

Le tanycyte, une cellule clé de l'interface hémato-hypothalamique^{*}

Fanny Langlet^{1,2}

¹ Inserm, Centre de recherche Jean-Pierre Aubert, U837, Développement et plasticité du cerveau post-natal, 59000 Lille, France

² Université de Lille, Faculté de médecine, Institut de Médecine Prédictive et de Recherche Thérapeutique, 59000 Lille, France

Auteur correspondant : Fanny Langlet, f12384@columbia.edu

Reçu le 20 août 2014

Résumé – Les échanges d'information entre le cerveau et la périphérie sont des étapes clés dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques. L'hypothalamus médiobasal, qui assume une grande partie de ces fonctions, doit en permanence être informé de l'état de l'organisme pour en maintenir l'homéostasie. Ces échanges sont assurés grâce à une interface sang-cerveau particulière liée à la présence de cellules gliales spécialisées : les tanycytes. Cette revue décrira l'organisation de l'interface sang-hypothalamus et le rôle des tanycytes au sein de celle-ci. Elle détaillera également la manière dont les tanycytes réorganisent cette interface, modulant les échanges sang-cerveau et régulant ainsi différentes fonctions physiologiques.

Mots clés : Tanycytes / barrière hémato-encéphalique / homéostasie / balance énergétique / reproduction

Abstract – Role of tanycytes within the blood-hypothalamus interface.

Information exchanges between the brain and the periphery are key stages in the regulation of various physiological functions. The mediobasal hypothalamus, which ensures a large part of these functions, must be permanently informed about the physiological state of the body to guarantee the maintaining of homeostasis. For that purpose, it possesses a peculiar blood-brain interface due to the presence of specialized glial cells called tanycytes. This review describes the organization of the blood-hypothalamus interface and characterizes the peculiar place of tanycytes within it, as well as their striking capacity to remodel their own interface in order to ensure the regulation of various physiological functions.

Key words: Tanycytes / blood brain barrier / homeostasis / energy balance / reproduction

Abréviations

2-DG 2-désoxyglucose
AP *Area Postrema*

BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
EM	Éminence Médiane
GnRH	Gonadolibérine
JS	Jonction Serrée
NA	Noyau Arqué
OCV	Organe Circumventriculaire
OVLT	Organe Vasculaire de la Lamme Terminale
PC	Plexus Choroïdes
PGE2	Prostaglandine E2
SFO	Organe SubFornical
SNC	Système Nerveux Central

* Article rédigé à partir d'une thèse de Doctorat de l'Université Lille 2 Droit et Santé, intitulée « Étude de l'interface Sang-Noyau Arqué hypothalamique au cours d'un déséquilibre énergétique : plasticité de l'éminence médiane et impact sur la régulation de la prise alimentaire », soutenue le 20 septembre 2013. Cette thèse a reçu l'un des deux Prix de Thèse 2014 de la Société de Biologie.

La capacité que possède tout organisme vivant à maintenir un état de stabilité relative de son milieu interne, et cela en dépit des changements constants de son environnement externe, est désignée par le terme d'homéostasie. Le système nerveux central (SNC) et au sein de celui-ci l'hypothalamus jouent un rôle majeur dans ce maintien. En effet, toutes les grandes fonctions physiologiques de l'organisme telles que la balance énergétique, le contrôle de la reproduction ou encore la réponse au stress, sont régulées par des neurones situés dans cette région cérébrale. Pour assurer ces régulations, l'hypothalamus et la périphérie doivent en permanence communiquer. L'information circulant en périphérie sur l'état physiologique de l'organisme doit être capable d'atteindre les centres régulateurs hypothalamiques et de déclencher une réponse adaptée en cas de déséquilibre de l'homéostasie. En retour, l'un des moyens pour l'hypothalamus de communiquer avec la périphérie est de délivrer dans le sang les neurohormones régulant l'axe hypothalamo-hypophysaire et les systèmes endocriniens (figure 1).

Le dialogue entre le cerveau et la périphérie se déroule au niveau d'interfaces sang-cerveau. Ces interfaces se situent au niveau des capillaires cérébraux et possèdent deux constituants primordiaux : les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux et les cellules gliales associées, le tout formant des « unités gliovasculaires ». Au sein de l'hypothalamus, les échanges avec la périphérie sont principalement régulés au niveau de l'éminence médiane (EM), un organe circumventriculaire qui constitue une interface atypique caractérisée par la présence de vaisseaux fenêtrés et de cellules gliales hautement spécialisées : les tanocytes.

Les études issues de notre laboratoire ont montré que les tanocytes participent activement aux propriétés, à la fonctionnalité et à la modulation de l'interface sang-hypothalamus médiobasal, régulant ainsi les grandes fonctions physiologiques de l'organisme. Cette revue décrira dans un premier temps l'organisation de l'interface sang-hypothalamus médiobasal et mettra en valeur la position particulière des tanocytes dans celle-ci. Elle se focalisera ensuite sur la capacité de ces tanocytes à remodeler l'organisation de cette interface et à moduler par ce biais les échanges sang/hypothalamus.

Organisation de l'interface sang-hypothalamus médiobasal

Assurant l'homéostasie cérébrale nécessaire au bon fonctionnement des cellules neurales, les interfaces sang-cerveau sont le siège de barrières physiques et métaboliques, qui permettent un contrôle des échanges entre les deux domaines (Abbott *et al.*, 2010). Dans la majorité des régions cérébrales, ces barrières sont

portées par les cellules endothéliales non fenêtrées et unies par des jonctions serrées (JS), qui tapissent les vaisseaux, eux-mêmes cernés par une lame basale et par les pieds des astrocytes, formant ainsi la barrière hémato-encéphalique (BHE) (figure 1) (Abbott *et al.*, 2010). Au niveau de l'EM, les vaisseaux possèdent un phénotype particulier. Caractérisés par leur membrane basale très fine, leurs nombreuses fenestrations et vésicules, et l'absence de JS, ces vaisseaux sont considérés comme exempts de barrière (Gross, 1992). La caractéristique principale de ces vaisseaux est la présence de fenestrations au niveau de leur endothélium qui permettent une communication sang/cerveau libre (Mullier *et al.*, 2010; Ciofi, 2011). Ces fenestrations constituent des pores de forme octogonale occupés par un diaphragme de nature protéique (protéine associée aux vésicules du plasmalemma 1 chez le rat ou MECA-32 chez la souris), chargé négativement (Stan, 2007). En se projetant sur ces vaisseaux fenêtrés, les neurones hypothalamiques neurosécréteurs libèrent leurs neurohormones dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire (Ganong, 2000). À l'inverse, certains auteurs suggèrent que l'EM serait également une porte d'entrée vers le cerveau, en particulier vers le noyau arqué hypothalamique (NA), un noyau impliqué dans la régulation de la balance énergétique (Ciofi, 2011). En effet, l'accès de petites molécules vers le parenchyme cérébral y étant 200 à 700 fois plus rapide que dans les zones où la BHE est présente, l'EM jouerait le rôle de « fenêtre sur le cerveau » (Gross & Weindl, 1987). Cependant, les échanges sang/cerveau dans cette région cérébrale ne sont pas totalement libres en raison de la présence d'une cellule épendymaire spécialisée : le tanocyte.

