

Implication des MAP kinases dans l'inflammation et l'insulino-résistance associées à l'obésité

Franck Ceppo¹, Jennifer Jager^{1,2}, Flavien Berthou¹, Sophie Giorgetti-Peraldi¹, Mireille Cormont¹, Frédéric Bost¹ et Jean-François Tanti¹

¹ INSERM U1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M), Route de Saint-Antoine de Ginestière, 06204 Nice Cedex 3, France

² Adresse actuelle : Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Department of Medicine, Department of Genetics, and The Institute for Diabetes, Obesity, and Metabolism, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, PA 19104, Philadelphia, USA

Auteur correspondant : Jean-François Tanti, tanti@unice.fr

Reçu le 3 mars 2014

Résumé – La résistance à l'action de l'insuline ou insulino-résistance est souvent associée à l'obésité et c'est un facteur de risque important pour le développement du diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et hépatiques ; elle pourrait également favoriser l'apparition et/ou l'agressivité de certains cancers. L'insulino-résistance est due à des altérations de la signalisation de l'insuline dans ses tissus cibles. Au cours de ces dernières années, l'inflammation chronique de bas grade associée à l'obésité est apparue comme acteur important dans le développement de l'insulino-résistance. En effet, les cytokines inflammatoires activent différentes voies de signalisation qui interfèrent avec la signalisation insulinique. Parmi les différentes voies de signalisation activées par les cytokines inflammatoires, cette revue détaillera plus particulièrement l'implication des voies de signalisation des MAP (*Mitogen Activated Protein kinases*) JNK (*c-Jun N-terminal kinases*) et ERK1/2 (*Extracellular signal-regulated kinases*) dans le développement des altérations de la signalisation insulinique et discutera la possibilité de cibler ces protéines pour réduire l'insulino-résistance.

Mots clés : Cytokines / MAP kinases / inflammation / insulino-résistance / signalisation de l'insuline

Abstract – Implication of MAP kinases in obesity-induced inflammation and insulin resistance.

Insulin resistance is often associated with obesity and is a major risk factor for development of type 2 diabetes as well as cardiovascular and hepatic diseases. Insulin resistance may also increase the incidence or the aggressiveness of some cancers. Insulin resistance occurs owing to defects in insulin signaling in target tissues of this hormone. During the last ten years, it became evident that the chronic low-grade inflammatory state that develops during obesity plays an important role in insulin resistance development. Indeed, inflammatory cytokines activate several signaling pathways that impinge on the insulin signaling pathway. Among them, this review will focus on the implication of the MAP kinases JNK and ERK1/2 signaling in the development of insulin signaling alterations and will discuss the possibility to target these pathways in order to fight insulin resistance.

Key words: Cytokines / MAP kinases / inflammation / insulin resistance / insulin signaling

Abréviations

Akt (PKB)	<i>Thymoma viral proto-oncogene (Protein Kinase B)</i>
AS 160	<i>AKT substrate de 160 kD</i>
ERK	<i>Extracellular signal-Regulated Kinase</i>
IKK	<i>I Kappa B Kinase</i>
IRS	<i>Insulin Receptor Substrate</i>
JNK	<i>c-Jun amino-terminal Kinase</i>
KRLB	<i>Kinase Regulatory Loop Binding</i>
LPS	<i>LipoPolySaccharides</i>
MAP2K ou MEK	<i>MAP kinase-kinase</i>
MAP3K	<i>MAP kinase-kinase-kinase</i>
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
PDK-1	<i>Phosphoinositide-dependent kinase-1</i>
PH	<i>Pleckstrin Homology</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PIP2	<i>Phosphatidylinositol 4.5 phosphate</i>
PIP3	<i>Phosphatidylinositol 3.4.5 phosphate</i>
PTB	<i>PhosphoTyrosine Binding</i>
SH2	<i>Src Homology domain 2</i>
SOCS	<i>Suppressor Of Cytokine Signalling</i>
Sos	<i>Son of Sevenless</i>
Tpl2	<i>Tumor progression locus 2</i>

Introduction

L'augmentation constante du nombre de personnes en surpoids ou obèses à travers le monde constitue un problème majeur de santé. Le surpoids et l'obésité favorisent l'apparition de nombreuses pathologies accroissant la mortalité et la morbidité. Une des complications métaboliques majeures de l'obésité est la résistance à l'insuline ou insulino-résistance qui se définit par une diminution de la capacité des tissus cibles à répondre physiologiquement à l'insuline, et notamment les muscles squelettiques, le tissu adipeux, le foie et le cerveau. L'insulino-résistance se caractérise principalement par une diminution de la captation de glucose par les muscles squelettiques et le tissu adipeux, par une augmentation de la production hépatique de glucose, par une diminution de l'action anti-lipolytique de l'insuline dans le tissu adipeux et par des perturbations de la lipogenèse dans le foie et le tissu adipeux (Biddinger & Kahn, 2006). Les perturbations du métabolisme gluco-lipidique générées par l'insulino-résistance augmentent le risque de développement du

diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et hépatiques. L'insulino-résistance pourrait également favoriser l'apparition et/ou l'agressivité de certains cancers (Gallagher & LeRoith, 2010; Rask-Madsen & Kahn, 2012). La compréhension des mécanismes susceptibles d'entraîner cet état de résistance à l'insuline est donc un enjeu essentiel.

Une inflammation chronique de bas grade a été mise en évidence chez les patients obèses, qui est caractérisée par une élévation des niveaux plasmatiques de nombreux médiateurs de l'inflammation. À l'inverse, la perte de poids est associée à une diminution et une normalisation des niveaux plasmatiques de ces médiateurs inflammatoires (Forsythe *et al.*, 2008). Cette inflammation de bas grade touche différents tissus impliqués dans le contrôle de l'homéostasie métabolique tels que le foie, le tissu adipeux, le pancréas endocrine, l'hypothalamus, l'intestin et à un degré moindre les muscles. Elle a été nommée « inflammation métabolique » ou « méta-inflammation » et il apparaît de plus en plus évident que cette méta-inflammation est impliquée dans le développement de l'insulino-résistance (Gregor & Hotamisligil, 2011; Dali-Youcef *et al.*, 2013). Les causes de cette inflammation ne sont pas encore complètement élucidées mais plusieurs acteurs pourraient agir de concert. Les modifications quantitatives et qualitatives de nutriments chez l'obèse sont sans aucun doute un facteur important dans son déclenchement. Ainsi, un excès d'acides gras, en particulier d'acides gras saturés mais également de sucres, va déclencher ces processus inflammatoires probablement *via* l'activation de systèmes de reconnaissance de signaux de danger (Gregor & Hotamisligil, 2011). Des modifications du microbiote intestinal en réponse à ces changements de nutriments entraînent une augmentation modérée des taux circulants de lipopolysaccharides (LPS) ou de peptidoglycans bactériens, créant ainsi une endotoxémie métabolique qui participe également au développement de cette inflammation (Burcelin, 2012; Nicholson *et al.*, 2012). L'hypoxie qui se développe dans le tissu adipeux d'obèse pourrait également contribuer à l'inflammation de ce tissu (Wood *et al.*, 2009) mais également perturber la signalisation insulinique adipocytaire, comme le montre nos travaux (Regazzetti *et al.*, 2009).

