

## Abstract

Obesity and its associated metabolic disorders impose a substantial burden on both healthcare systems and individuals. Despite the constantly increasing knowledge of this disease's etiology, there is no successful medical therapeutic strategy for the vast majority of patients. Recent research indicates that brain temperature regulation may be a critical factor in the emergence of obesity and its related diseases. However, the specific mechanisms by which temperature affects metabolic centers in the brain and the resulting consequences for metabolism and thermoregulation are not yet fully understood.

The hypothalamus, particularly the arcuate nucleus of the hypothalamus (ARH), is a pivotal brain region responsible for controlling food intake and energy expenditure. Two neuronal populations within the ARH, the anorexigenic proopiomelanocortin-releasing (POMC) and the orexigenic neuropeptide Y (NPY)/agouti-related peptide (AgRP) neurons, are central to this process. Electrophysiological studies on POMC neurons have indicated that distinct temperatures can differentially modulate the activity of these neurons in acute brain slices. However, the intrinsic ability of POMC neurons to sense temperature, the mechanisms through which temperature regulates POMC neuronal activity *in vivo*, and its role in metabolic regulation remain elusive.

In this thesis, we investigated the role of intrinsic temperature sensing in POMC neurons using calcium *in vivo* imaging, metabolic characterization, and assessing thermoregulatory mechanisms in freely behaving mice. Our findings demonstrate that POMC neurons are capable of intrinsic temperature sensing, although this process is more complex *in vivo* and influenced by various factors such as locomotion and the animal's feeding status. Moreover, our research suggests that transient receptor potential channel 5 (TRPC5), a cold-sensitive temperature channel widely expressed in the hypothalamus, may play a pivotal role in mediating the cold response of POMC neurons. Activation of the TRPC5-expressing POMC neuronal subpopulation via hM3Dq, a designer receptor exclusively activated by designer drugs (DREADD), resulted in increased locomotion and elevated blood glucose levels—a response typically associated with cold exposure. Although our TRPC5 knockout models, in which TRPC5 was specifically deleted in POMC neurons, did not exhibit the expected phenotypic changes, this outcome raises intriguing questions for future research.

In summary, this research provides valuable insights into the potential temperature-sensing abilities of POMC neurons and the complex role of TRPC5 within this process, underscoring the intricate nature of the system.

## Zusammenfassung

Adipositas und die damit einhergehenden Stoffwechselstörungen stellen eine erhebliche Belastung sowohl für Gesundheitssysteme als auch für Einzelpersonen dar. Trotz des kontinuierlich wachsenden Wissens über die Ätiologie dieser Erkrankung existiert bisher keine erfolgreiche medizinische Therapie für die überwiegende Mehrheit der Patienten.

Aktuelle Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Kontrolle der Gehirntemperatur einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung von Adipositas und den damit verbundenen Krankheiten haben könnte. Die genauen Mechanismen, wie die Temperatur die metabolischen Zentren im Gehirn beeinflusst, und die daraus resultierenden Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Thermoregulation sind jedoch noch nicht vollständig untersucht.

Der Hypothalamus, insbesondere der Arcuate Nucleus (ARH), spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Nahrungsaufnahme und des Energieverbrauchs. Zwei neuronale Populationen innerhalb des ARH, die anorexigenen Proopiomelanocortin-freisetzenden (POMC) Neuronen und die orexigenen Neuropeptid-Y (NPY)/Agouti-verwandten Peptid (AgRP) Neuronen, sind zentral an diesem Prozess beteiligt. Elektrophysiologische Studien an POMC-Neuronen haben gezeigt, dass unterschiedliche Temperaturen die Aktivität dieser Neuronen in akuten Hirnschnitten unterschiedlich modulieren können. Die intrinsische Fähigkeit von POMC-Neuronen zur Temperaturwahrnehmung sowie die Mechanismen, durch die Temperatur die Aktivität von POMC-Neuronen *in vivo* beeinflusst und deren Beitrag zur metabolischen Regulation sind jedoch nach wie vor Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Im Rahmen dieser Studie haben wir die Fähigkeit von POMC-Neuronen zur Temperaturwahrnehmung mittels Calcium-In-vivo-Bildgebung untersucht, metabolische Charakteristiken erfasst und die Mechanismen der Thermoregulation in frei bewegenden Mäusen evaluiert. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass POMC-Neuronen intrinsisch unterschiedliche Temperaturen wahrnehmen können. Dieser Prozess ist *in vivo* jedoch komplexer und wird von verschiedenen Faktoren, wie der Bewegung und dem Ernährungszustand des Tieres, beeinflusst. Darüber hinaus deutet unsere Forschung darauf hin, dass der Transiente-Rezeptorpotenzial-Kanal 5 (TRPC5), ein kältesensitiver Temperaturkanal, der im Hypothalamus weit verbreitet ist, eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung der Kältereaktion in POMC-Neuronen spielen könnte. Die Aktivierung der TRPC5-expressierenden POMC-Neuronen-Subpopulation mittels hM3Dq, einem Designer-Rezeptor, der ausschließlich durch Designer-Drogen (DREADD) aktiviert wird,

führte zu erhöhter Bewegung und gesteigerten Blutzuckerspiegeln – eine Reaktion, die typischerweise mit Kälteexposition assoziiert wird.

Obwohl das Fehlen eines Phänotyps in unseren TRPC5-Knockout-Modellen, in denen TRPC5 spezifisch in POMC-Neuronen ausgeschaltet wurde, auf Herausforderungen stieß, eröffnet dies dennoch spannende Perspektiven für zukünftige Forschungen in diesem Bereich. Zusammenfassend liefert diese Studie wertvolle Erkenntnisse über das potenzielle Temperaturwahrnehmungsvermögen von POMC-Neuronen und die Rolle von TRPC5 in diesem komplexen Prozess. Sie betont die komplexe Natur dieses Systems und hebt vielversprechende Ansätze für zukünftige Untersuchungen hervor.