Décrits pour la première fois en 1954 par Horstmann, les tanocytes sont des cellules épendymogliales hautement spécialisées formant le plancher du 3^e ventricule au niveau de l'EM et du NA. Structuralement différents des cellules épendymaires dites « classiques », les tanocytes forment le mur ventriculaire *via* leur pôle apical et envoient un long et unique prolongement dans le parenchyme cérébral (Rodríguez *et al.*, 2005). Dans l'EM, ce long prolongement se projette dans la zone externe au contact des vaisseaux fenêtrés, formant ainsi un « pont » entre le compartiment sanguin et le compartiment ventriculaire (figure 1) (Mullier *et al.*, 2010). Dans le NA, ce prolongement s'étend jusqu'aux vaisseaux de la BHE qu'il entoure de ses pieds tanocytaires, remplaçant ainsi les pieds astrocytaires normalement présents autour des vaisseaux de la BHE (figure 1) (Mullier *et al.*, 2010). Certains auteurs ont également décrit l'existence de contacts de ces pieds avec les neurones du NA et des autres noyaux hypothalamiques modulant ainsi leur activité (Coppola *et al.*, 2007; Lanfray *et al.*, 2013). De nombreuses fonctions ont été attribuées aux tanocytes

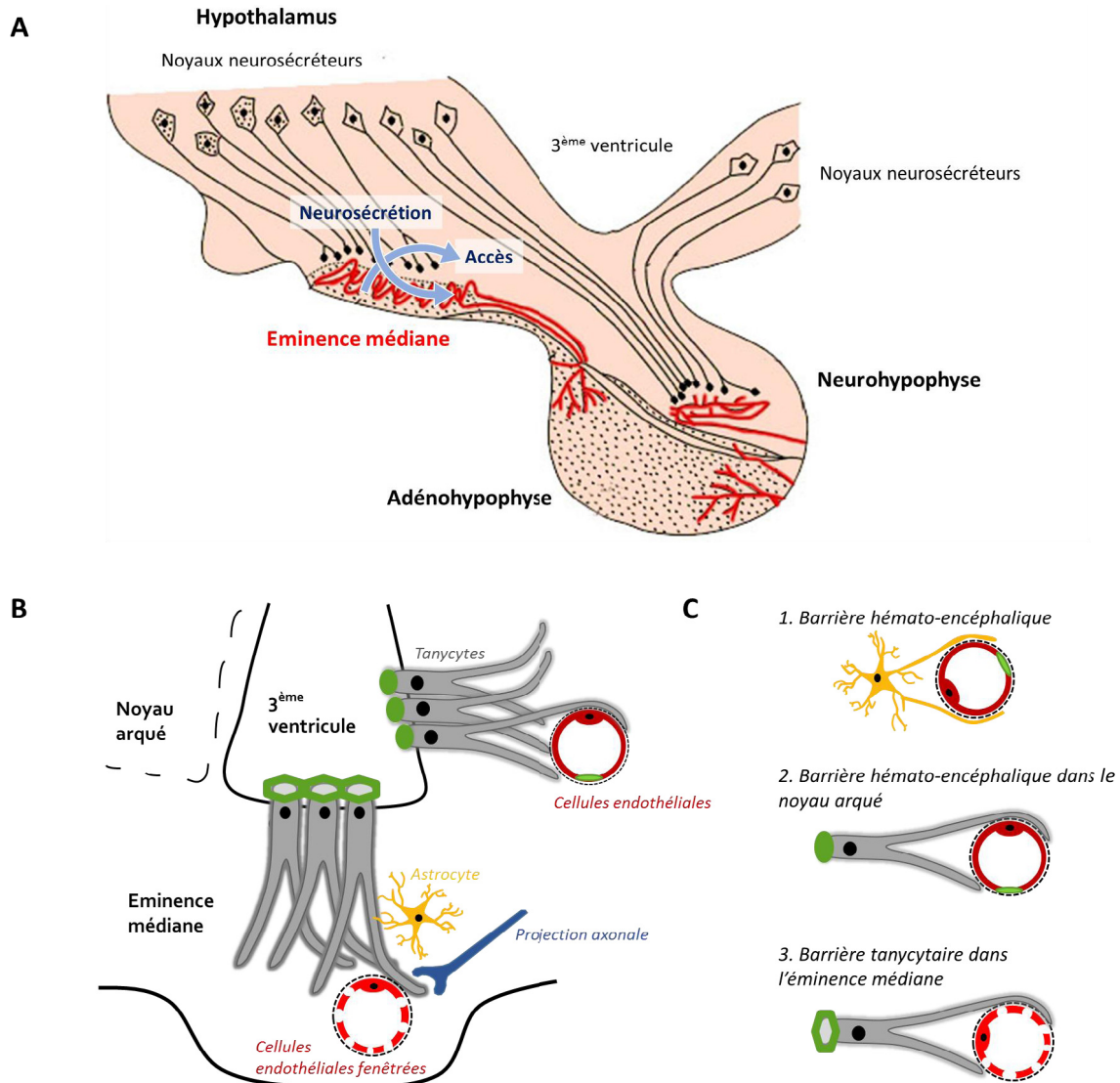


Fig. 1. Organisation de l'interface sang-hypothalamus médiobasal. (A) Localisation de l'éminence médiane en vue sagittale. L'éminence médiane, grâce à ses vaisseaux fenêtrés (en rouge) facilite les échanges sang/hypothalamus. Elle permet à la fois la neurosécrétion des hormones synthétisées par les neurones hypothalamiques dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire et un accès des hormones synthétisées par les organes périphériques vers les noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation des grandes fonctions physiologiques. (B) Représentation schématique de l'interface sang-hypothalamus en vue coronale. Le tanocyte (gris), une cellule épéndymo-gliale formant le plancher du 3^e ventricule, fait partie intégrante de l'interface sang-hypothalamus en s'associant aux capillaires cérébraux de la région (rouge). Dans l'éminence médiane, il s'associe aux vaisseaux fenêtrés tandis que dans le noyau arqué, il s'associe aux vaisseaux de la barrière hémato-encéphalique. Les tanocytes contactant les vaisseaux sans propriétés de barrière de l'éminence médiane sont eux-mêmes porteurs de ces propriétés en exprimant des protéines de jonctions serrées (vert) organisées en nid d'abeille autour de leur corps cellulaire, formant ainsi la « barrière tanocytaire » et assurant l'homéostasie cérébrale. Au niveau du noyau arqué, l'homéostasie cérébrale étant assurée par les vaisseaux de la barrière hémato-encéphalique, les tanocytes ne forment pas de « barrière tanocytaire ». (C) Représentation schématique des différentes associations cellules endothéliales/cellules gliales présentes dans l'hypothalamus médiobasal incluant la barrière hémato-encéphalique (1), la barrière hémato-encéphalique spécialisée du noyau arqué (2) et la « barrière tanocytaire » (3). Les propriétés de barrière (jonctions serrées, en vert) sont portées soit par les cellules endothéliales (1 et 2) soit par les tanocytes (3). Les tanocytes remplacent les astrocytes au niveau de l'éminence médiane et du noyau arqué, rendant l'interface sang-hypothalamus spécialisée et sujette à des réorganisations structurales. Dans toutes les figures, la ligne pointillée indique la membrane basale.

notamment dans le contrôle de la balance énergétique, la thermorégulation et la reproduction (voir pour revue Prévot, 2002; Rodríguez *et al.*, 2005; Bolborea & Dale, 2013a). Nos études ont montré que les tanycytes possèdent également une fonction majeure au sein de l'interface sang-hypothalamus médiobasal : celle du maintien de l'homéostasie cérébrale.