Cette inflammation chronique implique à la fois les cellules métaboliques comme les adipocytes ou les hépatocytes mais également les cellules immunitaires qui infiltreront les différents tissus. L'obésité s'accompagne en effet d'un remodelage de la population de cellules immunitaires dans différents tissus. Les modifications des populations de cellules immunitaires ont été particulièrement bien caractérisées dans le tissu adipeux. Les études sur différents modèles de souris obèses ont démontré que l'obésité

s'accompagne dans le tissu adipeux d'une augmentation d'un développement des cellules de l'immunité innée ou adaptative ayant un profil pro-inflammatoire (Lolmède *et al.*, 2011; Bertola *et al.*, 2012; Sun *et al.*, 2012). Chez l'homme obèse, on observe également une augmentation du nombre des macrophages et de lymphocytes T qui contribue à l'inflammation du tissu adipeux (Lolmède *et al.*, 2011). Ces cellules immunitaires activées produisent différentes cytokines et chemokines qui, de manière paracrine ou endocrine, vont perturber la signalisation et les effets métaboliques de l'insuline. Les cytokines et les LPS, en se liant sur leur récepteur présent sur les adipocytes, les hépatocytes ou les cellules musculaires, activent différentes voies de signalisation incluant la voie IKK/NF κ B, les SOCS (*Suppressor of Cytokine Signalling*) et la voie des MAP (*Mitogen-Activated Protein*) kinases (ERK1/2, JNK, p38) qui vont interférer avec la signalisation de l'insuline.

Dans cette revue, après une brève description de la signalisation de l'insuline, nous détaillerons plus particulièrement l'implication des MAP kinases JNK (*c-Jun amino-terminal Kinase*) et ERK1/2 (*Extracellular signal-Regulated Kinases*) dans le développement de l'insulino-résistance et discuterons de la possibilité de cibler ces protéines pour la réduire. L'implication des SOCS et de la voie IKK/NF κ B dans l'insulino-résistance ne sera pas abordée mais le lecteur pourra se référer à des revues récentes (Shoelson *et al.*, 2003; Lebrun & Van Obberghen, 2008; Donath & Shoelson, 2011; Tanti *et al.*, 2013).

Les effets métaboliques et la signalisation de l'insuline

L'insuline, sécrétée par les cellules β -pancréatiques en réponse à une élévation de la glycémie, est une hormone anabolique qui favorise le transport du glucose dans les muscles et les adipocytes ainsi que la synthèse de glycogène dans le foie et les muscles et qui inhibe la production hépatique de glucose. L'insuline participe également à la régulation du métabolisme des lipides en facilitant le transport des acides gras alimentaires et leur stockage sous forme de triglycérides dans les adipocytes, en stimulant la lipogenèse *de novo* dans le tissu adipeux et le foie, en inhibant la lipolyse adipocytaire et la synthèse hépatique des VLDL. L'insuline joue également un rôle important dans la synthèse protéique, en particulier musculaire.

Les effets de l'insuline sont transmis par un récepteur hétérotétramérique composé de deux sous-unités α extracellulaires et deux sous-unités β transmembranaires associées par des ponts disulfures. La liaison de l'insuline aux sous-unités α entraîne un changement de leur conformation qui permet

l'augmentation de l'activité tyrosine kinase des sous-unités β (Taniguchi *et al.*, 2006). Les sous-unités β s'autophosphorylent sur des résidus tyrosine (Tyr1146, Tyr1150 et Tyr1151) situés dans le domaine kinase, modulant ainsi le niveau d'activité tyrosine kinase du récepteur. La phosphorylation du résidu Tyr960 contenu dans le motif NPXY de la région juxtamembranaire est essentielle pour la liaison de différents substrats du récepteur de l'insuline (Taniguchi *et al.*, 2006).

Le récepteur de l'insuline activé va initier une cascade de signalisation complexe. Il phosphoryle différents substrats qui déclenchent à leur tour l'activation de deux voies principales. La voie des protéines Ras et MAPK ERK est impliquée dans le contrôle de l'expression génique, dans la croissance et la différenciation de nombreux types cellulaires dont les adipocytes. Cette voie de signalisation est activée par la liaison de la protéine adaptatrice Shc aux récepteurs de l'insuline. Cette protéine est alors phosphorylée sur tyrosine par le récepteur. Elle interagit avec les domaines SH2 (*Src Homology domain 2*) de la protéine Grb2. Cette dernière active Sos (*Son of Sevenless*) un facteur d'échange GDP/GTP pour Ras, permettant ainsi l'activation de Ras et de la cascade de signalisation aboutissant à l'activation des MAPK ERK.

La voie des protéines phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) et Akt (également appelée PKB) est impliquée dans la transmission des effets métaboliques de l'insuline (figure 1) et interagit avec la voie Ras/MAPK pour contrôler la croissance et la différenciation. Les protéines de la famille IRS (*Insulin Receptor Substrate*) sont les substrats du récepteur de l'insuline qui transmettent les différents effets métaboliques de l'insuline par activation de la voie PI3K-Akt (Taniguchi *et al.*, 2006). Parmi les différentes isoformes des IRS, les protéines IRS-1 et IRS-2 jouent un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie du glucose par l'insuline et leurs fonctions sont altérées dans les situations d'insulino-résistance (White, 2002; Taniguchi *et al.*, 2006). Les protéines IRS-1 et IRS-2 possèdent dans la partie N-terminale un domaine PH (*Pleckstrin Homology domain*), qui reconnaît les phospholipides membranaires. Ce domaine servirait notamment à ancrer les protéines IRS à la membrane plasmique, à proximité des récepteurs de l'insuline. Ce domaine PH est suivi d'un domaine PTB (*Phosphotyrosine Binding Domain*), qui reconnaît les résidus tyrosine phosphorylés du récepteur de l'insuline et plus particulièrement le motif NPXpY960 du domaine juxtamembranaire. Les domaines PH et PTB permettent ainsi une interaction spécifique des IRS avec le récepteur de l'insuline et sont nécessaires pour leur phosphorylation efficace par le récepteur de l'insuline. La protéine IRS-2 possède de plus un domaine KRLB (*Kinase Regulatory Loop Binding*) qui interagit

