

Załącznik nr 1
Attachment no. 1

Zgłoszenie tematu badawczego realizowanego w Szkole Doktorskiej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w ramach rekrutacji podstawowej, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne,

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

Dr hab. Katarzyna Szczepańska, Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, adres mailowy: k.szczep@if-pan.krakow.pl

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

Dr Wojciech Pietruś, Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, adres mailowy: pietrus@if-pan.krakow.pl

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

Aktywność wewnętrzna ligandów receptorów sigma-1 jako kluczowy parametr farmakodynamiczny w terapii schorzeń ośrodkowego układu nerwowego z zastosowaniem dualnych modulatorów H₃/sigma-1

Przedstawiony projekt skupia się na receptorach sigma-1 (σ_1R) i H₃ histaminowych (H₃R) jako celach molekularnych w terapii schorzeń ośrodkowego układu nerwowego. Receptory sigma-1, pełniące funkcję molekularnych chaperonów, regulują kluczowe szlaki sygnałowe w układzie nerwowym. Pomimo ich potencjału terapeutycznego, brakuje skutecznych testów oceniających aktywność wewnętrzną ligandów σ_1R . Dodatkowo, subtelne różnice strukturalne między agonistami a antagonistami σ_1R wpływają na ich profil farmakologiczny. Agoniści wykazują potencjał w terapii chorób neurodegeneracyjnych, podczas gdy antagoniści są badani w kontekście leczenia bólu.

Celem projektu jest opracowanie dualnych ligandów, które będą oddziaływać zarówno na σ_1R , jak i H₃R, co stanowi nowatorskie podejście w leczeniu schorzeń ośrodkowego układu nerwowego. Takie związki mogą wykazywać wysoki potencjał terapeutyczny dzięki synergizmowi farmakodynamicznemu obu receptorów. Przykładem jest Pitolisant, jedyny antagonistą H₃R zarejestrowany jako lek, który wykazuje również silne powinowactwo do σ_1R , co otwiera możliwości dalszych badań nad jego zastosowaniami terapeutycznymi.

Projekt obejmuje interdyscyplinarne badania, takie jak modelowanie molekularne, syntezę organiczną oraz charakterystykę farmakologiczną ligandów metodami *in vitro*. Jego innowacyjność polega na projektowaniu ligandów działających na dwa różne cele molekularne. Podejście to może prowadzić do nowoczesnych terapii schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, wykorzystujących synergistyczne działanie receptorów. Projekt zakłada również identyfikację kluczowych elementów strukturalnych związków odpowiedzialnych za aktywację i blokadę σ_1R poprzez opracowanie nowych testów funkcjonalnych. Realizacja projektu może otworzyć nowe możliwości terapeutyczne, prowadząc do innowacyjnych strategii leczenia chorób neurodegeneracyjnych i bólu, co stanowi istotny postęp w medycynie translacyjnej.

4. Informacja o źródle finansowania:

- **stypendium doktoranckiego:** Szkoła Doktorska Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk
- **badan do pracy doktorskiej:** projekt Opus 23 (2022/45/B/NZ7/03101), kierownik: dr hab. Katarzyna Szczepańska; dodatkowo w przyszłym roku planowane jest złożenie kolejnego wniosku grantowego w konkursie Opus Narodowego Centrum Nauki (kierownik: dr hab. Katarzyna Szczepańska) uwzględniający dodatkowe stypendium dla doktoranta w tematyce zgłaszanego tematu badawczego

5. Wymagania stawiane kandydatom:

Posiadanie tytułu magistra w dziedzinie chemii, farmacji lub pokrewnych kierunków. Oczekiwane jest doświadczenie laboratoryjne w syntezie związków organicznych, szczególnie w chemii związków heterocyklicznych (w tym chiralnych), a także umiejętność prowadzenia reakcji w warunkach bezwodnych i beztlenowych. Kandydat powinien znać techniki chromatograficzne, takie jak chromatografia cieczowa (LC) oraz chromatografia cienkowarstwowa (TLC), i potrafić je odpowiednio dobierać oraz stosować. Ważnym aspektem jest również umiejętność interpretacji danych spektroskopowych, w tym spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) oraz spektrometrii mas (MS).