Rôle du tanycyte dans l'interface sang-hypothalamus médiobasal

La barrière tanycytaire : maintien de l'homéostasie cérébrale

Alors que les astrocytes, les cellules gliales de la BHE, sont cruciaux pour l'établissement et le maintien des propriétés de barrière, les tanycytes en sont directement porteurs, suppléant ainsi les vaisseaux fenêtrés de l'EM qui n'en possèdent pas. Les propriétés de barrière des tanycytes reposent principalement sur l'existence de complexes de JS au niveau de leur pôle apical (figure 1) (Mullier *et al.*, 2010). La présence de ces JS a été suggérée pour la première fois par Brightman en 1969, puis dans les études de Wagner & Pilgrim en 1974 et Broadwell & Brightman en 1976. Cependant, elle n'a réellement été établie qu'en 1992 par Smith *et al.* et en 1994 par Petrov *et al.* par la visualisation de ZO-1, une protéine de JS, au niveau des tanycytes de l'EM. Ces observations ont été validées et complétées au sein de notre laboratoire par l'étude de Mullier *et al.* en 2010. Nous avons montré qu'en plus de ZO1, les tanycytes de l'EM, aussi appelés tanycytes β , expriment l'occludine, ZO-1, la claudine 5 (également retrouvées au niveau de la BHE et des plexus choroïdes) et la claudine 1 (uniquement retrouvée dans les régions cérébrales possédant des vaisseaux fenêtrés tels les plexus choroïdes (PC) ou les autres organes circumventriculaires) (Mullier *et al.*, 2010; Langlet *et al.*, 2013a, 2013b). Ces protéines de JS sont organisées en ceintures continues encerclant le corps cellulaire de chaque tanycyte, ressemblant ainsi à des « nids d'abeille » au niveau du mur ventriculaire (figure 1) (Mullier *et al.*, 2010; Langlet *et al.*, 2013a). Cette barrière physique, que nous appelons « barrière tanycytaire », bloque la diffusion par voie paracellulaire (figure 2), assurant ainsi l'homéostasie cérébrale. En effet, diverses publications ont montré que des colorants, injectés dans la circulation sanguine, entrent aisément dans l'EM étant donné la présence de vaisseaux fenêtrés (Broadwell & Brightman, 1976; Mullier *et al.*, 2010), mais y restent cloîtrés par la barrière tanycytaire. De plus, si ces colorants sont injectés dans le système ventriculaire, ils diffusent dans l'hypothalamus, mais ne pénètrent pas dans l'EM, témoignant de l'étanchéité du plancher

du 3^e ventricule (Mullier *et al.*, 2010). L'existence d'une barrière métabolique, caractéristique des autres barrières cérébrales telles la BHE ou les PC et spécifiée par la présence de pompes d'efflux et d'enzymes (Abbott *et al.*, 2010), doit encore être étudiée au niveau de la barrière tanycytaire. Mullier *et al.* ont également décrit une organisation différentielle des protéines de JS tanycytaires en fonction des vaisseaux contactés. En effet, les tanycytes du NA, aussi appelés tanycytes α , contactant les vaisseaux de la BHE n'expriment pas la claudine 1 et possèdent une organisation diffuse non fonctionnelle des autres protéines de JS (à savoir l'occludine, ZO-1, la claudine 5). Les tanycytes α ne forment donc pas de barrière tanycytaire (l'homéostasie cérébrale étant assurée par les vaisseaux de la BHE) et autorisent des échanges libres entre le parenchyme cérébral et le liquide céphalo-rachidien (figures 1 et 2) (Mullier *et al.*, 2010). Les différentes observations mettent en exergue deux points clés dans l'organisation de l'interface sang-hypothalamus : une association 1 – physique et 2 – phénotypique entre les cellules endothéliales et les tanycytes (*i.e.*, une association entre les vaisseaux fenêtrés et les tanycytes porteurs de barrière sang/cerveau dans l'EM, et entre les vaisseaux de la BHE et les tanycytes sans propriétés de barrière dans le NA). Ces particularités suggèrent fortement l'existence de dialogues chimiques entre ces deux types cellulaires dont toute la complexité reste à découvrir (figure 3).

Le tanycyte : un relai entre le sang et le cerveau

La présence de JS au pôle apical des tanycytes polarise également le tanycyte et, assure, comme dans la BHE, des transports transcellulaires spécialisés (figure 2). Une première preuve de cette hypothèse vient des études de Brawer qui décrivent la présence de nombreuses vésicules, granules et autres gouttelettes lipidiques dans les pieds tanycytaires et suggèrent une sécrétion épendymale et/ou une endocytose de substances venant de la circulation sanguine (Brawer, 1972). Par la suite, plusieurs molécules nécessaires à l'endocytose médiée par récepteur ont été mises en évidence dans les tanycytes. Ces cellules épendymaires expriment notamment la clathrine, la cavéoline 1, ARF6 (facteur de ribosylation de l'ADP 6) ou encore Rab4 (Peruzzo *et al.*, 2004). De plus, la distribution différentielle de ces molécules selon le type de tanycytes et leur pôle apical ou basal suggère des directions d'endocytose différentes et spécifiques pour chaque tanycyte (Peruzzo *et al.*, 2004). L'internalisation de substances par les tanycytes a déjà été observée, notamment celle de l'IGF1 (Fernandez-Galaz *et al.*, 1996) ou de la dopamine (Scott *et al.*, 1974). Cependant, si ces substances sont détectées dans les tanycytes, les