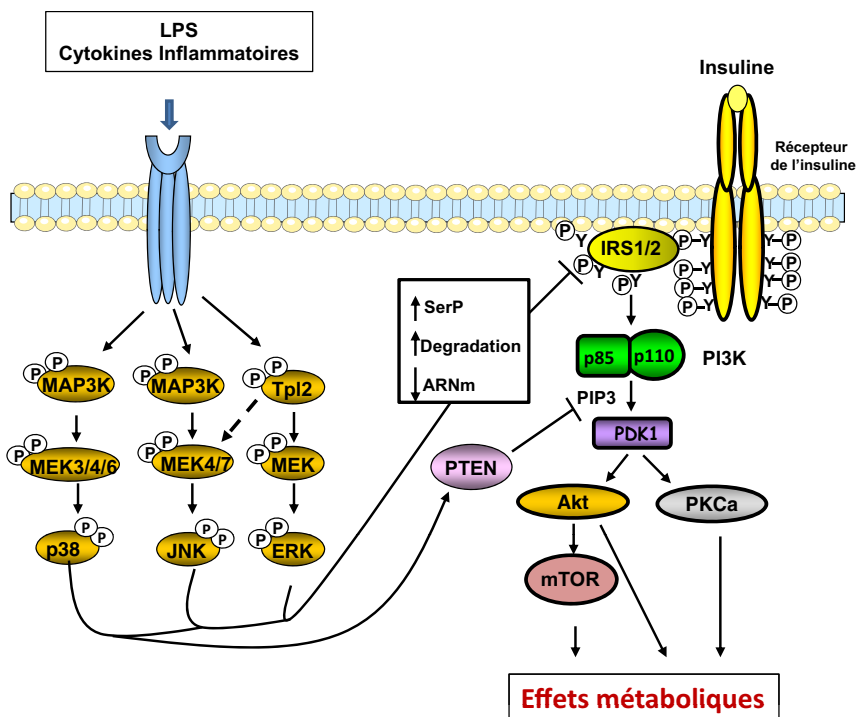


Fig. 1. L'activation des MAP kinases ERK1/2, JNK et p38 par les médiateurs inflammatoires altère la signalisation de l'insuline. L'activation de l'axe de signalisation IRS/PI3K/Akt par l'insuline est impliquée dans les effets métaboliques de l'hormone. L'activation des MAP kinases ERK1/2, JNK, p38 par les cytokines inflammatoires ou LPS inhibe l'expression et/ou la tyrosine phosphorylation des IRS par différents mécanismes (augmentation de la sérine phosphorylation, dégradation, inhibition de la transcription de l'ARNm). L'augmentation par p38 de l'activité de la lipide phosphatase PTEN qui déphosphoryle les PIP3 inhibe également l'activation d'Akt en réponse à l'insuline.

avec la boucle du domaine catalytique du récepteur de l'insuline. Dans la partie C-terminale, les protéines IRS contiennent de nombreux sites potentiels de phosphorylation sur tyrosine, sérine et thréonine. Les résidus tyrosine phosphorylés sont des motifs d'ancrage pour différentes protéines à domaines SH2 dont la PI3K. La liaison de la PI3K à IRS-1/-2 augmente son activité lipide kinase, entraînant la phosphorylation des phosphatidylinositol 4.5 phosphates (PIP2) en position 3 du cycle inositol. Les phosphatidylinositol 3.4.5 phosphates (PIP3) ainsi générés sont des seconds messagers intracellulaires qui activent Akt et les protéines kinases C atypiques ζ et λ *via* l'activation de la protéine PDK-1 (figure 1 et Taniguchi *et al.*, 2006).

L'axe PI3K/Akt joue donc un rôle majeur dans les effets métaboliques de l'insuline, dont la stimulation du transport de glucose. Ainsi, la protéine kinase Akt active intervient dans la stimulation du transport de glucose par l'intermédiaire probable de la protéine AS 160 (*AKT substrate* de 160 kD). La stimulation du transport de glucose par l'insuline résulte d'une translocation de vésicules contenant le transporteur de glucose Glut4 d'un compartiment intracellulaire à la membrane plasmique. Ce mécanisme de translocation

est très complexe et fait lui-même intervenir de nombreux intermédiaires protéiques. Parmi ceux-ci, notre groupe a démontré l'importance des petites GTPases Rab4a et Rab4b dans le trafic intracellulaire de Glut4 (Mari *et al.*, 2006; Kaddai *et al.*, 2008, 2009). Les étapes et les mécanismes de régulation de ce trafic ne seront pas décrits dans cette revue mais les protéines qui contrôlent ce trafic pourraient être des cibles thérapeutiques potentielles. Les lecteurs intéressés peuvent se référer à d'excellentes revues dans ce domaine (Kaddai *et al.*, 2008; Morgan *et al.*, 2011; Leto & Saltiel, 2012).

Dans les situations d'insulino-résistance, les effets métaboliques de l'insuline sont diminués. Ceci est dû à une altération de la signalisation de l'insuline à différents niveaux mais en particulier au niveau de l'axe IRS/PI3K/Akt. Les cytokines inflammatoires produites en excès dans les tissus obèses contribuent aux altérations de cet axe de signalisation en activant différentes voies de signalisation (Tanti & Jager, 2009; Tanti *et al.*, 2013). Dans la suite de cette revue nous discuterons plus particulièrement du rôle des MAP kinases dans les altérations de la signalisation insulinique et le développement de l'insulino-résistance.

MAP kinase et insulino-résistance

Cinq groupes de *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAP kinases) ont été caractérisés dans les cellules de mammifères : les *Extracellular signal-Regulated Kinases 1 et 2* (ERK1 et ERK2 ou p44 et p42) ; les *c-Jun amino-terminal Kinases 1, 2 et 3* (JNK1, JNK2 et JNK3) appelées également *Stress-Activated Protein Kinases 1, 2 et 3* (SAPK1, SAPK2 et SAPK3) ; les p38MAPK α , β , γ , et δ ; ERK5 ; et les MAP kinases orphelines ERK 3, 4, 6, 7 et 8 (Keshet & Seger, 2010). Les MAP kinases sont activées par différents stimuli, dont des facteurs de croissance, mais également par des stimuli de stress, dont les cytokines inflammatoires. Elles sont impliquées dans différents processus cellulaires tels que le métabolisme, la régulation génique, la prolifération, la différenciation, la motilité, la survie et la mort cellulaire (Keshet & Seger, 2010). Par conséquent, il n'est pas étonnant de retrouver des dérégulations de l'activité des MAP kinases dans différentes pathologies et en particulier dans l'insulino-résistance et le diabète de type 2. L'activité des MAP kinases ERK1/2, JNK, p38 est en effet augmentée dans différents tissus insulino-résistants.

Nous décrivons ensuite certains des mécanismes moléculaires par lesquels les MAP kinases ERK1/2, JNK et p38 altèrent la signalisation insulinique (figure 1) et présenterons les études chez l'animal démontrant le rôle des MAP kinases ERK1 et JNK1 dans le développement de l'insulino-résistance.

