

**Zgłoszenie tematu badawczego realizowanego w Krakowskiej Interdyscyplinarnej
Szkołe Doktorskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki
medyczne**

1	Nazwisko i imię promotora, tytuł/stopień naukowy, jednostka, adres e-mail	Przewłocki Ryszard, Prof. dr hab., Zakład Neurofarmakologii Molekularnej, Instytut Farmakologii im. J. Maja, PAN, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków, Polska, nfprzewl@cyf-kr.edu.pl
2	Nazwisko i imię promotora pomocniczego (opcjonalnie), jednostka, adres e-mail	Wojciech Solecki, Dr hab., Zakład Neurobiologii i Neuropsychologii Instytut Psychologii Stosowanej, WZiKS, Uniwersytet Jagielloński, wojciech.solecki@uj.edu.pl
3	Temat pracy badawczej + krótki (do 250 słów) opis tematyki badawczej	<p>„Znaczenie funkcjonalnie selektywnych agonistów receptorów opioidowych w modulacji uzależnienia od opioidów”.</p> <p>Opis tematyki badawczej:</p> <p>Uzależnienie od opioidów (ang. <i>opioid use disorder</i>; OUD) to jeden z najważniejszych kryzysów trapiących współczesne społeczeństwa. Wraz z rozpowszechnieniem syntetycznych, opioidowych leków przeciwbólowych (np. oksykodonu), kryzys ten uległ znacznemu nasileniu. Możliwość ograniczenia nawrotów przyjmowania opioidów jak i zmniejszenia negatywnych objawów odstawienia w trakcie abstynencji to główne cele skutecznej farmakoterapii OUD. Dotychczasowe próby jednak nie przyniosły satysfakcjonujących efektów, co skłania badaczy do poszukiwania alternatywnej strategii leczenia OUD polegającej na zastąpieniu nadużywanego opioidu, nowymi lekami o podobnym profilu receptorowym ale innym mechanizmie działania. Najnowsze badania wskazują, że różnice działania substancji opioidowych mogą zależeć od selektywnej aktywacji związanych z receptorami opioidowymi białek G lub białka β-arestyny. Badania te otworzyły</p>

		<p>możliwość poszukiwań nowych funkcjonalnie selektywnych agonistów opioidowych, które aktywują jedną z tych ścieżek sygnałowych, co może pozwolić na zminimalizowanie skutków ubocznych związanych z leczeniem substytucyjnym. Celami projektu jest identyfikacja i zbadanie aktywności neuronów i struktur mózgowych zaangażowanych w modulację zachowań poszukiwawczych i objawów związanych z odstawieniem opioidów oraz wskazanie nowych substancji opioidowych zmniejszających symptomy OUD. W badaniach zastosujemy metody optogenetyczne i pomiary aktywności komórek i struktur mózgowych <i>in vivo</i> z zastosowaniem, metod immunohistochemicznych, domózgowych podań leków i wektorów wirusowych oraz szeregu testów behawioralnych. Innowacyjność metodyki projektu polega na zaplanowaniu badań umożliwiających identyfikację zespołów neuronalnych aktywowanych przez bodźce warunkowe i/lub uwarunkowane zachowania oraz wpływu „stronniczych” agonistów receptorów opioidowych na tą aktywność i wskazanie nowych terapii OUD.</p>
4	Wymagania w stosunku do kandydata	Wyznaczenie do pracy ze zwierzętami, doświadczenie w operacjach stereotaktycznych, doświadczenie z pracy z wektorami wirusowymi, współautorstwo publikacji w czasopiśmie z listy filadelfijskiej
5	Wskazanie źródeł finansowania	Grant NCN OPUS 20 pt.: „Nowe terapie uzależnienia od opioidów,”; UMO - 2020/39/B/NZ7/03537

1	Supervisor: name/surname, degree, affiliation, e-mail address	Professor Ryszard Przewłocki, Ph.D., Department of Molecular Neuropharmacology, Institute of Pharmacology PAS, Smetna 12, 31-343 Krakow, Poland, nfprzewl@cyf-kr.edu.pl
2	Auxiliary supervisor (optional) affiliation, e-mail address	Wojciech Solecki, Ph.D., Department of Neurobiology and Neuropsychology, Institute of Applied Psychology, WZiKS, Jagiellonian University, wojciech.solecki@uj.edu.pl
3	Research subject Title Short description, up to 250 words	<p>The role of biased opioid agonists in the modulation of opioid addiction</p> <p>Opioid use disorder (OUD) is among the most important crises of contemporary societies. Significant increase in the use of novel, synthetic opioid analgesics has exacerbated this crisis worldwide. Prevention of relapse to opioid taking and ability to decrease negative symptoms of withdrawal are primary goals of OUD recovery. Opioid craving remains resistant to most forms of clinical treatment, driving the search for alternatives such as harm reduction strategies, including maintenance therapy, during which abused opioid is substituted with weaker/slower acting opioid. Recently, opioid receptors structure as well as their protein models have been demonstrated, indicating that functional effects of opioid receptor activation depend on G proteins or β-arrestin activation. These findings lead to the development of functionally selective ligands – biased agonists, which activates only one of those opioid receptor-coupled proteins and thus potentially leading to different behavioral effects. Project goal is to identify the neurobiological mechanisms that underlie opioid craving and withdrawal as well as identification of potential new pharmacological treatments of the OUD symptoms. The Project will use an innovative combination of in vivo optogenetics targeting activated cells, fluorescent tracers, advanced immunohistological and molecular imaging techniques, fiber photometry, single-cell recordings. We will use behavioral pharmacology in wild type and transgenic rats to demonstrate neuronal circuitry underlying oxycodone (using intravenous oxycodone self-administration) seeking and protracted withdrawal. Receptor- and brain region-specific interrogation of the opioid craving and withdrawal is likely the most useful avenue towards the identification of selective compounds or receptor mechanisms that modulate distinct circuitries involved in the symptoms and identification of new therapy of OUD.</p>

4	Additional requirements to the candidate	Official Permission to work with laboratory animals, experience in rat stereotaxic surgery, experience in working with viral vectors, authorship of the publication in a journal from the philadelphia list of journals.
5	Sources of financing	Research Grant NCN OPUS 16: „New therapies of opioid use disorder”; UMO - 2020/39/B/NZ7/03537