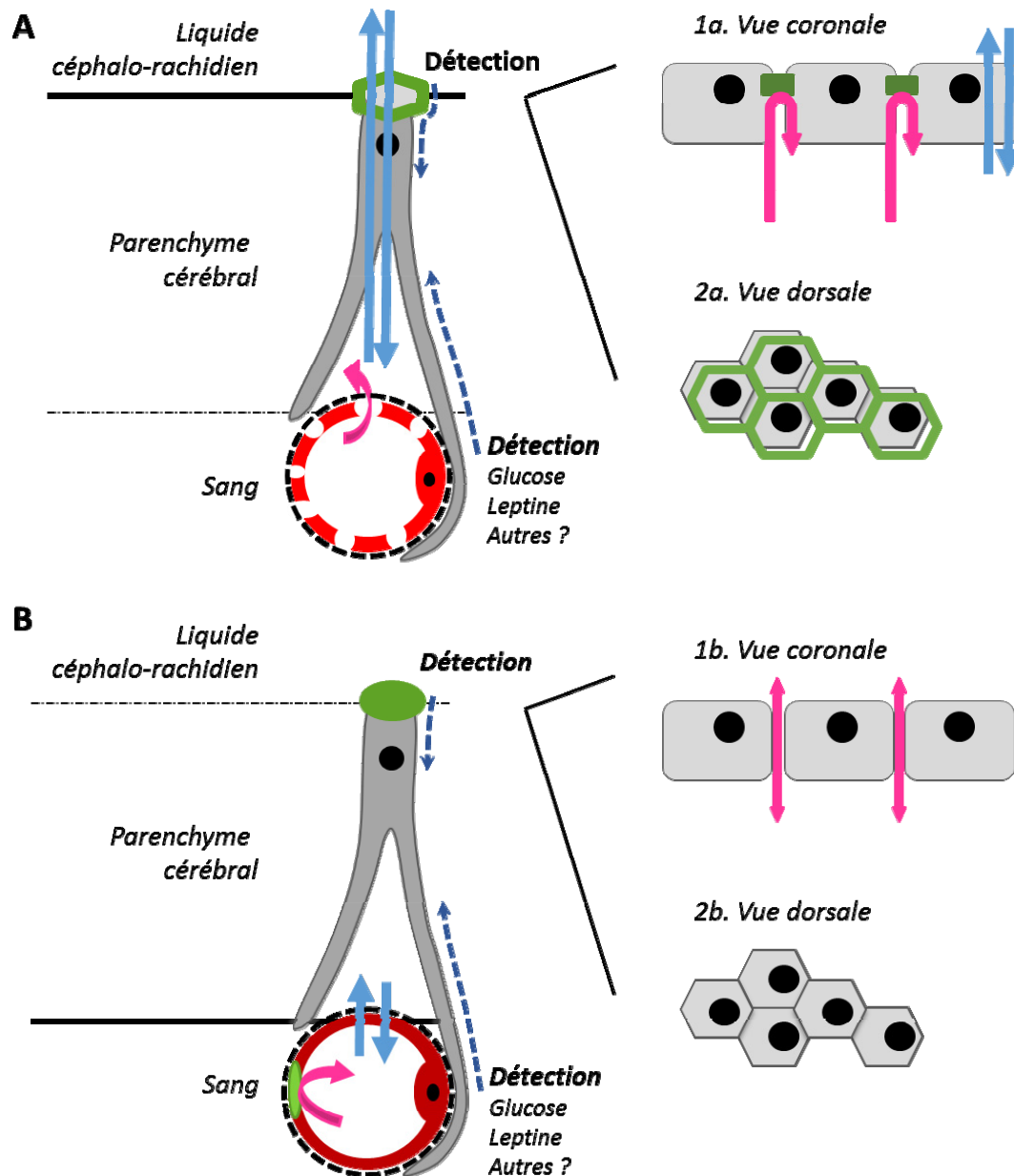


Fig. 2. Rôles des tanycytes dans l'interface sang-hypothalamus. (A) Rôle du tanycyte de l'éminence médiane (ou tanycyte β). Au niveau de l'éminence médiane, les molécules diffusent librement dans le parenchyme cérébral (flèche rose) grâce aux vaisseaux fenêtrés. Afin d'assurer l'homéostasie cérébrale, la barrière sang/cerveau absente au niveau de ces vaisseaux est délocalisée au niveau du mur ventriculaire formé par les tanycytes β . Grâce à leurs jonctions serrées organisées en nid d'abeille (vert), les tanycytes β bloquent la diffusion paracellulaire vers le liquide céphalo-rachidien (barrière tanycytaire, A et 1a). De plus, la présence de jonctions serrées permet la polarisation cellulaire et par conséquent la mise en place de transports transcellulaires spécifiques (flèches bleues). Enfin, les tanycytes β sont des senseurs capables de détecter, dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, les variations de nutriments comme le glucose ou d'hormones comme la leptine. Par ce biais, le tanycyte est capable de détecter les variations des signaux métaboliques relatant l'état physiologique de l'organisme. (B) Rôle du tanycyte de l'éminence médiane (ou tanycyte α). Au niveau du noyau arqué et du noyau ventromédian, les vaisseaux de la barrière hémato-encéphalique assurent l'homéostasie cérébrale. Les propriétés de barrière sont portées directement par l'endothélium (jonctions serrées en vert) qui bloque la diffusion paracellulaire (flèche rose, B) et assure les transports transcellulaires spécifiques (flèches bleues, B). Les tanycytes α ne s'organisent donc pas en « barrière tanycytaire ». Les tanycytes α sont également capables de détecter les variations de nutriments ou d'hormones.

arguments selon lesquels elles passent du sang vers le LCR, ou inversement, sont restés longtemps sujets à controverses : en effet, certains suggéraient que les substances absorbées étaient envoyées directement vers les endosomes en vue de leur dégradation, tandis que d'autres supposaient des phénomènes de transcytose (Flament-Durand & Brion, 1985; Peruzzo *et al.*, 2004; Rodríguez *et al.*, 2005). Cependant, une étude issue de notre laboratoire appuie l'hypothèse d'une transcytose tanycytaire. En effet, la leptine, une hormone anorexigène synthétisée par le tissu adipeux, est endocytée au niveau des pieds tanycytaires par les vésicules recouvertes de clathrine puis libérée dans le 3^e ventricule par un mécanisme ERK-dépendant avant d'être distribuée à l'hypothalamus *via* le liquide céphalo-rachidien et d'assurer la régulation de la prise alimentaire (Balland *et al.*, 2014) (figure 2).

Le tanycyte possède donc une position stratégique au sein de l'interface hémato-hypothalamique assurant à la fois l'homéostasie cérébrale et la régulation des échanges sang/cerveau.

Rôle des tanycytes dans la réorganisation neuroanatomique de l'interface sang-hypothalamus

Par leur position clé, les tanycytes sont également capables de moduler l'organisation de l'interface sang-hypothalamus et lui confèrent ainsi la grande plasticité nécessaire à la régulation de différentes fonctions physiologiques.

Plasticité de l'interface sang-hypothalamus et régulation de la balance énergétique

Au niveau de l'hypothalamus médiobasal, l'homéostasie énergétique est assurée par plusieurs noyaux dont l'un des plus importants est le noyau arqué hypothalamique (NA) (Cone *et al.*, 2001). Le NA étant capable de recevoir et d'intégrer les informations métaboliques périphériques, pour ensuite les relayer vers les autres noyaux hypothalamiques, l'accès des molécules périphériques à cette structure constitue donc une étape importante dans la régulation de la prise alimentaire. Nos travaux ont révélé que, grâce aux vaisseaux fenêtrés de l'EM, des signaux métaboliques régulant la prise alimentaire ont un accès direct au NA en cas de déséquilibre énergétique (Langlet *et al.*, 2013a). En effet, nous avons montré que les caractéristiques structurales de l'EM, *i.e.* la présence de vaisseaux fenêtrés associée à la barrière tanycytaire, restreignent l'accès des molécules périphériques au parenchyme de l'EM en condition alimentée, mais que ces caractéristiques sont

étendues au NA en cas de déséquilibre de la balance énergétique, ouvrant ainsi la « fenêtre » sur le NA (figure 3) (Langlet *et al.*, 2013a). Lors d'une mise à jeun de 24 h chez la souris, le nombre de vaisseaux fenêtrés augmente dans l'EM et dans le parenchyme du NA. Ce phénomène repose principalement sur l'apparition de fenestrations sur des vaisseaux préexistants, et initialement porteurs de la BHE. De plus, les tanycytes contactant par leur prolongement ces nouveaux vaisseaux fenêtrés réorganisent leurs protéines de JS en nid d'abeille et forment ainsi une barrière tanycytaire. Ce phénomène est associé à l'expression *de novo* d'une protéine de JS, la claudine 1, connue pour induire la réorganisation des autres protéines de JS, telles que l'occludine ou ZO1 (déjà exprimées par les tanycytes du NA à l'état alimenté mais non organisées en ceinture continue), en JS fonctionnelles. Les mécanismes sous-jacents à cette plasticité reposent sur un dialogue tanycytes/cellules endothéliales *via* le VEGF-A (Langlet *et al.*, 2013a). En effet, l'invalidation du gène du VEGF-A dans les tanycytes à l'âge adulte a montré que le VEGF-A sécrété par les tanycytes est suffisant pour induire la plasticité de l'interface sang/hypothalamus lors du jeûne (figure 3) (Langlet *et al.*, 2013a). De plus, nous avons montré que l'hypoglycémie induite par la mise à jeun est à l'origine de l'augmentation de l'expression du VEGF-A (Langlet *et al.*, 2013a). En effet, une glucopénie induite par le 2-désoxyglucose (2-DG, un analogue non métabolisable du glucose) induit également une augmentation du VEGF-A et une réorganisation structurale de l'interface sang-hypothalamus, tandis que le maintien de la glycémie par une perfusion contrôlée de glucose durant le jeûne fait disparaître la plasticité de l'interface. L'augmentation de l'expression du VEGF-A lors d'une hypoglycémie serait due à la stabilisation de l'ARN messager du VEGF (Stein *et al.*, 1995) et à l'augmentation de sa transcription (Akiri *et al.*, 1998). Ce phénomène pourrait faire intervenir le facteur de transcription HIF-1 qui augmente dans les tanycytes lors du jeûne et qui est connu pour induire l'expression du VEGF-A lors de l'hypoxie et de l'hypoglycémie (Carmeliet *et al.*, 1998).