Implication des MAP kinases dans les altérations de la signalisation de l'insuline

Un des mécanismes importants reliant activation anormale des MAP kinases et altération de la signalisation insulinique est la phosphorylation d'IRS1 et/ou d'IRS2 sur des résidus de sérine (figure 1). Comme décrit précédemment, le récepteur de l'insuline activé phosphoryle les IRS sur des résidus de tyrosine permettant ainsi l'activation de la cascade de signalisation insulinique. Par contre, la phosphorylation des IRS sur sérine est un mécanisme de régulation négative de la voie de signalisation insulinique. Ce mécanisme est activé par l'insuline pour contrôler son propre signal. Notre groupe a contribué à montrer que ce mécanisme est également utilisé de manière incontrôlée par différents agents impliqués dans l'insulino-résistance tels que les cytokines inflammatoires conduisant à une altération de la signalisation insulinique (Tanti *et al.*, 1994 ; Hotamisligil *et al.*, 1996 ; Gual *et al.*, 2005 ; Boura-Halfon & Zick, 2009 ; Tanti & Jager, 2009). Des anomalies de la phosphorylation sur des résidus sérine d'IRS1 sont observées dans les muscles, le foie et le tissu adipeux de souris ou de patients obèses (Zick, 2003 ;

Gual *et al.*, 2005 ; Bouzakri *et al.*, 2006 ; Tanti & Jager, 2009). Les MAP kinases JNK et les ERK sont principalement impliquées dans la phosphorylation d'IRS-1 et d'IRS-2 (figure 1). Les JNK phosphorylent différents résidus de sérine localisés principalement à proximité du domaine PTB, ce qui entraînerait un changement de la conformation de ce domaine, inhibant ainsi l'interaction d'IRS-1 avec le récepteur de l'insuline. La résultante est une diminution de la tyrosine phosphorylation d'IRS-1 par le récepteur de l'insuline et/ou sa dégradation par le protéasome. Les ERK phosphorylent préférentiellement des sérines situées dans l'extrémité C-terminale d'IRS-1, à proximité de résidus tyrosine participant à l'interaction d'IRS-1 avec la PI3K. La phosphorylation de ces sites réduirait l'interaction de la PI3K avec IRS-1, contribuant ainsi à diminuer les effets métaboliques de l'insuline (Gual *et al.*, 2005 ; Boura-Halfon & Zick, 2009 ; Tanti & Jager, 2009). La p38MAPK participe mais de manière indirecte à l'augmentation de la phosphorylation d'IRS-1 sur des résidus sérine *via* l'activation d'IKK β , une autre kinase importante dans la signalisation des cytokines inflammatoires (figure 1).

Les MAP kinases contrôlent également négativement l'expression des IRS en diminuant l'expression de son ARNm (figure 1). Ainsi, l'activité constitutive des kinases ERK et p38 entraîne une diminution de l'expression transcriptionnelle et protéique d'IRS-1 et d'IRS-2 (Fujishiro *et al.*, 2003). Nous avons montré que l'IL-1 β , *via* l'activation des kinases ERK, est capable d'altérer la réponse insulinique des adipocytes en diminuant l'expression de l'ARNm et de la protéine IRS-1 (Jager *et al.*, 2007).

L'activation de la p38 MAP kinase entraîne également une augmentation de la lipide phosphatase PTEN, diminuant ainsi les niveaux de PIP3 et conduisant à une inhibition de l'axe de signalisation PI3K/Akt.

En plus d'interférer avec la signalisation insulinique, l'activation des MAP kinases ERK, JNK et p38 par les cytokines inflammatoires ou par une exposition prolongée à l'insuline contrôle négativement l'expression du transporteur de glucose Glut4 dans les adipocytes ou les muscles (Fujishiro *et al.*, 2001 ; Carlson & Rondinone, 2005).

Conséquences de l'invalidation de JNK1 sur le développement de l'insulino-résistance

Parmi les différentes isoformes de JNK, les études d'invalidation génique chez l'animal ont mis en évidence le rôle de la kinase JNK1 dans l'insulino-résistance. L'étude princeps des groupes de Karin et Hotamisligil a montré que les souris *Jnk1*^{-/-} ont un poids et une masse adipeuse totale inférieurs à ceux des souris sauvages, que ce soit sous régime riche en graisses ou

régime normal. Ce phénotype pourrait s'expliquer par une légère augmentation de la dépense énergétique. La sensibilité à l'insuline des souris $Jnk1^{-/-}$ soumises à un régime hyperlipidique est améliorée, ce qui pourrait être expliqué par une diminution de la sérine phosphorylation d'IRS-1. L'inflammation induite par un régime riche en graisses est également diminuée chez les souris $Jnk1^{-/-}$ (Hirosumi *et al.*, 2002). À partir de cette étude, plusieurs modèles de souris portant une invalidation de $Jnk1$ ciblée dans différents tissus ont été générés. Ainsi, il a été mis en évidence que l'activité de JNK1 dans les cellules myéloïdes joue un rôle important dans l'inflammation induite par un régime riche en graisses et dans l'insulino-résistance (Solinas *et al.*, 2007; Han *et al.*, 2013) mais une autre étude ne confirme pas tout à fait ces résultats (Vallerie *et al.*, 2008). De même, l'invalidation de JNK1 dans le tissu adipeux réduit son inflammation et améliore la sensibilité à l'insuline du foie. Par contre, les résultats sont contradictoires sur la correction de l'insulino-résistance systémique (Sabio & Davis, 2010; Zhang *et al.*, 2011). Cette amélioration de la sensibilité à l'insuline du foie est consécutive à une diminution de production d'IL-6 par le tissu adipeux. Ainsi, l'activation soutenue de JNK1 dans le tissu adipeux pourrait entraîner des anomalies dans la production de certaines adipocytokines conduisant au développement d'une insulino-résistance hépatique. L'invalidation de JNK1 spécifiquement dans les muscles réduit l'insulino-résistance musculaire probablement *via* une diminution de la sérine phosphorylation des IRS mais n'a que peu d'effet bénéfique sur l'insulino-résistance systémique (Sabio & Davis, 2010). La surexpression musculaire d'une forme constitutivement active de JNK altère la signalisation insulinique au niveau d'IRS-1 et Akt et réduit la capture de glucose musculaire (Henstridge *et al.*, 2012). Une suractivation de la voie JNK1 au niveau hypothalamique et pituitaire pourrait également contribuer à la prise de poids en dérégulant le contrôle de l'homéostasie métabolique et endocrine. En effet, l'invalidation de JNK1 au niveau du système nerveux central, ou restreint à la glande pituitaire antérieure, est suffisante pour supprimer l'obésité induite par un régime riche en graisses. Cette résistance à la prise de poids est due en partie à une augmentation de la dépense énergétique *via* l'activation de l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde et plus précisément par une augmentation de la TSH hypophysaire causée par une réduction d'expression de l'iodothyronine déiodinase de type 2 (Sabio & Davis, 2010; Vernia *et al.*, 2013). Il est important de noter que JNK1 ne joue pas toujours un rôle négatif dans le contrôle de l'homéostasie métabolique. En effet, JNK1 semble avoir un rôle protecteur dans le foie contre le développement de la stéatose hépatique et de l'insulino-résistance (Sabio & Davis, 2010). Ceci est

