

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

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

1	Nazwisko i imię promotora, tytuł/stopień naukowy, jednostka, adres e-mail	Prof. dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak , Zakład Neurochemii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, starow@if-pan.krakow.pl
2	Nazwisko i imię promotora pomocniczego (opcjonalnie), jednostka, adres e-mail	Dr inż. Katarzyna Popiolek-Barczyk , Zakład Neurochemii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, popiolek@if-pan.krakow.pl
3	Temat zagadnienia badawczego + krótki (do 250 słów) opis tematyki badawczej	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. Ból neuropatyczny to zaburzenie spowodowane uszkodzeniami lub chorobami somatosensorycznego układu nerwowego, podczas którego ból traci swoją funkcję ochronną i adaptacyjną, i paradoksalnie prowadzi do zwiększonej wrażliwości. Obecnie nie ma leku, który wykazywałby długoterminową skuteczność. Ponadto, ten rodzaj bólu jest uznawany za szczególnie trudny do leczenia. Dlatego terapie tego schorzenia są uważane za niezaspokojoną potrzebę medyczną. 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. Dlatego rozwój w tej dziedzinie jest kluczowy dla zrozumienia mechanizmu przejścia opioidów z leków przeciwbólowych na „leki” pro-bólowe, ze szkodliwymi skutkami ubocznymi. Nasze wyniki wskazują, że receptor histaminowy 3 (H₃R) jest obiecującym celem badań nad nowymi lekami przeciwbólowymi w terapii bólu neuropatycznego. Odkryliśmy, że antagoniści H₃R mają silne działanie przeciwbólowe. Ponadto wykazaliśmy, że antagonisty H₃R nasilał analgezję morfinową. Nasz

		projekt zakłada, że stosowanie leków działających na różne cele molekularne zapewni skuteczną interwencję farmakologiczną w bólu neuropatycznym i OIH.
4	Wymagania w stosunku do kandydata (wykształcenie, umiejętności/kursy)	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.
5	Wskazanie możliwych źródeł i zakresu finansowania spoza subwencji, np. stypendium naukowego, kosztów badań, wyjazdów itp.	- stypendium doktoranckiego: środki statutowe IF PAN/ projekt NCN - badań do pracy doktorskiej: środki statutowe Zakładu Neurochemii IF PAN/ projekt NCN - wyjazdy: projekt NCN

1	Supervisor: name/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 (optional) 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 subject title Short description, up to 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 clearly impacts the individuals' health status and quality of life and represents a major clinical, social, and economic problem. Neuropathic pain is a pathological disorder caused by lesions or diseases of the somatosensory nervous system, where pain loses its protective and adaptative function and paradoxically leads to increased pain sensitivity. To date, no drug has shown long-term efficacy, and this type of pain is recognized to be particularly difficult to treat. Therapies are considered to constitute an unmet medical need. 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. Our studies indicate that histamine 3 receptor (H ₃ R) is a promising target for research into new analgesics in neuropathic pain therapy. We revealed that H ₃ R antagonists have a strong analgesic effect and potentiated morphine analgesia. Our project assumes that drugs acting on different molecular targets will provide effective pharmacological intervention in neuropathic pain and OIH.
4	Additional requirements to the candidate (education, skills / courses)	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.
5	Possible sources of financing, other than subsidy, e.g., scientific scholarship, research and travel costs, etc.	- PhD scholarship: statutory funds of IP PAS / NCN project - PhD research: statutory funds of the Department of Neurochemistry of IP PAS/ NCN project - travel: NCN project