La détection de l'hypoglycémie se ferait directement par les tanycytes qui modifieraient alors leur expression génique en fonction de celle-ci. En effet, de récentes publications ont décrit que les tanycytes étaient des cellules glucosensibles (Bolborea & Dale, 2013) (figure 2). Elles expriment notamment des acteurs impliqués dans les mécanismes de détection du glucose par les cellules β des îlots pancréatiques (Guillam *et al.*, 1997) et par les neurones glucosensibles (Kang *et al.*, 2004), tels que le transporteur de glucose GLUT2 (García *et al.*, 2003), la glucokinase (Millán *et al.*, 2010), et certaines sous-unités de canaux potassiques ATP-dépendants

(Thomzig *et al.*, 2001, 2005). À la suite d'une application directe de glucose, le calcium intracellulaire augmente dans les tanocytes α qui produisent alors de l'ATP (Frayling *et al.*, 2011; Orellana *et al.*, 2012). Les tanocytes pouvant, comme des astrocytes, répondre à différents stimuli comme l'ATP, l'histamine ou l'acétylcholine, par des changements de calcium intracellulaire, l'ATP libéré va agir sur les tanocytes voisins *via* le récepteur P2Y pour propager le signal (Dale, 2011). La propagation du signal se réaliserait également au travers des jonctions GAP (Orellana *et al.*, 2012). Outre le glucose, les tanocytes répondent aussi aux analogues non métabolisables du glucose comme le 2-désoxyglucose (Gotoh *et al.*, 2008; Dale, 2011). Dans plusieurs publications, cette détection du glucose par les tanocytes a été reliée à la régulation de la prise alimentaire notamment par la modulation de l'activation neuronale (Lanfray *et al.*, 2013), ou dans notre étude, par la réorganisation de l'interface sang-cerveau, qui améliore les échanges entre les deux compartiments (Langlet *et al.*, 2013a).

La plasticité de l'interface sang-hypothalamus au niveau de l'EM, observée lors de la mise à jeun, a pour conséquence d'intégrer le NA à la « fenêtre de diffusion » des molécules circulantes et ainsi d'améliorer sa perception des signaux métaboliques périphériques, nécessaire à la régulation de l'équilibre énergétique (figure 3) (Langlet *et al.*, 2013a). En effet, des injections intraveineuses de bleu Evans ou de signaux métaboliques tels que la ghréline (Schaeffer *et al.*, 2013), le glucose et la leptine (Langlet *et al.*, 2013a) ont prouvé que ces molécules atteignent le NA par diffusion *via* les vaisseaux fenêtrés si la plasticité de l'interface sang-hypothalamus le permet.

Lors du jeûne, grâce à la plasticité de l'interface sang/hypothalamus, la détection de l'augmentation des niveaux sanguins de ghréline par les neurones du NA serait facilitée; ceci participerait à la réponse physiologique au jeûne (s'exprimant par une phase d'hyperphagie dans les 30 premières minutes de réalimentation). En effet, cette phase d'hyperphagie n'a pas lieu lorsque la plasticité de l'interface est inhibée. Ces résultats montrent que l'accès amélioré des hormones et des nutriments au NA lors du jeûne grâce à la plasticité de l'interface sang-hypothalamus joue un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire. De plus, en montrant que la plasticité a pour origine l'hypoglycémie engendrée par le jeûne, nos résultats introduisent une nouvelle notion dans la théorie glucostatique émise par Mayer en 1953.

Plasticité de l'interface sang-hypothalamus et régulation de la reproduction

La fonction de reproduction est contrôlée au niveau cérébral par une petite population neuronale

produisant la gonadolibérine (GnRH). Ces neurones, localisés dans l'aire préoptique hypothalamique, régulent l'axe gonadotrope en projetant leur axone vers les vaisseaux fenêtrés de la zone externe latérale de l'EM et en libérant la GnRH dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire (Ganong, 2000). Cependant, les terminaisons nerveuses des neurones à GnRH et les vaisseaux fenêtrés du système porte hypothalamo-hypophysaire sont rarement en contact direct : ils sont généralement séparés par des pieds tanocytaires appartenant aux tanocytes $\beta 1$ (figure 3) (Kozlowski & Coates, 1985). Au moment du pic pré-ovulatoire de GnRH, cette organisation structurale varie : les pieds tanocytaires se rétractent permettant la formation de contacts neurovasculaires entre les neurones à GnRH et les capillaires fenêtrés du système porte (Prévoit *et al.*, 1999). La dissection des mécanismes moléculaires impliqués dans cette réorganisation structurale a montré l'implication des récepteurs à tyrosine kinase de la famille erbB. Ces récepteurs sont déjà connus dans la physiologie de la reproduction : ils interviennent dans le contrôle de l'activité des neurones à GnRH par les astrocytes (voir pour revue Ojeda *et al.*, 2003). Les tanocytes expriment *in vivo* les récepteurs erbB-1 et erbB-2 (Ma *et al.*, 1994). Des études *in vitro* montrent que ces récepteurs s'hétérodimérisent à la suite d'un traitement au TGF α , ce qui conduit à la synthèse de prostaglandine E2 (PGE2) et de TGF $\beta 1$ (figure 3) (Prévoit *et al.*, 2003). Des études morphométriques ont démontré *in vitro* que le TGF $\beta 1$ induit la rétraction des prolongements tanocytaires par remodelage du cytosquelette permettant l'accès aux capillaires fenêtrés, tandis que le TGF α induit l'élongation des prolongements tanocytaires bloquant cet accès. En revanche, une exposition prolongée des tanocytes au TGF α provoque une rétraction des prolongements *via* la synthèse de TGF $\beta 1$ (Prévoit *et al.*, 2003). La PGE2, quant à elle, stimule directement la libération de GnRH par les terminaisons des neurones à GnRH (Clasadonte *et al.*, 2011). Les astrocytes, très nombreux dans l'EM, participent également au remodelage de l'interface au cours du cycle œstral. En effet, ils expriment erbB-1, erbB-2 et erbB-4 et répondent au TGF α par la synthèse de PGE2 (Prévoit *et al.*, 2003). Enfin, les cellules endothéliales engendrent aussi des modifications du cytosquelette des tanocytes *via* le NO, un facteur diffusible qui favorise le contact des projections à GnRH avec l'espace périvasculaire (figure 3) (De Seranno *et al.*, 2004). Les vaisseaux de l'EM se modifient également au cours du cycle œstral. Des rats avec de hauts niveaux de LH présentent plus de vaisseaux immunoréactifs pour PV-1 (*Plasma-lemma Vesicle-associated protein*), un marqueur de fenestrations, ce qui engendrerait une augmentation de leur perméabilité (Ciofi *et al.*, 2009).