à prendre en compte dans le cadre de stratégies thérapeutiques visant à cibler les JNK mais globalement l'ensemble des études chez l'animal suggère que les JNK pourraient être des cibles pharmacologiques intéressantes pour le traitement de l'insulino-résistance et du diabète de type 2. Des inhibiteurs pharmacologiques dirigés contre les JNK ont d'ailleurs été testés dans ce but chez l'animal. Des inhibiteurs compétitifs de l'ATP montrent des effets protecteurs contre la résistance à l'insuline et une amélioration de l'insulinosécrétion chez la souris obèse (Yang & Trevillyan, 2008). Néanmoins, étant donné des problèmes de spécificité, des études complémentaires sont nécessaires pour conclure avec certitude que les effets observés sont bien dus à l'inhibition de la voie des JNK. Des inhibiteurs de JNK qui ne sont pas en compétition avec l'ATP ont été également développés, à partir de l'observation selon laquelle des peptides inhibant l'interaction des JNK avec les protéines d'échafaudage JIP-1 pouvaient bloquer de manière extrêmement sélective l'activation de JNK. Un de ces inhibiteurs prévient les effets délétères du TNF- α dans le foie et améliore la sensibilité à l'insuline de souris obèses (Yang & Trevillyan, 2008). Ces résultats suggèrent que les inhibiteurs de la voie de signalisation des MAP kinases JNK pourraient être de nouveaux agents thérapeutiques pour lutter contre l'insulino-résistance et le diabète de type 2. Néanmoins, l'implication de la voie JNK dans de nombreux processus physiologiques serait peut-être un obstacle à l'utilisation de ces inhibiteurs. Ainsi, les stratégies visant à inhiber plus spécifiquement l'une des isoformes de JNK ou certains signalosomes des JNK pourraient constituer une stratégie de choix dans le futur.

Conséquences de l'invalidation d'ERK1 sur le développement de l'insulino-résistance

Notre équipe a montré que les souris $Erk1^{-/-}$ sont résistantes au développement de l'obésité induite par un régime hyperlipidique du fait d'une diminution de l'adipogenèse et d'une augmentation de la dépense énergétique et sont protégées du développement de l'insulino-résistance (Bost *et al.*, 2005). À l'inverse, les souris génétiquement invalidées pour la protéine p62, un inhibiteur de la voie de signalisation des MAP kinases ERK, développent au bout de quelques mois une obésité sévère et une résistance à l'insuline. Ce phénotype est perdu si ces souris sont croisées avec des souris $Erk1^{-/-}$, démontrant ainsi le rôle de ERK1 dans ce phénotype (Lee *et al.*, 2010). Avant l'apparition de l'obésité, les souris $p62^{-/-}$ ne présentent pas de modifications de la sensibilité à l'insuline. Ces résultats suggèrent que l'insulino-résistance développée par les souris $p62^{-/-}$ n'est pas

directement liée à l'invalidation de p62, mais serait la conséquence du développement de l'obésité due à une augmentation de l'adipogenèse (Rodriguez *et al.*, 2006).

Ces deux études ont mis en évidence l'implication des kinases ERK dans le développement de l'obésité. Cependant elles ne permettaient pas de conclure sur le rôle de la voie ERK dans l'insulino-résistance *per se*. En effet, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline pouvait résulter de la prévention de l'obésité. Toutefois, une implication directe des kinases ERK dans le développement de la résistance à l'insuline, indépendamment de l'obésité, est suggérée par deux autres études. Ainsi, la surexpression hépatique de MKP-4, une phosphatase impliquée dans l'inhibition des kinases ERK et JNK, entraîne chez la souris obèse une diminution de la phosphorylation de ERK et JNK, et une amélioration de la signalisation de l'insuline et de la tolérance au glucose sans modification du poids des souris (Emanuelli *et al.*, 2008). Cependant, étant donné que MKP-4 inhibe à la fois ERK et JNK, cette étude ne permettait pas de conclure définitivement quant à un rôle de la voie ERK dans l'insulino-résistance *in vivo*. Une preuve plus directe de l'implication des kinases ERK dans le développement de l'insulino-résistance indépendamment de l'obésité vient de nos travaux sur l'invalidation de la MAP kinase ERK1 chez des souris génétiquement obèses *ob/ob* qui sont déficientes en leptine, une hormone anorexigène. Les souris *ob/ob* sont hyperphagiques, développent une obésité massive et sont fortement insulino-résistantes, certaines d'entre elles développant un diabète. Nous avons mis en évidence (Jager *et al.*, 2011) que l'invalidation d'Erk1 chez ces souris ne modifie pas leur prise de poids. Par contre, malgré cette obésité massive, elles présentent une meilleure sensibilité à l'insuline, une diminution de la stéatose hépatique, une amélioration de la signalisation et des effets métaboliques de l'insuline dans les muscles et le tissu adipeux associée à une diminution de l'inflammation du tissu adipeux (figure 2).

Implication de la MAP3 kinase Tpl2 dans l'insulino-résistance et l'inflammation associée à l'obésité

Ces études chez l'animal suggèrent fortement que l'inhibition des ERK pourrait conduire à une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Cependant, le ciblage direct de ces protéines pourrait avoir des effets indésirables importants car elles sont impliquées dans de nombreux processus biologiques. Une alternative possible serait de cibler des protéines qui contrôlent l'activation des ERK spécifiquement en réponse aux stress, en particulier inflammatoires, qui se développent lors de l'obésité.

