

**Zgłoszenie zagadnienia badawczego realizowanego  
w Krakowskiej Interdyscyplinarnej Szkole Doktorskiej  
w dyscyplinie nauki medyczne**

**w Jednostce: Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk**

1	<b>Nazwisko i imię promotora,</b> tytuł/stopień naukowy, jednostka, adres e-mail	Dr hab. Bernadeta Szewczyk, prof. IF PAN Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk szewczyk@if-pan.krakow.pl
2	Nazwisko i imię promotora pomocniczego (opcjonalnie), jednostka, adres e-mail	Dr Barbara Chruścicka-Smaga Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk chruscic@if-pan.krakow.pl
3	<b>Temat zagadnienia badawczego+</b> krótki (do 250 słów) opis tematyki badawczej	<p><b>„Łączne podawanie ligandów receptorów metabotropowych dla glutaminianu i psychodelików jako metoda leczenia depresji i lęku”</b></p> <p>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.</p> <p>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 przeciwłękowe 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</p>

		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	Wymagania w stosunku do kandydata (wykształcenie, umiejętności/kursy)	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.
5	Wskazanie możliwych źródeł i zakresu finansowania spoza subwencji, np. stypendium naukowego, kosztów badań, wyjazdów itp.	Grant NCN Opus 25

1	<b>Supervisor: name/surname, degree, affiliation, e-mail address</b>	Dr hab. Bernadeta Szewczyk, prof. IF PAN Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences szewczyk@if-pan.krakow.pl
2	Auxiliary supervisor (optional) affiliation, e-mail address	Dr Barbara Chruścicka-Smaga Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences chruscic@if-pan.krakow.pl
3	<b>Research subject title</b> Short description, up to 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

		<p>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.</p> <p>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.</p>
4	Additional requirements for the candidate (education, skills/courses)	Completed studies with a biological or medical profile. Basic skills in laboratory work, ability to analyze scientific literature. English, advanced.
5	Possible sources of financing, other than subsidy, e.g., scientific scholarship, research and travel costs, etc.	Grant NCN Opus 25