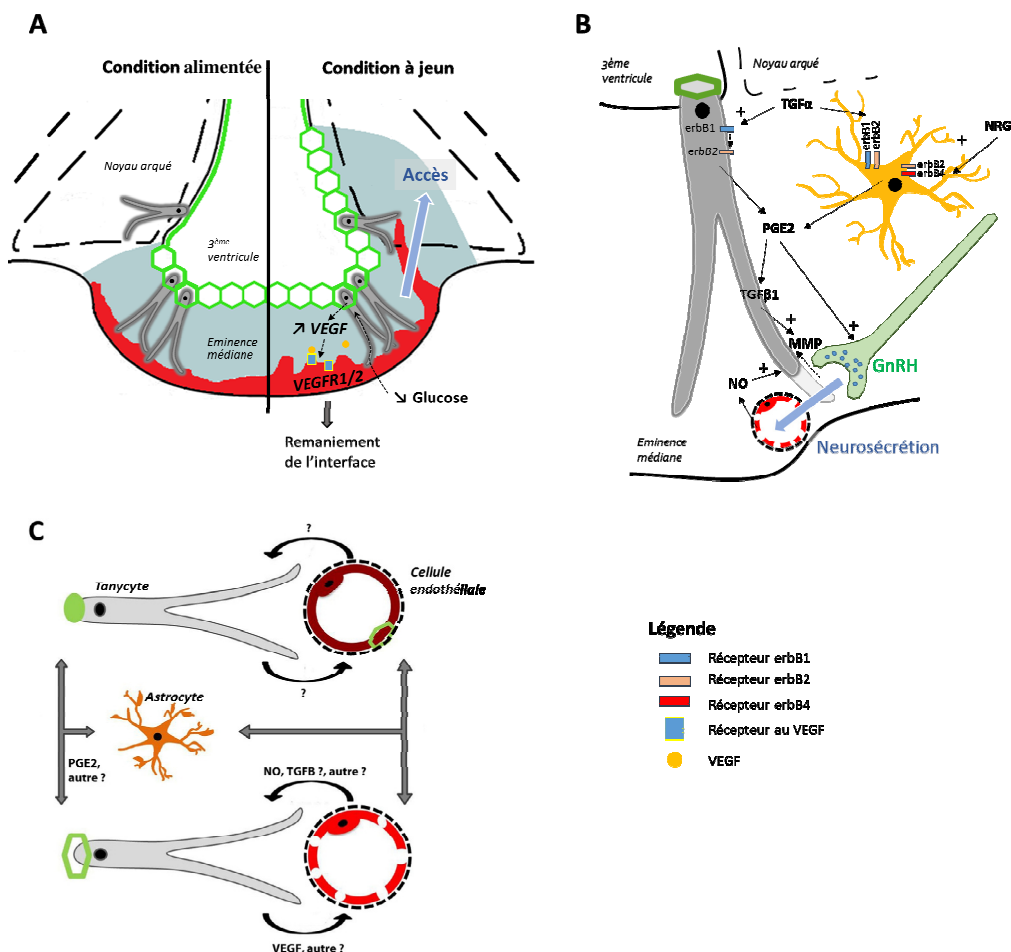


Fig. 3. Plasticité de l'interface sang-hypothalamus dépendante des communications entre les cellules endothéliales, les astrocytes et les tanocytes. (A) Représentation schématique de la réorganisation de l'interface sang-hypothalamus induite par le jeûne et extension de la « fenêtre cérébrale » au noyau arqué ventromédian. Pendant le jeûne, les tanocytes détectent l'hypoglycémie, ce qui induit l'augmentation de l'expression et de la sécrétion du VEGF-A. Ce VEGF-A libéré au contact des vaisseaux va induire leur fenestration *via* les VEGFR1 et R2 : une augmentation du nombre de vaisseaux fenêtrés est observée dans l'éminence médiane et de nouveaux vaisseaux fenêtrés apparaissent dans le noyau arqué, ce qui augmente la surface d'échange sang/cerveau. Par un mécanisme encore inconnu, la présence de vaisseaux fenêtrés induirait la réorganisation des protéines de jonctions serrées tanocytaires en complexes fonctionnels afin d'assurer l'homéostasie cérébrale. Ces réorganisations structurales favorisent par conséquent l'accès des molécules circulantes dans le sang vers le noyau arqué. (B) Représentation schématique de la réorganisation de l'interface sang-hypothalamus impliquée dans le contrôle de la neurosécrétion de la GnRH dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire. La liaison du TGF α (facteur de croissance de transformation) aux récepteurs tanocytaires et astrocytaires erbB-1, ainsi que la fixation de la neuréguline (NRG) aux récepteurs erbB-4 astrocytaires entraînent le recrutement du corécepteur erbB-2 et la transduction du signal. La signalisation en aval des récepteurs erbB conduit à la sécrétion de molécules bioactives telles que la prostaglandine E2 (PGE2) capables de stimuler la libération par les terminaisons nerveuses de gonadolibérine (GnRH). En outre, l'activation dépendante du ligand des récepteurs erbB-1 dans les tanocytes entraîne des réorganisations structurales, caractérisées par une phase initiale d'excroissance induite par TGF α et une phase secondaire de rétraction induite par le TGF β . La rétraction ultérieure nécessite la synthèse de la PGE2, et l'activité des métalloprotéinases matricielles (MMP). Par ailleurs, la production d'oxyde nitrique (NO) par les cellules endothéliales des capillaires fenêtrés favorise l'accès des terminaisons nerveuses à GnRH à la circulation sanguine en provoquant des changements cytoarchitecturaux des pieds tanocytaires et stimule la libération de GnRH. (C) Représentation schématique des interactions entre les cellules endothéliales, les tanocytes et les astrocytes impliqués dans les réorganisations de l'interface sang-hypothalamus. La plasticité de l'interface sang-hypothalamus est basée sur des communications intercellulaires. Certains facteurs nécessaires à cette plasticité ont déjà été établis mais d'autres restent à être découverts pour comprendre la complexité architecturale et fonctionnelle de l'interface sang-hypothalamus.

Plasticité de l'interface sang-hypothalamus et régulation des autres fonctions physiologiques

Les tanocytes possédant de nombreuses autres fonctions (voir pour revue Rodríguez *et al.*, 2005; Bolborea & Dale, 2013), des remaniements de l'interface sang-hypothalamus pourraient alors se produire dans d'autres contextes. Notamment, les tanocytes sont décrits comme étant sensibles à la photopériode. Dans l'environnement, l'alternance saisonnière de jours longs et jours courts induit des adaptations comportementales en ce qui concerne la reproduction ou le comportement alimentaire, qui se conforment au climat ou à la disponibilité en nourriture par exemple. En fonction de la photopériode, les tanocytes subissent des modifications d'expression de gènes impliqués dans la thermorégulation et le métabolisme énergétique (voir pour revue Bolborea & Dale, 2013). Bien que la modulation de cette expression génique (notamment celle des enzymes régulant le système thyroïdien) ait un impact direct sur l'activité des neurones hypothalamiques (Coppola *et al.*, 2007), nous pouvons tout de même émettre l'hypothèse selon laquelle l'interface sang-hypothalamus pourrait également être modulée et participer au contrôle du comportement en fonction des rythmes saisonniers.