L'activation des ERK, ainsi que celle des autres membres de la famille des MAP kinases, nécessite une cascade de phosphorylations qui débute par l'activation d'une MAP kinase-kinase-kinase (MAP3K). Une fois activées, les MAP3K phosphorylent les MAP kinases-kinases (MAP2K ou MEK) sur des résidus sérine et/ou thréonine situés dans leur boucle d'activation, permettant ainsi leur activation. Les MAP2K vont ensuite activer les MAP kinases par double phosphorylation sur des résidus thréonine et tyrosine situés dans leur boucle d'activation (figure 1). Parmi toutes les MAP3K régulant l'activation des ERK, la MAP3K8 appelée Tpl2 (*Tumor progression locus 2*) ou Cot (*Cancer Osaka Thyroid*) est activée plus particulièrement par les stimuli inflammatoires (figure 1) (Gantke *et al.*, 2011, 2012). Tpl2 est très exprimée dans les cellules hématopoïétiques et participe au contrôle de la réponse inflammatoire. Elle est impliquée dans l'activation des cellules T et des macrophages et dans ces derniers, elle est essentielle pour la maturation du pro-TNF α en TNF α (Dumitru *et al.*, 2000; Gantke *et al.*, 2011, 2012). Nous avons montré une augmentation d'expression de Tpl2 dans le tissu adipeux de souris et de patients obèses/diabétiques et également que les cytokines inflammatoires augmentaient l'expression de Tpl2 dans les adipocytes *via* la voie IKK β /NF κ B (figure 3). Dans les adipocytes, Tpl2 contrôle l'activation de la voie ERK1/2 spécifiquement en réponse aux cytokines inflammatoires. Son inhibition entraîne une diminution de la sérine phosphorylation d'IRS-1 et une inhibition de la lipolyse induites par les cytokines (Jager *et al.*, 2010). Récemment, nous avons montré (Ceppo *et al.*, 2014) que Tpl2 participait au « dialogue » entre adipocytes et macrophages, conduisant à la production de cytokines inflammatoires par les macrophages et à l'insulino-résistance adipocytaire induite par les macrophages ou par le LPS (figure 3). Le ciblage pharmacologique de Tpl2 pourrait donc être bénéfique à double titre : d'une part en réduisant la production de médiateurs de l'inflammation dans les cellules immunitaires et d'autre part en inhibant leurs effets délétères au sein des cellules cibles de l'insuline, dont les adipocytes. Ce concept reste cependant à valider puisque les études chez l'animal sont pour l'instant contradictoires. En effet, l'équipe du Dr. Greenberg a montré que l'invalidation globale de Tpl2 prévient l'insulino-résistance chez la souris obèse et diminue l'inflammation du tissu adipeux (Perfield *et al.*, 2011) mais cette observation a été contredite par une autre étude (Lancaster *et al.*, 2012).

Conclusion

Dans différents tissus, au cours de l'obésité, les cytokines inflammatoires activent un réseau de

Souris *ob/ob-Erk1^{-/-}* vs Souris *ob/ob*

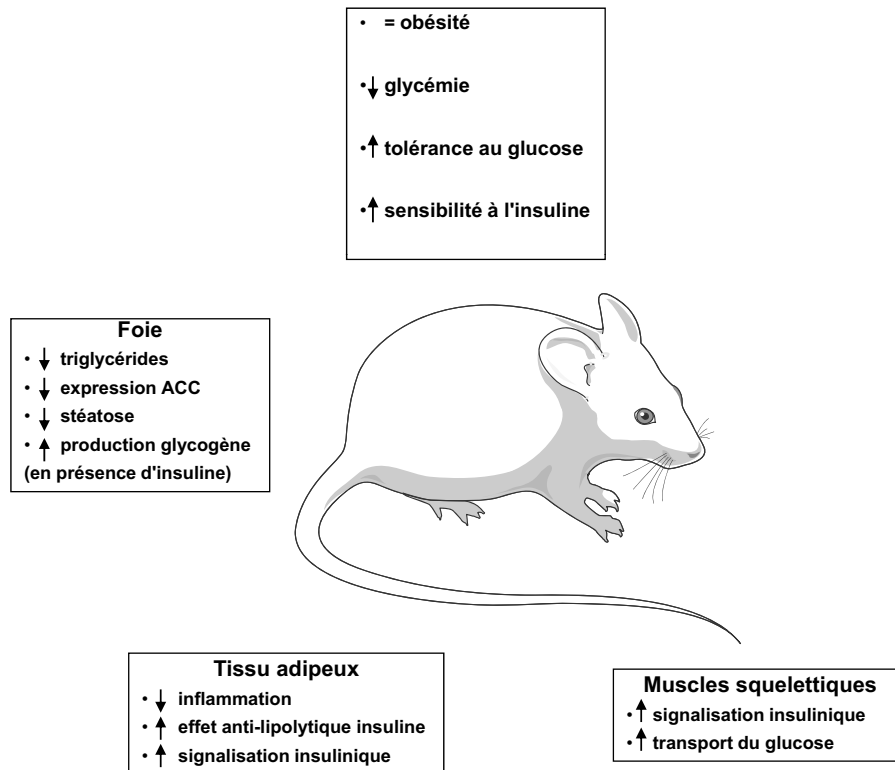


Fig. 2. Phénotype métabolique des souris *ob/ob* invalidées pour Erk1. L'invalidation de la kinase ERK1 chez la souris obèse insulino-résistante *ob/ob* ne corrige pas son obésité. Cependant, malgré cette obésité, les souris *ob/ob-Erk1^{-/-}* présentent une amélioration de leur tolérance au glucose et de leur sensibilité à l'insuline. La signalisation et les effets de l'insuline dans les muscles (transport de glucose) et dans le tissu adipeux (anti-lipolyse) sont améliorés. La stéatose hépatique est diminuée ainsi que l'inflammation du tissu adipeux.

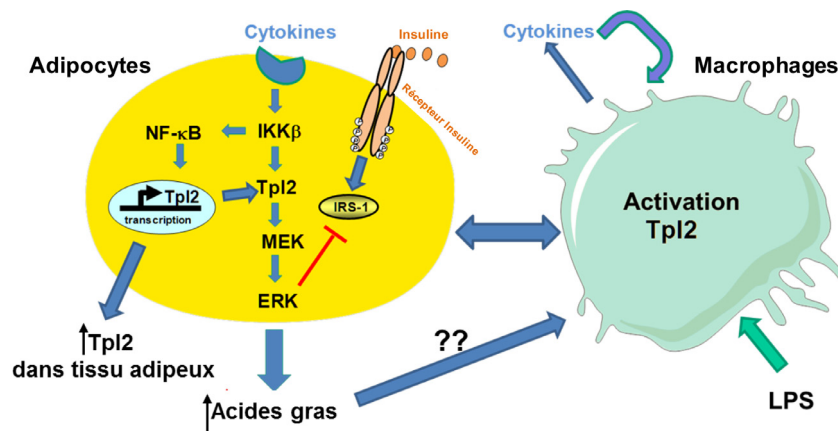


Fig. 3. La MAP3 kinase Tpl2 est un nouvel acteur potentiel de l'inflammation et de l'insulino-résistance associées à l'obésité. L'expression de Tpl2 est augmentée dans le tissu adipeux obèse et est contrôlée par les cytokines inflammatoires *via* la voie IKKβ/NFκB. Tpl2 est impliquée dans l'activation de la voie ERK comme réponse spécifique aux stimuli inflammatoires dans les adipocytes et les macrophages. L'activation de l'axe Tpl2/ERK par les cytokines dans les adipocytes est impliquée dans les altérations de la signalisation insulinique et dans l'augmentation de production d'acides gras (lipolyse). Tpl2 est également engagée dans le « dialogue » entre adipocytes et macrophages conduisant à l'augmentation de la production de cytokines inflammatoires, essentiellement par les macrophages.

