

Urazowe uszkodzenie mózgu jest jedną z najczęstszych przyczyn śmierci i niepełnosprawności na świecie. Wysokie koszty leczenia i rehabilitacji stanowią poważne obciążenie finansowe dla pacjentów, ich rodzin i całego społeczeństwa. Ponadto, urazy powstałe wskutek upadków, kontuzji sportowych, wypadków drogowych czy obrażeń wojennych mogą być przyczyną wykształcenia się zaburzeń neurologicznych, takich jak choroby neurodegeneracyjne, zaburzenia zachowania czy epilepsja. **Niestety, brak jest skutecznych rozwiązań terapeutycznych, które ograniczałyby zmiany pourazowe w mózgu i zmniejszały ryzyko rozwoju innych chorób układu nerwowego.** Jednym ze zjawisk odpowiedzialnych za pourazową transformację mózgu jest formowanie się blizny glejowej, utworzonej przez reaktywne astrocyty. Blizna oddziela miejsce uszkodzenia od zdrowej tkanki, ogranicza rozprzestrzenianie się stanu zapalnego i pomaga odtworzyć uszkodzoną barierę krew-mózg. Jednakże, wykazano, że może ona sprzyjać tworzeniu się nieprawidłowych obwodów neuronalnych i nadmiernej pobudliwości komórek, co zwiększa ryzyko rozwoju epilepsji pourazowej. Dlatego też, kluczowe jest opracowanie nowych terapii, które modulując zachowanie reaktywnych astrocytów ograniczałyby negatywne konsekwencje powstawania blizny glejowej.

Dieta ketogeniczna (ketogenic diet, KD) jest to dieta wysokotłuszczowa i niskocukrowa, której stosowanie wywołuje w organizmie stan ketozy, kiedy źródłem energii dla komórek nerwowych zamiast glukozy są ciała ketonowe, powstałe w wyniku rozkładu tłuszczów w wątrobie. Od lat jest ona stosowana w terapii cukrzycy, otyłości czy padaczki lekoopornej i przypuszcza się, że mogłaby wywierać korzystny wpływ na uszkodzony mózg. Eksperymenty na modelach zwierzęcych wykazały, że stosowanie KD zmniejsza wielkość uszkodzenia, ogranicza degenerację neuronów i poprawia wyniki zwierząt w testach behawioralnych. Jednakże, wpływ diety ketogenicznej na aktywację astrocytów i formowanie blizny glejowej nie został dotąd szczegółowo zbadany. Dotychczasowe badania naszego zespołu wykazały, że KD może regulować morfologię astrocytów i ich aktywność metaboliczną, a także wywoływać zmiany liczby i objętości włókien nerwowych mózgowia. **Przypuszczamy więc, że stosowanie diety ketogenicznej w przypadku uszkodzenia mózgu mogłoby modulować proces aktywacji astrocytów i zmniejszać szkodliwe skutki formowania blizny glejowej.**

**Celem niniejszego projektu jest ocena wpływu diety ketogenicznej na dynamiczny proces formowania blizny glejowej i inne zmiany pourazowe w mózgu szczura po penetrującym uszkodzeniu mózgu.** KD będzie stosowana przez 2, 8, 16 lub 30 dni po wykonaniu uszkodzenia. Dzięki analizie histologicznej poznamy wpływ KD na morfologię astrocytów, wielkość powstałej blizny i degenerację komórek nerwowych. Analiza biochemiczna tkanki mózgowej pozwoli na zbadanie poziomu białek związanych z aktywacją astrocytów, natomiast analiza krwi zwierząt dostarczy informacji o wpływie KD na wywołany uszkodzeniem mózgu stan zapalny. Zmiany przebiegu włókien nerwowych zostaną zbadane przy pomocy traktografii rezonansu magnetycznego. Dodatkowo, wpływ suplementacji ciał ketonowych na tworzenie blizny glejowej zostanie zbadany w hodowlach komórkowych. Dzięki wykonaniu wyżej wymienionych analiz zarówno u samców, jak i u samic, będziemy mogli zidentyfikować ewentualne różnice międzypłciowe w odpowiedzi mózgu na uszkodzenie i ocenić skuteczność diety ketogenicznej u obu płci. **Spodziewamy się, że nasze badanie pozwoli spojrzeć z nowej perspektywy na proces formowania blizny glejowej i pourazową transformację mózgu, a także że przyczyni się do rozwoju nowych, skutecznych terapii, nakierowanych na modulowanie aktywności astrocytów w uszkodzeniu mózgu.**