

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:

Prof. dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak,

Zakład Neurochemii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, starow@if-pan.krakow.pl

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

Dr inż. Katarzyna Popiołek-Barczyk,

Zakład Neurochemii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, popiolek@if-pan.krakow.pl

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

Identyfikacja nowej funkcji receptora histaminowego H₃ w analgezji i hiperalgezji wywołanej opioidami: badania w kierunku innowacyjnych terapii bólu przewlekłego

Ból przewlekły jest poważnym problemem zdrowotnym w populacji globalnej, który znacząco wpływa na stan zdrowia i jakość życia pacjentów, co stanowi poważny problem kliniczny, społeczny i ekonomiczny. Obecnie nie ma leku, który wykazywałby długoterminową skuteczności. Ponadto, ten rodzaj bólu jest uznawany za szczególnie trudny do leczenia. Pomimo postępów w zrozumieniu mechanizmów leżących u podstaw bólu neuropatycznego, opioidy nadal dominują w zapobieganiu bólu, pomimo poważnych skutków ubocznych, wśród których są hiperalgezja wywołana opioidami (OIH), depresja oddechowa, hiperlokomocja czy ośrodkowy bezdech senny. OIH to stan zwiększonej nocycepcji obserwowany po podaniu opioidów, co stanowi poważny problemem klinicznym o wciąż nieznanym mechanizmie. Słabo kontrolowany ból przewlekły powoduje eskalację stosowania leków opioidowych. Dane ostatnich lat podkreślają zwiększone ryzyko zgonu z powodu przedawkowania związanego z terapią bólu opartą na opioidach. Rozwój w tej dziedzinie jest kluczowy dla zrozumienia mechanizmu przejścia opioidów z leków przeciwbólowych na „leki” pro-bólowe, ze szkodliwymi skutkami ubocznymi. Receptor histaminowy 3 (H₃R) jest obiecującym celem badań nad nowymi lekami przeciwbólowymi w terapii bólu neuropatycznego. Odkryliśmy, że antagoniści H₃R mają silne działanie przeciwbólowe. Nasz projekt zakłada, że stosowanie leków działających na różne cele molekularne zapewni skuteczną interwencję farmakologiczną w bólu neuropatycznym i OIH. W trakcie projektu, rola H₃R w analgezji i hiperalgezji wywołanej opioidami zostanie zbadana przy użyciu różnych technik eksperymentalnych (proteomika, badania bioobrazowania, elektrofizjologia). Ponadto przeprowadzimy badania przy użyciu innowacyjnego systemu klatek metabolicznych (Promethion Core Metabolic Cages), aby zsynchronizować obserwowane zmiany behawioralne z pomiarami metabolizmu w celu kompleksowego fenotypowania.

4. Informacja o źródle finansowania:

- **stypendium doktoranckiego:** środki statutowe IF PAN/projekt NCN
- **badania do pracy doktorskiej:** środki statutowe Zakładu Neurochemii IF PAN/ projekt NCN

5. Wymagania stawiane kandydatom: Ukończone studia o profilu biologicznym, farmaceutycznym, medycznym lub pokrewnym. Znajomość podstawowych technik biochemicznych (Western blot, RT-qPCR, ELISA, immunohistochemia). Doświadczenie w pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi, wyznaczenie do pracy ze

zwierzętami (myszy, szczury). Umiejętność analizy statycznej uzyskanych wyników. Bardzo dobra znajomość języka angielskiego 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 recruitment basic recruitment, in the field of medical and health sciences, discipline pharmacological sciences,

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

Prof. dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak,

Department of Neurochemistry, Maj Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, starow@if-pan.krakow.pl

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

dr inż. Katarzyna Popiołek-Barczyk,

Department of Neurochemistry, Maj Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, popiolek@if-pan.krakow.pl

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

Decoding the novel role of the histamine H₃ receptor in opioid-induced analgesia and hyperalgesia: studies toward innovative therapies for chronic pain

Chronic pain is a major health issue in the global population that impacts the individuals' health status and quality of life and represents a major clinical, social, and economic problem. To date, no drug has shown long-term efficacy, and this type of pain is recognized to be particularly difficult to treat. Despite advancements in understanding neuropathic pain mechanisms, opioids continue to dominate despite severe side effects, including opioid-induced hyperalgesia (OIH), respiratory depression, hyperlocomotion, and central sleep apnea. OIH is a state of enhanced nociception observed upon opioid administration, which is a troublesome clinical issue with a still unknown mechanism. The poorly controlled chronic pain results in the escalation of opioids used. Moreover, with potentially fatal consequences, opioid-related side effects may limit the use of opioid analgesia, resulting in inadequate pain treatment. Development in this area is crucial for understanding the mechanism of opioid switch from analgesic medication to hyperalgesic "medication" with harmful side effects. We indicated that histamine 3 receptor (H₃R) is a promising target for research into new analgesics in neuropathic pain therapy. Our project assumes that drugs acting on different molecular targets will provide effective pharmacological intervention in neuropathic pain and OIH. During the project, the role of H₃R in opioid-induced analgesia and hyperalgesia will be explored using a variety of experimental techniques (proteomic, bioimaging studies, electrophysiology). Moreover, we will perform studies using an innovative, highest-resolution measurement system (Promethion Core Metabolic Cages) to synchronize behavioral events with metabolism measurements for comprehensive phenotyping.

4. Funding sources:

- **doctoral scholarship:** statutory funds of IP PAS/NCN project
- **research:** statutory funds of the Department of Neurochemistry of IP PAS/ NCN project

5. Requirements for candidates:

Completed studies in biology, pharmacy, medicine or related fields. Knowledge of basic biochemical techniques (Western blot, RT-qPCR, ELISA, immunohistochemistry). Experience in working with laboratory animals, license to work on animals (mice, rats). Ability to perform static analysis of obtained results. Very good knowledge of English, spoken and written.