signalisation qui va inhiber des protéines importantes de la signalisation insulinique. Plusieurs études cellulaires ont démontré l'importance des MAP kinases dans les altérations de la signalisation insulinique induites par les cytokines inflammatoires. Divers modèles de souris génétiquement modifiées pour ces kinases ont démontré que leur suractivation au cours de l'obésité participe aux anomalies du contrôle du métabolisme énergétique et au développement de l'insulino-résistance. Ces kinases pourraient donc être de nouvelles cibles pharmacologiques contre la résistance à l'insuline. Cependant, elles sont impliquées dans un grand nombre de processus biologiques et ceci pourrait être un obstacle majeur à leur ciblage pharmacologique pour traiter une maladie chronique comme le diabète. En effet, de nombreux effets secondaires indésirables pourraient apparaître à long terme. Une alternative serait de cibler des activateurs ou des substrats de ces kinases spécifiquement activés par les stress inflammatoires, comme par exemple la kinase Tpl2, que nous avons récemment identifiés comme dérégulés dans le tissu adipeux d'obèses (Jager *et al.*, 2010; Ceppo *et al.*, 2014). Les recherches futures allant dans ce sens nous diront si le ciblage pharmacologique de protéines appartenant au réseau de signalisation inflammatoire activé lors de l'obésité est une stratégie possible pour enrichir l'arsenal thérapeutique contre le diabète et les autres complications de l'obésité.

Remerciements. Les études résumées dans cet article ont reçu le support financier de l'INSERM, l'Université de Nice Sophia Antipolis, le Conseil général des Alpes Maritimes, le Conseil Régional de la Région Provence Alpes-Côte d'Azur, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR *grant* 2010-BLAN-1117-01), la Société Francophone du Diabète (SFD, ex-ALFEDIAM). Franck Ceppo a bénéficié d'un contrat doctoral Région Provence Alpes-Côte d'Azur/INSERM et d'un financement de la SFD.

Références

- Bertola A., Ciucci T., Rousseau D., Bourlier V., Duffaut C., Bonnafeous S., Blin-Wakkach C., Anty R., Iannelli A., Gugenheim J., Tran A., Bouloumié A., Gual P., Wakkach A., Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. *Diabetes*, 2012, 61, 2238–2247.
- Biddinger S.B., Kahn C.R., From Mice to Men: Insights into the Insulin Resistance Syndromes. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68, 123–158.
- Bost F., Aouadi M., Caron L., Even P., Belmonte N., Prot M., Dani C., Hofman P., Pages G., Pouyssegur J., Le Marchand-Brustel Y., Binétruy B., The extracellular signal-regulated kinase isoform ERK1 is specifically required for *in vitro* and *in vivo* adipogenesis. *Diabetes*, 2005, 54, 402–411.
- Boura-Halfon S., Zick Y., Serine kinases of insulin receptor substrate proteins. *Vitam Horm*, 2009, 80, 313–349.
- Bouzakri K., Karlsson H.K., Vestergaard H., Madsbad S., Christiansen E., Zierath J.R., IRS-1 Serine Phosphorylation and Insulin Resistance in Skeletal Muscle From Pancreas Transplant Recipients. *Diabetes*, 2006, 55, 785–791.
- Burcelin R. Regulation of metabolism: a cross talk between gut microbiota and its human host. *Physiology (Bethesda)*, 2012, 27, 300–307.
- Carlson C.J., Rondinone C.M., Pharmacological inhibition of p38 MAP kinase results in improved glucose uptake in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes. *Metabolism*, 2005, 54, 895–901.
- Ceppo F., Berthou F., Jager J., Dumas K., Cormont M., Tanti J.-F., Implication of the Tpl2 kinase in inflammatory changes and insulin resistance induced by the interaction between adipocytes and macrophages. *Endocrinology*, 2014, 155, 951–964.
- Dali-Youcef N., Mecili M., Ricci R., Andres E., Metabolic inflammation: connecting obesity and insulin resistance. *Ann Med*, 2013, 45, 242–253.
- Donath M.Y., Shoelson S.E., Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11, 98–107.
- Dumitru C.D., Ceci J.D., Tsatsanis C., Kontoyiannis D., Stamatakis K., Lin J.H., Patriotis C., Jenkins N.A., Copeland N.G., Kollias G., Tsichlis P. N., TNF-alpha induction by LPS is regulated post-transcriptionally via a Tpl2/ERK-dependent pathway. *Cell*, 2000, 103, 1071–1083.
- Emanuelli B., Eberlé D., Suzuki R., Kahn C.R., Overexpression of the dual-specificity phosphatase MKP-4/DUSP-9 protects against stress-induced insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105, 3545–3550.
- Forsythe L.K., Wallace J.M., Livingstone M.B., Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev*, 2008, 21, 117–133.
- Fujishiro M., Gotoh Y., Katagiri H., Sakoda H., Ogihara T., Anai M., Onishi Y., Ono H., Funaki M., Inukai K., Fukushima Y., Kikuchi M., Oka Y., Asano T., MKK6/3 and p38 MAPK pathway activation is not necessary for insulin-induced glucose uptake but regulates glucose transporter expression. *J Biol Chem*, 2001, 276, 19800–19806.
- Fujishiro M., Gotoh Y., Katagiri H., Sakoda H., Ogihara T., Anai M., Onishi Y., Ono H., Abe M., Shojima N., Fukushima Y., Kikuchi M., Oka Y., Asano T., Three mitogen-activated protein kinases inhibit insulin signaling by different mechanisms in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*, 2003, 17, 487–497.
- Gallagher E.J., LeRoith D., Insulin, insulin resistance, obesity, and cancer. *Curr Diab Rep*, 2010, 10, 93–100.
- Gantke T., Sriskantharajah S., Ley S.C., Regulation and function of TPL-2, an IkappaB kinase-regulated MAP kinase kinase kinase. *Cell Res*, 2011, 21, 131–145.

