

Załącznik nr 1
Attachment no. 1

Zgłoszenie tematu badawczego realizowanego w Szkole Doktorskiej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w ramach rekrutacji specjalnej (do grantu), w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne,

1. Imię i nazwisko promotora, stopień/tytuł naukowy, miejsce zatrudnienia, adres mailowy:

Dr hab. Bernadeta Szewczyk, prof. IF PAN
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk
szewczyk@if-pan.krakow.pl

2. Imię i nazwisko promotora pomocniczego, stopień/tytuł naukowy, miejsce zatrudnienia, adres mailowy:

Dr Barbara Chruścicka-Smaga
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk
chruscic@if-pan.krakow.pl

3. Temat i opis tematu badawczego (max 250 słów):

„Łączne podawanie ligandów receptorów metabotropowych dla glutaminianu i psychodelików jako metoda leczenia depresji i lęku”

Odkrycie tak zwanych szybko działających leków przeciwdepresyjnych (RAAD), takich jak ketamina, antagonistą receptora NMDA, daje nadzieję na skuteczniejsze leczenie depresji. Podobnie jak ketamina, psychodeliki, takie jak psylocybina, LSD i DMT wywierają szybkie i długotrwałe działanie przeciwdepresyjne (AD) u ludzi i działanie podobne do AD u gryzoni. Jednakże pomimo dużego potencjału terapeutycznego substancje te należą do grupy związków o działaniu psychodelicznym, co ogranicza ich stosowanie w praktyce klinicznej.

W badaniach przedklinicznych wykazano, że antagoniści metabotropowych receptorów dla glutaminianu 2/3 (mGluR2/3) działają analogicznie jak RAADs. Wstępne dane pokazują, że antagonistą mGluR2/3 znacząco wzmacnia AD i przeciwlękowe działanie psylocybiny (Psy) z jednoczesnym zmniejszeniem efektów niepożądanych u gryzoni. Mając na uwadze powyższe dane, głównym celem niniejszego projektu jest ocena działania przeciwdepresyjnego skojarzonego podawania psychodelików ze związkami wpływającymi na aktywność mGluR2/3 w zwierzęcych modelach depresji. Z uwagi na fakt, że przyczynowy związek między modulacją mGluR2/3, psychodelikami a działaniem przeciwdepresyjnym nie jest w pełni poznany, podjęta zostanie próba wyjaśnienia molekularnych i komórkowych mechanizmów zaangażowanych w działanie przeciwdepresyjne łączonych podań w/w związków. Ze względu na bardzo złożony temat badań, projekt będzie miał charakter interdyscyplinarny. W pierwszym etapie ocenione zostanie działanie behawioralne proponowanej terapii. Następnie zostanie wykonanych szereg badań molekularnych, neuroanatomicznych i elektrofizjologicznych co pozwoli na wyjaśnienie mechanizmów biologicznych związanych z działaniem terapeutycznym badanych związków. Poniższy projekt może zatem doprowadzić do lepszego zrozumienia mechanizmów molekularnych związanych z patofizjologią

depresji i otworzyć nowe możliwości w kierunku opracowania skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii depresji.

4. Informacja o źródle finansowania:

- **stypendium doktoranckiego:** Grant NCN Opus 25 (UMO-2023/49/B/NZ7/02978)
- **badań do pracy doktorskiej:** Grant NCN Opus 25 (UMO-2023/49/B/NZ7/02978)

5. Wymagania stawiane kandydatom:

Ukończone studia o profilu biologicznym lub medycznym. Podstawowe umiejętności w pracy laboratoryjnej, umiejętność analizy literatury naukowej. Język angielski na poziomie zaawansowanym w mowie i piśmie.

Submission of a research topic to be pursued at the Doctoral School of the Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences as part of special recruitment (for a grant), in the field of medical and health sciences, discipline of medical sciences,

1. Supervisor: name and surname, degree, affiliation, e- mail address:

Dr hab. Bernadeta Szewczyk, prof. IF PAN

Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences

szewczyk@if-pan.krakow.pl

2. Auxiliary supervisor: name and surname, degree, affiliation, e- mail address:

Dr Barbara Chruścicka-Smaga

Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences

chruscic@if-pan.krakow.pl

3. Research topic and description (max 250 words):

“Combined administration of metabotropic glutamate receptor ligands and psychedelics as a method of treating depression and anxiety”

The discovery of so-called rapid-acting antidepressant drugs (RAADs), such as ketamine, an NMDA receptor antagonist, offers hope for more effective depression treatment. Like ketamine, psychedelics such as psilocybin, LSD, and DMT exert rapid and long-lasting antidepressant (AD) effects in humans and AD-like effects in rodents. However, despite their high therapeutic potential, these substances belong to the group of compounds with psychedelic effects, which limits their use in clinical practice.

In preclinical studies, it has been shown that metabotropic glutamate receptor 2/3 (mGluR2/3) antagonists act similarly to RAADs. Preliminary data show that a mGluR2/3 antagonist significantly enhances the AD and anti-anxiety effects of psilocybin (Psy) while reducing side effects in rodents. Given the above data, the main aim of this project is to evaluate the antidepressant action of combined administration of psychedelics with compounds affecting mGluR2/3 activity in animal models of depression. Given that the causal relationship between mGluR2/3 modulation, psychedelics, and antidepressant action is not fully understood, an attempt will be made to explain the molecular and cellular mechanisms involved in the antidepressant action of combined administrations of the above compounds. Due to the very complex subject of the research, the project will be interdisciplinary. In the first stage, the behavioral action of the proposed therapy will be evaluated. Then, a series of molecular, neuroanatomical, and electrophysiological studies will be performed, which will allow for the explanation of the biological mechanisms associated with the therapeutic action of the studied compounds. Therefore, this project may lead to a better understanding of the molecular mechanisms associated with the pathophysiology of depression and open up new possibilities for the development of more effective and safer depression therapies.

4. Funding sources:

- **doctoral scholarship:** Grant NCN Opus 25 (UMO-2023/49/B/NZ7/02978)
- **research:** Grant NCN Opus 25 (UMO-2023/49/B/NZ7/02978)

5. Requirements for candidates:

Completed studies with a biological or medical profile. Basic skills in laboratory work, ability to analyze scientific literature. English, advanced.

ul. Smętna 12
31-343 Kraków
e-mail: ifpan@if-pan.krakow.pl
www.if-pan.krakow.pl

tel: +48 12 662 32 20
+48 12 662 32 05
+48 12 662 32 49
fax: +48 12 637 45 00