

Role of Gastrin-Releasing Peptide Receptor Expression in Tanycytes in the Control of Metabolism Regulatory Neurons

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

Vorgelegt von

Marvin Feldmann

aus Warstein, Deutschland

Köln 2023

Summary

Over the past two decades, the anorexigenic pro-opiomelanocortin (POMC) and orexigenic agouti-related peptide (AgRP) neurons located in the mediobasal hypothalamus (MBH) have been recognized for their principal roles in glucoregulation and control of ingestive behaviors. Intriguingly, a recent study suggests a novel cell type, tanycytes, to enhance the activity of both AgRP and POMC neurons simultaneously by releasing neuromodulators in response to increases in intracellular calcium levels triggered by tanycyte optostimulation. However, the biological plausibility of such mechanism and an internal factor initiating such a signaling cascade have remained elusive.

Here, we identify the gastrin-releasing peptide receptor (GRPR), a Gq_α-protein coupled receptor, to be highly expressed in murine tanycytes, but not in AgRP neurons. Strikingly, *in vitro* application of gastrin-releasing peptide (GRP) potently elevates intracellular calcium levels in tanycytes and excites AgRP neurons, suggesting that the activation of AgRP neurons may occur in a tanycyte-dependent manner. To model the effects of tanycyte GRPR activation, we express the Gq_α-protein coupled designer receptor exclusively activated by designer drugs (DREADD)-receptor hM3Dq in tanycytes. Here, stimulation of tanycyte hM3Dq leads to the activation of AgRP neurons, but not POMC neurons *in vitro*, suggesting that tanycyte GRPR signaling may serve to selectively activate AgRP neurons. To evaluate the impact of tanycyte GRPR signaling on metabolism, we generate a mouse model with tanycyte-specific GRPR deletion. Strikingly, in line with the postulated orexigenic potential of tanycyte GRPR signaling, tanycyte GRPR deletion results in reduced food intake as well as body weight gain, and leads to ghrelin resistance. Lastly, preliminary data suggest that the GRP acting on tanycytes to excite AgRP neurons may originate from neurons located in hypothalamic nuclei, which will be elucidated in future studies.

Taken together, the present study is the first one to reveal an orexigenic GRPR-dependent pathway by which tanycytes can affect the activity of metabolism regulatory neurons, thereby further highlighting that tanycyte function is of paramount importance for the CNS-mediated regulation of systemic metabolism.

Zusammenfassung

Durch zahllose Studien über die letzten zwanzig Jahre hinweg wurden die im mediobasalen Hypothalamus (MBH) lokalisierten, anorexigenen *pro-opiomelanocortin* (POMC) und orexigenen *agouti-related peptide* (AgRP) Neurone als Hauptregulatoren der Glukose- und Energiehomöostase herausgearbeitet. Interessanterweise hat eine aktuelle Studie gezeigt, dass ein neuartiger Zelltyp, Tanyzyten, nach Erhöhung der zelleigenen, intrazellulären Kalziumkonzentration durch Optostimulation sowohl die Aktivität der AgRP als auch POMC Neurone verstärkt. Die Fragen nach der biologischen Plausibilität eines solchen Mechanismus und nach dem internen Faktor, der eine solche Signalkaskade initiieren könnte, bleiben jedoch noch offen.

In der vorliegenden Arbeit zeigen wir, dass der Gq_α-Protein gekoppelte *gastrin-releasing peptide receptor* (GRPR) hoch exprimiert in Tanyzyten, aber nicht in AgRP Neuronen vorliegt. Faszinierenderweise führt die *in vitro* Applikation von *gastrin-releasing peptide* (GRP) sowohl zu einer potenten Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration in Tanyzyten als auch zu einer Anregung von AgRP Neuronen, was vermuten lässt, dass die Aktivierung der AgRP Neurone durch Tanyzyten stattfinden könnte. Um die Effekte einer GRPR-abhängigen Aktivierung von Tanyzyten zu modellieren, exprimieren wir den Gq_α-Protein gekoppelten *designer receptor exclusively activated by designer drugs* (DREADD) Rezeptor hM3Dq in Tanyzyten. Interessanterweise zeigt sich hier, dass *in vitro* hM3Dq Stimulation von Tanyzyten zu einer Aktivierung von AgRP, aber nicht von POMC Neuronen führt, was darauf hinweist, dass der GRPR Signalweg in Tanyzyten dazu dienen könnte selektiv AgRP Neurone zu aktivieren. Um die Bedeutung des GRPR Signalwegs von Tanyzyten für den Stoffwechsel zu bestimmen, generieren wir ein Mausmodell mit Tanyzyten-spezifischer GRPR Deletion. Erstaunlicherweise führt dies gemäß des von uns postulierten, orexigenen Potentials des GRPR Signalwegs von Tanyzyten sowohl zu einer Verringerung der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts als auch zu einer Ghrelin-Resistenz. Zuletzt weisen vorläufige Daten von uns darauf hin, dass das GRP, welches Tanyzyten zur Aktivierung von AgRP Neurone veranlassen könnte, von anderen im Hypothalamus gelegenen Neuronen stammen könnte.

Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, die einen orexigenen GRPR-abhängigen Signalweg identifiziert, durch den Tanyzyten die Aktivität von stoffwechselregulierenden Neuronen modulieren könnten. Dies unterstreicht weiterhin die Wichtigkeit von Tanyzyten für die ZNS-abhängige Regulation des systemischen Metabolismus.