- Gantke T., Sriskantharajah S., Sadowski M., Ley S.C. IkappaB kinase regulation of the TPL-2/ERK MAPK pathway. *Immunol Rev*, 2012, 246, 168–182.
- Gregor M.F., Hotamisligil, G.S., Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29, 415–445.
- Gual P., Le Marchand-Brustel Y., Tanti, J.-F., Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie*, 2005, 87, 99–109.
- Han M.S., Jung D.Y., Morel C., Lakhani S.A., Kim J.K., Flavell R.A., Davis, R.J., JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science*, 2013, 339, 218–222.
- Henstridge D.C., Bruce C.R., Pang C.P., Lancaster G.I., Allen T.L., Estevez E., Gardner T., Weir J.M., Meikle P.J., Lam K.S., Xu A., Fujii N., Goodyear L.J., Febbraio M.A., Skeletal muscle-specific overproduction of constitutively activated c-Jun N-terminal kinase (JNK) induces insulin resistance in mice. *Diabetologia*, 2012, 55, 2769–2778.
- Hirosimi J., Tuncman G., Chang L., Gorgun C.Z., Uysal K.T., Maeda K., Karin M., Hotamisligil G.S., A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 2002, 420, 333–336.
- Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White M.F., Spiegelman B.M., IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 1996, 271, 665–668.
- Jager J., Grémeaux T., Cormont M., Le Marchand-Brustel Y., Tanti, J.-F., Interleukin-1 β -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*, 2007, 148, 241–251.
- Jager J., Grémeaux T., Gonzalez T., Bonnafous S., Debard C., Laville M., Vidal H., Tran A., Gual P., Le Marchand-Brustel Y., Cormont M., Tanti, J.-F., The Tpl2 kinase is up-regulated in adipose tissue in obesity and may mediate IL-1 β and TNF- α effects on ERK activation and lipolysis. *Diabetes*, 2010, 59, 61–70.
- Jager J., Corcelle V., Grémeaux T., Laurent K., Waget A., Pagès G., Binétruy B., Le Marchand-Brustel Y., Burcelin R., Bost F., Tanti, J.-F., Deficiency in the extracellular signal-regulated kinase 1 (ERK1) protects leptin-deficient mice from insulin resistance without affecting obesity. *Diabetologia*, 2011, 54, 180–189.
- Kaddai V., Le Marchand-Brustel Y., Cormont M., Rab proteins in endocytosis and Glut4 trafficking. *Acta Physiol (Oxf)*, 2008, 192, 75–88.
- Kaddai V., Gonzalez T., Keslair F., Grémeaux T., Bonnafous S., Gugenheim J., Tran A., Gual P., Le Marchand-Brustel Y., Cormont M., Rab4b is a small GTPase involved in the control of the glucose transporter GLUT4 localization in adipocyte. *PLoS One*, 2009, 4, e5257.
- Keshet Y., Seger R., The MAP kinase signaling cascades: a system of hundreds of components regulates a diverse array of physiological functions. *Methods Mol Biol*, 2010, 661, 3–38.
- Lancaster G.I., Kowalski G.M., Estevez E., Kraakman M.J., Grigoriadis G., Febbraio M.A., Gerondakis, S., Banerjee A., Tumor progression locus 2 (Tpl2) deficiency does not protect against obesity-induced metabolic disease. *PLoS One*, 2012, 7, e39100.
- Lebrun P., Van Obberghen E. SOCS proteins causing trouble in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)*, 2008, 192, 29–36.
- Lee S.J., Pfluger P.T., Kim J.Y., Nogueiras R., Duran A., Pagès G., Pouyssegur J., Tschop M.H., Diaz-Meco M.T., Moscat, J., A functional role for the p62-ERK1 axis in the control of energy homeostasis and adipogenesis. *EMBO Rep*, 2010, 11, 226–232.
- Leto D., Saltiel A.R., Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13, 383–396.
- Lolmède K., Duffaut C., Zakaroff-Girard A., Bouloumié A., Immune cells in adipose tissue: key players in metabolic disorders. *Diabetes Metab*, 2011, 37, 283–290.
- Mari M., Monzo P., Kaddai V., Keslair F., Gonzalez T., Le Marchand-Brustel Y., Cormont M., The Rab4 effector Rabip4 plays a role in the endocytotic trafficking of Glut 4 in 3T3-L1 adipocytes. *J Cell Sci*, 2006, 119, 1297–1306.
- Morgan B.J., Chai S.Y., Albiston A.L., GLUT4 associated proteins as therapeutic targets for diabetes. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2011, 5, 25–32.
- Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., Pettersson, S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 2012, 336, 1262–1267.
- Perfield J.W., 2nd, Lee Y., Shulman G.I., Samuel V.T., Jurczak M.J., Chang E., Xie C., Tschlis P.N., Obin M.S., Greenberg A.S., Tumor progression locus 2 (TPL2) regulates obesity-associated inflammation and insulin resistance. *Diabetes*, 2011, 60, 1168–1176.
- Rask-Madsen C., Kahn, C.R., Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32, 2052–2059.
- Regazzetti C., Peraldi P., Grémeaux T., Najem-Lendom R., Ben-Sahra I., Cormont M., Bost F., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.-F., Giorgetti-Peraldi S., Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes*, 2009, 58, 95–103.
- Rodriguez A., Duran A., Selloum M., Champy M.-F., Diez-Guerra F.J., Flores J.M., Serrano M., Auwerx J., Diaz-Meco M.T., Moscat J., Mature-onset obesity and insulin resistance in mice deficient in the signaling adapter p62. *Cell Metab*, 2006, 3, 211–222.
- Sabio G., Davis, R.J., cJun NH2-terminal kinase 1 (JNK1): roles in metabolic regulation of insulin resistance. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35, 490–496.
- Shoelson S.E., Lee J., Yuan M., Inflammation and the IKK β /I κ B/NF- κ B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27 3, S49–S52.
- Solinas G., Vilcu C., Neels J.G., Bandyopadhyay G.K., Luo J.L., Naugler W., Grivennikov S., Wynshaw-Boris

- A., Scadeng M., Olefsky J.M., Karin, M., JNK1 in hematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity. *Cell Metab*, 2007, 6, 386–397.
- Sun S., Ji Y., Kersten S., Qi L., Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr*, 2012, 32, 261–286.
- Taniguchi C.M., Emanuelli B., Kahn, C.R., Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7, 85–96.
- Tanti J.-F., Jager, J., Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9, 753–762.
- Tanti J.-F., Grémeaux T., Van Obberghen E., Le Marchand-Brustel, Y., Serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 modulates insulin receptor signaling. *J Biol Chem*, 1994, 269, 6051–6057.
- Tanti, J.-F., Ceppo F., Jager J., Berthou, F., Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 3, 181.
- Vallerie S.N., Furuhashi M., Fucho R., Hotamisligil G.S., A predominant role for parenchymal c-Jun amino terminal kinase (JNK) in the regulation of systemic insulin sensitivity. *PLoS ONE*, 2008, 3, e3151.
- Vernia S., Cavanagh-Kyros J., Barrett T., Jung D.Y., Kim J.K., Davis R. J., Diet-induced obesity mediated by the JNK/DIO2 signal transduction pathway. *Genes Dev*, 2013, 27, 2345–2355.
- White M.F., IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 283, E413–422.
- Wood I.S., de Heredia F.P., Wang B., Trayhurn, P., Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc*, 2009, 68, 370–377.
- Yang R., Trevillyan J.M., c-Jun N-terminal kinase pathways in diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40, 2702–2706.
- Zhang X., Xu A., Chung S.K., Cresser J.H., Sweeney G., Wong R.L., Lin A., Lam, K.S., Selective inactivation of c-Jun NH2-terminal kinase in adipose tissue protects against diet-induced obesity and improves insulin sensitivity in both liver and skeletal muscle in mice. *Diabetes*, 2011, 60, 486–495.
- Zick Y., Role of Ser/Thr kinases in the uncoupling of insulin signaling. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27, S56–S60.