Znajomość podstaw modelowania molekularnego i/lub doświadczenie w prowadzeniu badań *in vitro*, zwłaszcza w zakresie badań radioreceptorowych, będzie dodatkowym atutem, ale nie jest wymagana.

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 the primary recruitment process, in the field of medical and health sciences, discipline of pharmaceutical sciences,

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

Assoc. Prof. Katarzyna Szczepańska, PhD, Department of Medicinal Chemistry, Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, e-mail address: k.szczep@if-pan.krakow.pl

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

Wojciech Pietruś, PhD, Department of Medicinal Chemistry, Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, e-mail address: pietrus@if-pan.krakow.pl

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

The intrinsic activity of sigma-1 receptor ligands as a key pharmacodynamic parameter in the treatment of central nervous system disorders using dual H₃/sigma-1 modulators

The presented project focuses on sigma-1 (σ_1 R) and histamine H₃ (H₃R) receptors as molecular targets for the treatment of central nervous system disorders. Sigma-1 receptors, functioning as molecular chaperones, regulate key signaling pathways in the nervous system. Despite their therapeutic potential, there is a lack of effective assays for evaluating the intrinsic activity of σ_1 R ligands. Additionally, subtle structural differences between σ_1 R agonists and antagonists significantly impact their pharmacological profiles. Agonists show promise in the treatment of neurodegenerative diseases, whereas antagonists are being investigated in the context of pain management.

The aim of this project is to develop dual ligands that interact with both σ_1 R and H₃R, representing an innovative approach to treating central nervous system disorders. Such compounds may exhibit high therapeutic potential due to the pharmacodynamic synergy of both receptors. An example is Pitolisant, the only registered H₃R antagonist, which also demonstrates strong affinity for σ_1 R, opening avenues for further research into its therapeutic applications.

The project encompasses interdisciplinary studies, including molecular modeling, organic synthesis, and pharmacological characterization of ligands using *in vitro* methods. Its innovative aspect lies in the design of ligands targeting two distinct molecular receptors. This approach could lead to advanced therapies for central nervous system disorders by leveraging the synergistic action of the receptors. The project also aims to identify key structural elements of compounds responsible for the activation and blockade of σ_1 R by developing novel functional assays.

The implementation of this project may open new therapeutic opportunities, leading to innovative strategies for the treatment of neurodegenerative diseases and pain, representing a significant advancement in translational medicine.

4. Funding sources:

- **doctoral scholarship:** Doctoral School of the Maj Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences

- **research:** Project OPUS 23 (2022/45/B/NZ7/03101), Principal Investigator: Assoc. Prof. Katarzyna Szczepańska, PhD; additionally, next year it is planned to submit the next grant application to the OPUS program of the National Science Centre (NCN) (Principal Investigator: Assoc. Prof. Katarzyna Szczepańska, PhD), including an additional scholarship for a PhD student within the scope of the proposed research topic.

5. Requirements for candidates:

A master's degree in chemistry, pharmacy, or related fields is required. Laboratory experience in the synthesis of organic compounds, particularly heterocyclic (including chiral) compounds, as well as the ability to conduct reactions under anhydrous and anaerobic conditions, is expected. The candidate should be familiar with chromatographic techniques such as liquid chromatography (LC) and thin-layer chromatography (TLC), and be able to appropriately select and apply these methods.

An important aspect is also the ability to interpret spectroscopic data, including nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and mass spectrometry (MS).

Basic knowledge of molecular modeling and/or experience in in vitro studies, particularly radioreceptor assays, will be considered an additional advantage but is not required.