



Zgłoszenie tematu badawczego realizowanego w

Krakowskiej Interdyscyplinarnej Szkole Doktorskiej w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

1	Nazwisko i imię promotora, tytuł/stopień naukowy, jednostka, adres e-mail	Profesor Andrzej Pilc
2	Nazwisko i imię promotora pomocniczego (opcjonalnie), jednostka, adres e-mail	
3	Temat pracy badawczej + krótki (do 250 słów) opis tematyki badawczej	<p style="text-align: center;"><b>Połączone podawanie antagonistów receptorów muskarynowych i ligandów metabotropowych receptorów glutaminianu (mGlu) grupy II / III jako nowa skuteczna metoda leczenia depresji - badania przedkliniczne.</b></p> <p>Przeciwdepresyjne (PD) działanie skopolaminy było opisane w 2006 r, ale jego mechanizm pozostaje niejasny, ponadto skopolamina wywołuje szereg działań niepożądanych. W naszych wstępnych badaniach wykazaliśmy, że łączenie skopolaminy z ligandami receptora glutaminianu metabotropowego (mGlu) pozwala na zwiększenie siły przeciwdepresyjnego działania skopolaminy i na zmniejszenie objawów niepożądanych. W tej pracy zajmiemy się badaniem:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Który podtyp receptorów muskarynowych (M) jest odpowiedzialny za jej działanie PD, oraz zbadamy mechanizm tego efektu a także określimy jakie podtypy receptorów mGlu grupy II/III zaangażowane są w interakcje ze skopolaminą.</li><li>2. Czy połączonemu podawaniu ligandów M i mGlu towarzyszą zmiany w uwalnianiu glutaminianu, GABA i acetylocholinyliny lub monoamin w odpowiednich strukturach mózgu. Interakcje będą badane na poziomie behawioralnym (patrz wyżej), a także za pomocą mikrodializy <i>in vivo</i> i elektrofizjologii. Funkcjonalny wpływ różnych ligandów receptorowych na zespół obwodów kory prefrontalnej (PFC) zostanie zbadany przy użyciu techniki obejmującej całokomórkową technikę „patch-klamp”</li><li>3. Przeprowadzone zostanie badanie sygnatury antydepresyjnej połączonego podawania ligandów receptora M i mGlu na sygnalizację mTORC1 i jej powiązanie zwiększoną transmisją glutaminianergiczną i synaptogenezą.</li><li>4. Oligomeryzacja receptorów może zapewnić dodatkowy poziom różnorodności i współdziałania w sygnalizacji zapewnianej przez wzajemne oddziaływanie między dwoma różnymi receptorami. Zbadamy, czy receptory muskarynowe i mGlu2 / 3 lub mGlu7</li></ol>



		pozostają w bliskim sąsiedztwie i mogą tworzyć heterokompleksy.
4	Wymagania w stosunku do kandydata	Zainteresowanie neuronauką. Znajomość metod biologii molekularnej
5	Wskazanie źródeł finansowania	Projekt badawczy nr 2020/37/B/NZ7/03499, czas trwania 48 miesięcy

1	Supervisor: name/surname, degree, affiliation, e-mail address	
2	Auxiliary supervisor (optional) affiliation, e-mail address	
3	Research subject Title Short description, up to 250 words	<p><b>Combined administration of muscarinic receptor antagonists and group II/III metabotropic glutamate (mGlu) receptor ligands as a novel efficacious method to treat depression - the preclinical studies.</b></p> <p>The antidepressant (AD) effect of scopolamine was described in 2006, but its mechanism remains unclear, and scopolamine has a number of side effects. In our preliminary studies, we showed that combining scopolamine with metabotropic glutamate (mGlu) receptor ligands increases the antidepressant potency of scopolamine and reduces side effects. In this work, we will investigate:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Which subtype of muscarinic (M) receptors is responsible for its AD action, and we will investigate the mechanism of this effect and determine which subtypes of mGlu group II / III receptors are involved in the interaction with scopolamine.</li><li>2. Whether the combined administration of M and mGlu ligands is associated with changes in the release of glutamate, GABA and acetylcholine or monoamines in the relevant brain structures. Interactions will be investigated at the behavioral level (see above) as well as by in vivo microdialysis and electrophysiology. The functional effects of various receptor ligands on the prefrontal cortical circuitry (PFC) will be investigated using a technique including the whole-cell patch-clamp.</li><li>3. A study of the antidepressant signature of the combined administration of M receptor ligands and mGlu on mTORC1 signaling and its association with increased glutamatergic transmission and synaptogenesis will be performed.</li></ol>



**Załącznik nr 1 do Ogłoszenia o rekrutacji**  
*o której mowa w §5 ust. 1 lit. a*

		4. Receptor oligomerization may provide an additional level of diversity and synergy in the signaling provided by the interaction between two different receptors. We will investigate whether muscarinic and mGlu2 / 3 or mGlu7 receptors are in close proximity and can form heterocomplexes.
4	Additional requirements to the candidate	Interest in the neuroscience. Knowledge of the methods of molecular biology
5	Sources of financing	Research project no 2020/37 / B / NZ7 / 03499, duration 48 months



**Załącznik nr 7 do Regulaminu**  
*Zgłoszenie tematu badawczego*