

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

**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. Joanna Wierońska Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk wierons@if-pan.krakow.pl
2	Nazwisko i imię promotora pomocniczego (opcjonalnie), jednostka, adres e-mail	
3	<b>Temat zagadnienia badawczego+</b> krótki (do 250 słów) opis tematyki badawczej	<b>Zapobieganie rozwojowi dysfunkcji poznawczych będących skutkiem leczenia onkologicznego.</b>  W leczeniu onkologicznym najczęściej stosuje się chemioterapię (np. docetaksel, DOC lub doksorubicynę, DOX) lub też deprivację hormonalną (enzalutamid lub tamoksifen). Szacuje się, że u 50–70% pacjentów poddanych tego typu terapii występują deficyty poznawcze wpływające na jakość ich życia. Obecnie nie ma skutecznych rozwiązań aby zapobiec rozwojowi tych zaburzeń. Ideą niniejszego projektu jest stworzenie rozwiązania, które z jednej strony zapobiegałoby lub łagodziło zaburzenia funkcji poznawczych związane z terapią onkologiczną, a z drugiej strony wzmacniało cytotoksyczne działanie terapii na komórki nowotworowe. Receptory metabotropowe glutaminianu (mGlu) mogłyby posłużyć jako takie rozwiązanie. Podtypy mGlu1 i mGlu7 są szeroko rozpowszechnione w pętlach neuronalnych zaangażowanych w procesy poznawcze i udowodniono, że odgrywają kluczową rolę w procesach uczenia się i zapamiętywania. Ich ekspresję

		<p>wykazano również na kilku liniach nowotworowych. Geny kodujące receptory mGlu mogą działać jak onkogeny, wpływając na wzrost guza i niepożądany wpływ na chorobę resztkową, dlatego u pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się ich hamowanie. Spośród wszystkich podtypów receptorów mGlu, inhibitory receptorów mGlu1 lub mGlu7 wydają się być najbardziej odpowiednie do poprawy funkcji poznawczych w modelach zwierzęcych. Zatem ta grupa związków najlepiej wpisuje się w założenia wniosku. Celem projektu jest zbadanie czy inhibitory receptorów mGlu mogą zapobiegać deficytom uczenia się i zmianom neurochemicznym wywołanym cytostatykami u myszy. Planowane jest także zbadanie mechanizmów biochemiczne leżące u podstaw rozwoju dysfunkcji poznawczych wywołanych przez leki onkologiczne. W badaniach będzie sprawdzana ekspresja ekspresję S100<math>\beta</math>, NF-kBeta oraz innych markerów stanu zapalnego u myszy poddanych działaniu substancji cytostatycznych, oraz po podaniu antagonistów receptorów mGlu .</p>
4	Wymagania w stosunku do kandydata (wykształcenie, umiejętności/kursy)	Znajomość procedury western blot, ELISA, pomiar białka,
5	Wskazanie możliwych źródeł i zakresu finansowania spoza subwencji, np. stypendium naukowego, kosztów badań, wyjazdów itp.	Możliwość opłacenia kosztów badań w ramach projektu OPUS 26 nr 2023/51/B/NZ5/01637

1	<b>Supervisor: name/surname,</b> degree, affiliation, e-mail address	Dr hab. Joanna Wierońska Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences
---	--	--

		wierons@if-pan.krakow.pl
2	Auxiliary supervisor (optional) affiliation, e-mail address	
3	<p><b>Research subject title</b> Short description, up to 250 words</p>	<p><b>Prevention of Cognitive Dysfunction Resulting from Cancer Therapy</b></p> <p>Cancer treatment most commonly involves chemotherapy (e.g., docetaxel, DOC, or doxorubicin, DOX) or hormone deprivation therapy (e.g., enzalutamide or tamoxifen). It is estimated that 50–70% of patients undergoing these therapies develop cognitive deficits that significantly affect their quality of life. Currently, there are no effective strategies to prevent the development of these impairments.</p> <p>The aim of this project is to develop an approach that would both prevent or alleviate cancer therapy-related cognitive dysfunction and simultaneously enhance the cytotoxic effects of treatment on cancer cells. Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) may represent such a therapeutic target. The mGlu1 and mGlu7 receptor subtypes are widely distributed in neuronal circuits involved in cognitive processes, and their key role in learning and memory has been well documented. Their expression has also been demonstrated in several cancer cell lines.</p> <p>Genes encoding mGlu receptors may act as oncogenes, contributing to tumor growth and the persistence of minimal residual disease; therefore, their inhibition may be beneficial in cancer patients. Among all mGlu receptor subtypes, inhibitors of mGlu1 and mGlu7 receptors appear to be the most promising candidates for improving cognitive function in animal models. Consequently, this group of compounds best fits the objectives of the proposed project.</p> <p>The objective of the project is to investigate whether mGlu receptor inhibitors can prevent learning deficits and neurochemical alterations induced by cytostatic agents in mice. The study will also examine the biochemical mechanisms underlying the development of cognitive dysfunction caused by anticancer drugs. In particular, the expression of S100<math>\beta</math>, NF-<math>\kappa</math>B, and other inflammatory markers will be analyzed in mice</p>

		exposed to cytostatic agents, both before and after administration of mGlu receptor antagonists.
4	Additional requirements to the candidate (education, skills / courses)	Skills: western blot, ELISA, total protein,
5	Possible sources of financing, other than subsidy, e.g., scientific scholarship, research and travel costs, etc.	Research can be financed from OPUS 26 nr 2023/51/B/NZ5/01637