Tanocytes présents dans d'autres régions cérébrales

Alors que les tanocytes ont initialement été décrits au niveau de l'EM, la présence de cellules possédant des caractéristiques comparables a également été observée dans les autres organes circumventriculaires (OCV). Ces structures cérébrales atypiques bordent les 3^e et 4^e ventricules et jouent un rôle dans le contrôle de diverses fonctions physiologiques telles que la régulation hydrique, ou la balance énergétique (Gross & Weindl, 1987). Comme l'EM, ces OCV sont des interfaces sang-cerveau spécialisées caractérisées par la présence d'un plexus capillaire dense formé de vaisseaux fenêtrés et dépourvus de complexes de JS (Ciofi, 2011; Langlet *et al.*, 2013b). De manière intéressante, nous avons montré qu'au niveau de l'organe vasculaire de la lame terminale (OVLt), de l'organe subfornical (SFO) et de l'*area postrema* (AP), les cellules épendymaires formant le mur ventriculaire possèdent un long prolongement cytoplasmique envoyé au contact des vaisseaux fenêtrés (Langlet *et al.*, 2013b).

De plus, ces tanocytes possèdent des complexes de JS organisés en « nid d'abeille » autour de leur corps cellulaire, associés à des propriétés de barrière (Langlet *et al.*, 2013b). La présence de ces JS fonctionnelles ainsi que la présence de microvillosités

(Klara & Brizzee, 1977), des saillies proéminentes à la surface de l'épendyme (Mestres & Rascher, 1994), et des vésicules dans des cellules épendymaires bordant ces OCV (Peruzzo *et al.*, 2004; Rodríguez *et al.*, 2005) suggèrent que ces tanocytes sont également capables de réguler les échanges sang/cerveau et de transporter des macromolécules entre le compartiment sanguin et le compartiment ventriculaire. Cela soulève plusieurs questions fascinantes : ces cellules sont-elles potentiellement impliquées dans la régulation d'échanges entre le sang, le cerveau et le liquide céphalo-rachidien dans les autres OCV ? Sont-elles chémosensibles ? Quels sont leurs rôles dans le contrôle des autres fonctions physiologiques ? Induisent-elles aussi des remaniements de l'interface sang-cerveau pour augmenter ou diminuer la zone de diffusion cérébrale ?

Conclusion

Les tanocytes confèrent à l'interface hémato-hypothalamique des propriétés particulières, quant à son organisation, sa fonctionnalité et la régulation des échanges sang/cerveau. Grâce aux communications avec les cellules endothéliales et les astrocytes voisins (figure 3), les tanocytes modulent à la fois la neurosécrétion hypothalamique et l'accès des molécules périphériques vers les grands centres régulateurs. Par ce biais, les tanocytes participent d'une manière indirecte à la régulation des grandes fonctions physiologiques et deviennent par conséquent un objet d'étude intéressant pour la compréhension des désordres neuroendocriniens.

Références

- Abbott N.J., Patabendige A.A.K., Dolman D.E.M., Yusof S.R., Begley D.J., Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*, 2010, 37, 13–25.
- Akiri G., Nahari D., Finkelstein Y., Le S.Y., Elroy-Stein O., Levi B.Z., Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is mediated by internal initiation of translation and alternative initiation of transcription. *Oncogene*, 1998, 17, 227–236.
- Balland E., Dam J., Langlet F., Caron E., Steculorum S., Messina A., Rasika S., Falluel-Morel A., Anouar Y., Dehouck B., Trinquet E., Jockers R., Bouret S.G., Prévot V., Hypothalamic tanocytes are an ERK-gated conduit for leptin into the brain. *Cell Metab*, 2014, 19, 293–301.
- Bolborea M., Dale N., Hypothalamic tanocytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends Neurosci*, 2013, 36, 91–100.
- Brawer J.R., The fine structure of the ependymal tanocytes at the level of the arcuate nucleus. *J Comp Neurol*, 1972, 145, 25–41.

- Brightman M.W., Reese T.S., Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J Cell Biol*, 1969, 40, 648–677.
- Broadwell R.D., Brightman M.W., Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood. *J Comp Neurol*, 1976, 166, 257–283.
- Carmeliet P., Dor Y., Herbert J.M., Fukumura D., Brusselmans K., Dewerchin M., Neeman M., Bono F., Abramovitch R., Maxwell P., Koch C.J., Ratcliffe P., Moons L., Jain R.K., Collen D., Keshert E., Keshet E., Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature*, 1998, 394, 485–490.
- Ciofi P., The arcuate nucleus as a circumventricular organ in the mouse. *Neurosci Lett*, 2011, 487, 187–190.
- Ciofi P., Garret M., Lapirot O., Lafon P., Loyens A., Prévot V., Levine J.E., Brain-endocrine interactions: a microvascular route in the mediobasal hypothalamus. *Endocrinology*, 2009, 150, 5509–5519.
- Clasadonte J., Poulain P., Hanchate N.K., Corfas G., Ojeda S.R., Prévot V., Prostaglandin E2 release from astrocytes triggers gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron firing via EP2 receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108, 16104–16109.
- Cone R.D., Cowley M.A., Butler A.A., Fan W., Marks D.L., Low M.J., The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, 25 Suppl 5, S63–67.
- Coppola A., Liu Z.-W., Andrews Z.B., Paradis E., Roy M.-C., Friedman J.M., Ricquier D., Richard D., Horvath T.L., Gao X.-B., Diano S., A central thermogenic-like mechanism in feeding regulation: an interplay between arcuate nucleus TR3 and UCP2. *Cell Metab*, 2007, 5, 21–33.
- Dale N., Purinergic signaling in hypothalamic tanycytes: potential roles in chemosensing. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22, 237–244.
- De Seranno S., Estrella C., Loyens A., Cornea A., Ojeda S.R., Beauvillain J.-C., Prévot V., Vascular endothelial cells promote acute plasticity in ependymoglia cells of the neuroendocrine brain. *J Neurosci*, 2004, 24, 10353–10363.
- Fernandez-Galaz M.C., Torres-Aleman I., Garcia-Segura L.M., Endocrine-dependent accumulation of IGF-I by hypothalamic glia. *Neuroreport*, 1996, 8, 373–377.
- Flament-Durand J., Brion J.P., Tanycytes: morphology and functions: a review. *Int Rev Cytol*, 1985, 96, 121–155.
- Frayling C., Britton R., Dale N., ATP-mediated glucosensing by hypothalamic tanycytes. *J Physiol*, 2011, 589, 2275–2286.
- Ganong W.F., Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2000, 27, 422–427.
- García M.A., Millán C., Balmaceda-Aguilera C., Castro T., Pastor P., Montecinos H., Reinicke K., Zúñiga F., Vera J.C., Oñate S.A., Nualart F., Hypothalamic ependymal-glial cells express the glucose transporter GLUT2, a protein involved in glucose sensing. *J Neurochem*, 2003, 86, 709–724.
- Gotoh H., Okumura A., Nagai K., Okumura N., Localization of phospho-tyrosine489-beta-adducin immunoreactivity in the hypothalamic tanycytes and its involvement in energy homeostasis. *Brain Res*, 2008, 1228, 97–106.
- Gross P.M., Circumventricular organ capillaries. *Prog Brain Res*, 1992, 91, 219–233.
- Gross P.M., Weindl A., Peering through the windows of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1987, 7, 663–672.
- Guillam M.T., Hümmeler E., Schaerer E., Yeh J.I., Birnbaum M.J., Beermann F., Schmidt A., Dériaz N., Thorens B., Wu J.Y., Early diabetes and abnormal postnatal pancreatic islet development in mice lacking Glut-2. *Nat Genet*, 1997, 1, 327–330.
- Horstmann E., Die Faserghlia des Selachiergehirns. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 1954, 39, 588–617.
- Kang L., Routh V.H., Kuzhikandathil E.V., Gaspers L.D., Levin B.E., Physiological and molecular characteristics of rat hypothalamic ventromedial nucleus glucosensing neurons. *Diabetes*, 2004, 53, 549–559.
- Klara P.M., Brizzee K.R., Ultrastructure of the feline area postrema. *J Comp Neurol*, 1977, 72, 409–431.
- Kozłowski G.P., Coates P.W., Ependymoneuronal specializations between LHRH fibers and cells of the cerebroventricular system. *Cell Tissue Res*, 1985, 242, 301–311.
- Lanfray D., Arthaud S., Ouellet J., Compère V., Do Rego J.-L., Leprince J., Lefranc B., Castel H., Bouchard C., Monge-Roffarello B., Richard D., Pelletier G., Vaudry H., Tonon M.-C., Morin F., Gliotransmission and brain glucose sensing: critical role of endocannabinoids. *Diabetes*, 2013, 62, 801–810.
- Langlet F., Levin B.E., Luquet S., Mazzone M., Messina A., Dunn-Meynell A.A., Balland E., Lacombe A., Mazur D., Carmeliet P., Bouret S.G., Prévot V., Dehouck B., Tanycytic VEGF-A boosts blood-hypothalamus barrier plasticity and access of metabolic signals to the arcuate nucleus in response to fasting. *Cell Metab*, 2013a, 17, 607–617.
- Langlet F., Mullier A., Bouret S.G., Prévot V., Dehouck B., Tanycyte-like cells form a blood-cerebrospinal fluid barrier in the circumventricular organs of the mouse brain. *J Comp Neurol*, 2013b, 521, 3389–3405.
- Ma Y.J., Hill D.F., Junier M.P., Costa M.E., Felder S.E., Ojeda S.R., Expression of epidermal growth factor receptor changes in the hypothalamus during the onset of female puberty. *Mol Cell Neurosci*, 1994, 5, 246–262.
- Mayer J., Glucostatic Mechanism of Regulation of Food Intake. *N Engl J Med*, 1953, 249, 13–16.
- Mestres P., Rascher K., The ventricular system of the pigeon brain: a scanning electron microscope study. *J Anat*, 1994, 184, 35–58.
- Millán C., Martínez F., Cortés-Campos C., Lizama I., Yañez M.J., Llanos P., Reinicke K., Rodríguez F., Peruzzo B., Nualart F., García M.A., Glial glucokinase expression in adult and post-natal development of the hypothalamic region. *ASN Neuro*, 2010, 2, e00035.

