces 2 paramètres (**fig. 3**).

● Métabolisme des lipides systémique et cardiaque

Outre une hyperglycémie caractéristique, le diabète se démarque également par de multiples altérations du métabo-

lisme des lipides au niveau systémique puis périphérique, chez l'humain mais également dans les modèles expérimentaux de diabète [29]. La séquence d'événements la plus probable dans la mise en place de ces perturbations est :

- une altération de la fonction du tissu adipeux et une augmentation de lipolyse ;
 - une accumulation en acides gras (AG) libres dans le sang ;
 - un dépôt ectopique de ces AG, sous forme de triglycérides notamment, dans les tissus périphériques incluant le cœur.
- Il est intéressant de noter que, dans les souris diabétiques STZ, l'absence de MK2 est associée à une normalisation de la masse du tissu adipeux, ce qui se traduit par une diminution des niveaux circulants en AG (**fig. 3**). En outre, ces améliorations systémiques s'accompagnent d'une diminution des niveaux

intracardiaques en triglycérides (**fig. 3**), ce qui illustre une baisse des dépôts ectopiques en AG [26]. On comprend dès lors que l'inhibition de MK2 est attrayante pour améliorer les perturbations lipidiques systémiques et cardiaques.

● Fonction diastolique cardiaque

La dysfonction diastolique est une caractéristique précoce dans la CMD et précède la dysfonction systolique. Au niveau cellulaire, l'homéostasie calcique joue un rôle prépondérant dans le contrôle de la fonction contractile du myocarde et la protéine SERCA2a (*Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase 2a*) est importante dans ces processus. En outre, l'activité de SERCA2a est régulée par le phospholamban (PLN), sa phosphorylation étant en faveur d'une activation de SERCA2a et inversement. Une

diminution de l'activité de SERCA2a se traduit au niveau cellulaire par une baisse de la recapture de calcium dans le réticulum sarcoplasmique et cela est associé au niveau fonctionnel par une altération de la fonction diastolique. MK2 a été récemment caractérisé, *in vitro*, comme un régulateur de SERCA2a au niveau transcriptionnel et l'absence de MK2 – et de son homologue MK3 – chez la souris entraîne une hausse de l'activité de SERCA2a [30]. Dans les souris diabétiques STZ, l'absence de MK2 préserve la fonction diastolique cardiaque et cela est associé à une augmentation de la phosphorylation de PLN ainsi que de l'expression de SERCA2a [26]. L'inhibition de MK2 dans le diabète présente donc un attrait non négligeable pour préserver la fonction diastolique cardiaque *via* la modulation de l'activité de SERCA2a (**fig. 3**).

■ Conclusion

Sur la base d'études précliniques chez la souris, MK2 apparaît comme une cible thérapeutique particulièrement attrayante dans un contexte de diabète et de CMD, ce qui reste toutefois à valider chez l'humain. Son intérêt provient de diverses études montrant que son inhibition/et ou inactivation cible favorablement les paramètres clés impliqués dans cette physiopathologie. Cela inclut :
– dans le foie : une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une baisse de la production de glucose ;
– au niveau systémique : une diminution des niveaux d'acides gras circulants conséquemment à une amélioration de la fonction du tissu adipeux blanc ;
– au niveau cardiaque : une normalisation des perturbations lipidiques et de la fonction diastolique.

En revanche, malgré le rôle majeur de MK2 dans l'inflammation, la question d'un bénéfice de l'inhibition de MK2 dans la physiopathologie du diabète au travers de ses effets anti-inflammatoires reste hypothétique. Il semble toutefois

raisonnable de proposer un rôle important de MK2 au niveau de la fonction du tissu adipeux blanc puisque l'inactivation de MK2 normalise sa masse (moins d'hydrolyse des triglycérides) ainsi que les niveaux d'acides gras circulants.

Bien que cela doive être approfondi, le chaînon manquant à l'explication moléculaire liant MK2 au métabolisme lipidique du tissu adipeux pourrait être l'inflammation. D'une part, le rôle majeur de MK2 dans l'inflammation est indiscutable. D'autre part, le lien entre inflammation et métabolisme des lipides dans la physiopathologie du diabète n'est plus à démontrer, notamment au travers d'un impact de l'inflammation sur la fonction du tissu adipeux blanc qui promeut l'hydrolyse des triglycérides et ainsi le relargage des acides gras libres dans la circulation et les dépôts ectopiques au niveau périphérique [31]. Ce phénomène est d'autant plus important à considérer que l'obésité, facteur de risque majeur au développement du diabète de type 2, est caractérisée par un état inflammatoire chronique [32]. Quoiqu'il en soit, indépendamment des mécanismes moléculaires qui doivent être caractérisés plus en détail, le développement d'inhibiteurs de MK2 est à considérer comme une stratégie pertinente et de valeur pour corriger les diverses perturbations associées à la physiopathologie du diabète, tout en minimisant les effets secondaires précédemment rapportés lors d'une inhibition de p38.

