

PhD Student Jens Lund

Place of enrolment: University of Copenhagen, Faculty of Health and Medical Science
Principal supervisor: Gerhart-Hines Zachary, The Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research

Title of project: Deciphering the Role of Lactate in Brown Fat – Brain Cross-Talk

ABSTRACT

For more than 100 years, lactate has been regarded as inert 'glycolytic waste'. However, our understanding of this metabolite has changed dramatically within recent decades and it is now known that lactate is formed in many tissues under fully aerobic conditions. Moreover, lactate is heavily shuttled between cells and tissues, not just as a combustible compound but also as a signaling metabolite. Like skeletal muscle, active brown adipose tissue (BAT) is capable of secreting significant amounts of lactate. While some of this lactate efflux is likely to affect neighboring cells in a paracrine manner, another part of it might reach distant organs. Based upon the observations that central lactate administration reduces food intake and hepatic glucose production, we propose that BAT-derived lactate improves systemic glucose homeostasis by targeting the brain. This research project will first explore how cold impacts brown fat lactate secretion. This will be achieved by carrying out various *in vivo* investigations and a clinical cold exposure study. Secondly, cerebral Open Flow Microperfusion will be utilized to determine the extent to which cold-induced lactatemia promotes lactate transport into the brain. Lastly, different pharmacological tools and omics-approaches will be employed to delineate the CNS-signaling pathways underlying lactate's beneficial effects on glucose homeostasis.

ABSTRAKT

I mere end 100 år er laktat blevet betragtet som et banalt affaldsprodukt fra glykolysen. Denne forståelse af laktat er dog forældet og i dag ved vi, at laktat produceres under iltrige forhold i mange forskellige væv. Der sker desuden en storstilet udveksling af laktat mellem celler og væv og stoffet fungerer ikke blot som biokemisk brændsel men også som et cirkulerende signalmolekyle. Ligesom skeletmuskulaturen, så er aktivt brunt fedtvæv i stand til at udskille væsentlige mængder af laktat. Dette laktat har sandsynligvis parakrine effekter på nabovæv, men en vis mængde når også det systemiske blodkredsløb og påvirker måske mere fjerntliggende organer. Tidligere dyrestudier har vist, at laktatindsprøjtninger i hjernen sænker fødeindtaget og reducerer leverens glukoseproduktion. I dette forskningsprojekt arbejder vi derfor ud fra en hypotese om, at laktat fra brunt fedtvæv forbedrer kroppens glukosestofskifte gennem endokrine effekter i hjernen. I projektet undersøges det først, hvordan kulde påvirker laktatudskillelsen fra det brune fedtvæv. Dette gøres gennem forsøg på gnavere samt et klinisk kuldestudie. Dernæst benyttes mikroperfusion til at bestemme i hvilket omfang kulde-induceret laktatæmi 'presser' perifert laktat ind i hjernen. I projektets tredje og sidste del, anvendes forskellige farmakologiske stoffer samt omics-teknikker til at kortlægge de centrale signaleringsmekanismer, der medierer laktats gavnlige effekt på glukosestofskiftet.