- Mullier A., Bouret S.G., Prévot V., Dehouck B., Differential distribution of tight junction proteins suggests a role for tanocytes in blood-hypothalamus barrier regulation in the adult mouse brain. *J Comp Neurol*, 2010, 518, 943–962.
- Ojeda S.R., Prévot V., Heger S., Lomniczi A., Dziedzic B., Mungenast A., The neurobiology of female puberty. *Horm Res*, 2003, 60 Suppl 3, 15–20.
- Orellana J.A., Sáez P.J., Cortés-Campos C., Elizondo R.J., Shoji K.F., Contreras-Duarte S., Figueroa V., Velarde V., Jiang J.X., Nualart F., Sáez J.C., García M.A., Glucose increases intracellular free Ca^{2+} in tanocytes via ATP released through connexin 43 hemichannels. *Glia*, 2012, 60, 53–68.
- Peruzzo B., Pastor F.E., Blázquez J.L., Amat P., Rodríguez E.M., Polarized endocytosis and transcytosis in the hypothalamic tanocytes of the rat. *Cell Tissue Res*, 2004, 317, 147–164.
- Petrov T., Howarth A.G., Krukoff T.L., Stevenson B.R., Distribution of the tight junction-associated protein ZO-1 in circumventricular organs of the CNS. *Brain Res Mol Brain Res*, 1994, 21, 235–246.
- Prévot V., Glial-neuronal-endothelial interactions are involved in the control of GnRH secretion. *J Neuroendocrinol*, 2002, 14, 247–255.
- Prévot V., Croix D., Bouret S., Dutoit S., Tramu G., Stefano G.B., Beauvillain J.C., Definitive evidence for the existence of morphological plasticity in the external zone of the median eminence during the rat estrous cycle: implication of neuro-glio-endothelial interactions in gonadotropin-releasing hormone release. *Neuroscience*, 1999, 94, 809–819.
- Prévot V., Cornea A., Mungenast A., Smiley G., Ojeda S.R., Activation of erbB-1 signaling in tanocytes of the median eminence stimulates transforming growth factor beta1 release via prostaglandin E2 production and induces cell plasticity. *J Neurosci*, 2003, 23, 10622–10632.
- Rodríguez E.M., Blázquez J.L., Pastor F.E., Peláez B., Peña P., Peruzzo B., Amat P., Hypothalamic tanocytes: a key component of brain-endocrine interaction. *Int Rev Cytol*, 2005, 247, 89–164.
- Schaeffer M., Langlet F., Lafont C., Molino F., Hodson D.J., Roux T., Lamarque L., Verdié P., Bourrier E., Dehouck B., Banères J.-L., Martínez J., Méry P.-F., Marie J., Trinquet E., Fehrentz J.-A., Prévot V., Mollard P., Rapid sensing of circulating ghrelin by hypothalamic appetite-modifying neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110, 1512–1517.
- Scott D.E., Dudley G.K., Knigge K.M., The ventricular system in neuroendocrine mechanisms. II. *In vivo* monoamine transport by ependyma of the median eminence. *Cell Tissue Res*, 1974, 154, 1–16.
- Smith G.M., Shine H.D., Immunofluorescent labeling of tight junctions in the rat brain and spinal cord. *Int J Dev Neurosci*, 1992, 10, 387–392.
- Stan R.V., Endothelial stomatal and fenestral diaphragms in normal vessels and angiogenesis. *J Cell Mol Med*, 2007, 11, 621–643.
- Stein I., Neeman M., Shweiki D., Itin A., Keshet E., Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by hypoxia and hypoglycemia and coregulation with other ischemia-induced genes. *Mol Cell Biol*, 1995, 15, 5363–5368.
- Thomzig A., Wenzel M., Karschin C., Eaton M.J., Skatchkov S.N., Karschin A., Veh R.W., Kir6.1 is the principal pore-forming subunit of astrocyte but not neuronal plasma membrane K-ATP channels. *Mol Cell Neurosci*, 2001, 18, 671–690.
- Thomzig A., Laube G., Prüss H., Veh R.W., Pore-forming subunits of K-ATP channels, Kir6.1 and Kir6.2, display prominent differences in regional and cellular distribution in the rat brain. *J Comp Neurol*, 2005, 484, 313–330.
- Wagner H.J., Pilgrim C., Extracellular and transcellular transport of horseradish peroxidase (HRP) through the hypothalamic tanocyte ependyma. *Cell Tissue Res*, 1974, 152, 477–491.