BIBLIOGRAPHIE

1. LOW WANG CC, HESS CN, HIATT WR *et al*. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*, 2016;133:2459-2502.
2. BUGGER H, ABEL ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*, 2014;57:660-671.
3. USSHER JR. The role of cardiac lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014;12:345-358.
4. CUADRADO A, NEBREDAR AR. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling. *Biochem J*, 2010;429:403-417.
5. COULTHARD LR, WHITE DE, JONES DL *et al*. p38(MAPK): stress responses from molecular mechanisms to therapeutics. *Trends Mol Med*, 2009;15:369-379.
6. WANG S, DING L, JI H *et al*. The Role of p38 MAPK in the Development of Diabetic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*, 2016;17. pii: E1037. doi: 10.3390/ijms17071037.
7. FISK M, GAJENDRAGADKAR PR, MAKI-PETAJA KM *et al*. Therapeutic potential of p38 MAP kinase inhibition in the management of cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014;14:155-165.
8. MARBER MS, ROSE B, WANG Y. The p38 mitogen-activated protein kinase pathway--a potential target for intervention in infarction, hypertrophy, and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 2011;51:485-490.
9. ARTHUR JS, LEY SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2013;13:679-692.
10. RUIZ M, CODERRE L, ALLEN BG *et al*. Protecting the heart through MK2 modulation, toward a role in diabetic cardiomyopathy and lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta*, 2017. pii: S0925-4439(17)30241-7. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.07.015. [Epub ahead of print]
11. HENKLOVA P, VRZAL R, PAPOUSKOVA B *et al*. SB203580, a pharmacological inhibitor of p38 MAP kinase transduction pathway activates ERK and JNK MAP kinases in primary cultures of human hepatocytes. *Eur J Pharmacol*, 2008;593:16-23.
12. MUNIYAPPA H, DAS KC. Activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) by widely used specific p38 MAPK inhibitors SB202190 and SB203580: a MLK-3-MKK7-dependent mechanism. *Cell Signal*, 2008;20:675-683.
13. HEINRICHS-DORFF J, LUEDDE T, PERDIGUERO E *et al*. p38 alpha MAPK inhibits JNK activation and collaborates with IkappaB kinase 2 to prevent endotoxin-induced liver failure. *EMBO Rep*, 2008;9:1048-1054.
14. TREMPOL N, DAVE-COLL N, NEBREDAR AR. SnapShot: p38 MAPK substrates. *Cell*, 2013;152:924.
15. MOENS U, KOSTENKO S, SVEINBJORNSSON B. The Role of Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinases

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

- (MAPKAPKs) in Inflammation. *Genes* (Basel), 2013;4:101-133.
16. DULOS J, WIJNANDS FP, VAN DEN HURK-VAN ALEBEEK JA *et al.* p38 inhibition and not MK2 inhibition enhances the secretion of chemokines from TNF-alpha activated rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Clin Exp Rheumatol*, 2013;31:515-525.
 17. SINGH RK, DIWAN M, DASTIDAR SG *et al.* Differential effect of p38 and MK2 kinase inhibitors on the inflammatory and toxicity biomarkers *in vitro*. *Hum Exp Toxicol*, 2017;960327117715901.
 18. DURAISAMY S, BAJPAI M, BUGHANI U *et al.* MK2: a novel molecular target for anti-inflammatory therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2008;12:921-936.
 19. NEININGER A, KONTOYIANNIS D, KOTLYAROV A *et al.* MK2 targets AU-rich elements and regulates biosynthesis of tumor necrosis factor and interleukin-6 independently at different post-transcriptional levels. *J Biol Chem*, 2002;277:3065-3068.
 20. O'NEIL JD, AMMIT AJ, CLARK AR. MAPK p38 regulates inflammatory gene expression *via* tristetraproline: Doing good by stealth. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018;94:6-9.
 21. WERZ O, SZELLAS D, STEINHILBER D *et al.* Arachidonic acid promotes phosphorylation of 5-lipoxygenase at Ser-271 by MAPK-activated protein kinase 2 (MK2). *J Biol Chem*, 2002;277:14793-14800.
 22. SHIMIZU T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2009;49:123-150.
 23. STREICHER JM, REN S, HERSCHMAN H *et al.* MAPK-activated protein kinase-2 in cardiac hypertrophy and cyclooxygenase-2 regulation in heart. *Circ Res*, 2010;106:1434-1443.
 24. WESTERMANN D, RUTSCHOW S, VAN LS *et al.* Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase attenuates left ventricular dysfunction by mediating pro-inflammatory cardiac cytokine levels in a mouse model of diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2006;49:2507-2513.
 25. THANDAVARAYAN RA, GIRIDHARAN VV, SARI FR *et al.* Depletion of 14-3-3 protein exacerbates cardiac oxidative stress, inflammation and remodeling process *via* modulation of MAPK/NF-kB signaling pathways after streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Cell Physiol Biochem*, 2011;28:911-922.
 26. RUIZ M, CODERRE L, LACHANCE D *et al.* MK2 Deletion in Mice Prevents Diabetes-Induced Perturbations in Lipid Metabolism and Cardiac Dysfunction. *Diabetes*, 2016;65:381-392.
 27. OZCAN L, CRISTINA DE SOUZA J, HARARI AA *et al.* Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in obesity mediates suppression of hepatic insulin signaling. *Cell Metab*, 2013;18:803-815.
 28. OZCAN L, XU X, DENG SX *et al.* Treatment of Obese Insulin-Resistant Mice with an Allosteric MAPKAPK2/3 Inhibitor Lowers Blood Glucose and Improves Insulin Sensitivity. *Diabetes*, 2015;64:3396-3405.
 29. BAYEVA M, SAWICKI KT, ARDEHALI H. Taking diabetes to heart--deregulation of myocardial lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*, 2013;2:e000433.
 30. SCHARF M, NEEF S, FREUND *et al.* Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinases 2 and 3 regulate SERCA2a expression and fiber type composition to modulate skeletal muscle and cardiomyocyte function. *Mol Cell Biol*, 2013;33:2586-2602.
 31. GLASS CK, OLEFSKY JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab*, 2012;15:635-645.
 32. JOHNSON AR, MILNER JJ, MAKOWSKI L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev*, 2012;249:218-238.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.