

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Újonnan szintetizált hibrid peptid szerkezetű nociceptin ligand-analógok  
funkcionális, biokémiai és farmakológiai jellemzése**

**Erdei Anna**

**TÉMAVEZETŐK:**

**Dr. Benyhe Sándor, Prof. Dr. Borsodi Anna**



Magyar Tudományos Akadémia  
Szegedi Biológiai Kutatóközpont  
Biokémiai Intézet

Szegedi Tudományegyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

**Szeged**

**2019**

## BEVEZETÉS

---

1994-ben, a molekuláris klónozással feltárt MOP, DOP és KOP receptorok struktúrájának felfedezését követően azonosítottak egy addig ismeretlen, az opioid receptorokhoz hasonló receptort, amelyet ORL1-nek („opioid receptor like 1”) neveztek el. Az ORL1 receptort „orphan”, azaz „árva” receptorként is emlegették, mivel az endogén ligandját csak később, 1995-ben tudták azonosítani. A 17 aminosavból álló peptidet, az akkor még újnak számító fordított farmakológia megközelítést alkalmazva, két egymástól független kutatócsoport fedezte fel. Akkor az ORL1 endogén ligandja az orphanin-FQ (OFQ), illetve nociceptin nevet kapta. A peptid mai neve nociceptin, rövidítése N/OFQ. A receptorát nociceptin receptornak, NOP receptornak, vagy NOPr-nak nevezzük.

A NOP receptor a G-fehérje kapcsolt receptorok szupercsaládjába és azon belül a  $G_i/G_o$  fehérjék családjába tartozik. A NOP receptor cDNS-ét összehasonlítva a klasszikus opioid receptorok és más GPCR-ek cDNS-ével azt találták, hogy számos konzervált aminosavat és motívumot tartalmaz. A NOP receptor és az opioid receptorok egyes transzmembrán doménjei, a TM2, TM3 és a TM7 70% körüli homológiát mutattak, míg az intracelluláris domén 3 (ICL3) esetében az egyezés meghaladta a 80%-ot. További hasonlóság, hogy mind a négy receptor kötősebe a TM hélixeken belül található meg, ami azt jelenti, hogy az opioid peptidek és a nociceptin „message” doménje (YGGF, ill. FGGF) is ide kötődik be.

Habár a NOP és a klasszikus opioid receptorok szerkezete nagyon hasonló, farmakológiai homológiáról mégsem beszélhetünk, mivel a nem szelektív, morfinvázas opioid antagonistá naloxon nem képes gátolni a NOPr-on mediált hatást. Továbbá az opioid receptorok endogén peptidjei nem vagy csak nagyon gyengén kötődnek a NOPr-hoz, ahogy a klasszikus opioid receptorok sem kötik a NOP receptor endogén ligandját, a nociceptint (N/OFQ). A szelektivitásért az opioid endogén ligandok N-terminálisán található erősen konzervált tetrapeptid szegmens tehető felelőssé, amit „message” doménnek neveztek el. Schwyzer hipotézise szerint a „message” domén hordozza azt az üzenetet, hogy egy peptid opiát hatást közvetít-e, vagy sem, amíg az „address” domén a címzést tartalmazza, azaz, hogy a ligand a MOP, DOP vagy KOP receptorhoz kötődik-e. Mivel a nociceptin „message” doménjének szekvenciája eltér a klasszikus opioid endogén peptidek „message” szekvenciájától, így más üzenetet hordoz, ami miatt a nociceptin csak nagyon gyengén tud a klasszikus opioid receptorokhoz kötődni.

A NOP receptor és ligandja nem csak az idegrendszerben, hanem más szövetekben is előfordul. Szerepet játszik a szív- és érrendszer, valamint a vesefunkciók szabályzásában, illetve aktiválásán keresztül gátlódik a gasztrointesztinális és a légzőrendszer motilitása. Emellett immunomodulátorként is működik, így szerepet játszik a szepezis és az asztma patofiziológiájában is.

A NOP receptor és a nociceptin nagy mennyiségben megtalálható az előagyban, a középagyban, az agytörzsben és a gerincvelő dorzális és ventrális szarvában. Megfigyelhetőek a fájdalommal és a jutalmazással kapcsolatos agyi régiókban is.

A fájdalom, a jutalmazás, a stressz és a szorongás mellett a NOP receptor és ligandja számos más központi folyamatban is szerepet játszik, mint például a tanulás, a memória, és a neuroendokrin szabályozás.

Az N/OFQ hatását elsősorban két tényező befolyásolja: a dózis és az adagolás módja. A nociceptin i.c.v. adva, rágcsálókban hiperalgégiát és allodíniát okoz, és blokkolja a MOP, DOP és KOP receptorok fájdalomcsillapító hatását. A gerincvelőben az N/OFQ hatása a dózistól függ: nagyon alacsony (femtomoláris) koncentrációkban pronociceptív hatást mutat, viszont magasabb (nanomoláris) koncentrációkban fájdalomcsillapító hatású. Emiatt úgy gondolják, hogy a NOP receptor mediálta pronociceptív hatás csak a szupraspinálisan adott NOP receptor antagonistákkal gátolható.

A morfin felfedezése óta számos új opioid receptoron ható farmakofort fejlesztettek ki azzal a céllal, hogy kiküszöböljék az opioid receptorokon ható gyógyszerekre jellemző súlyos és kellemetlen mellékhatásokat. Mivel a fájdalomcsillapítás szempontjából a MOP receptor jelenti a legfontosabb célpontot, így elsősorban erre a receptorra fejlesztenek új hatóanyagokat. Azonban ezek az újonnan létrehozott gyógyszerek is többé-kevésbé az opioid típusú hatóanyagokra jellemző nem kívánt mellékhatásokat mutatják (1. táblázat).

**1. táblázat:** MOP receptoron ható gyógyszerek és ezek gyakori mellékhatásai.

<b>MOPr-on ható gyógyszerek</b>	<b>Gyakori mellékhatások</b>
Kodein	szédülés, szedáció, légszomj, hányinger, hányás, izzadás, székrekedés
Fentanyl	láz, légzési depresszió, hányinger, hányás, izzadás
Levorfanol	hányinger, hányás, hangulatingadozás, viszketés, vizeleti nehézségek, székrekedés, bőrkiütés
Meperidin	fejfájás, szédülés, szedáció, hányinger, hányás, izzadás
Metadon	eufória, szedáció, légzési depresszió, miózis, bradikardia, fizikai függőség
Morfin	álmoság, szédülés, szedáció, láz, szorongás, zavartság, remegés, izzadás, letargia, melegség érzet, légszomj, szájszárazság,

	székrekedés, hányinger, hasmenés, anorexia, hasi és mellkasi fájdalom, hányás, vérszegénység, fehérvérsejtszám csökkenés, bőrkiütés, perifériás ödéma
Oxycodone	székrekedés, hányinger, hányás, aluszékonyság, szédülés, viszketés, fejfájás, szájszárazság, gyengeség, izzadás, fejfájás, láz, székrekedés
Oxymorphone	hányinger, hányás, láz, aluszékonyság, viszketés, fejfájás, szédülés, székrekedés, zavartság, hasmenés, álmatlanság, fáradtság, étvágycsökkenés, hasi fájdalom
Tramadol	hányinger, hányás, székrekedés, szájszárazság, aluszékonyság, szédülés

Az egy receptoron ható gyógyszerek mellett léteznek kevert hatású vagy bifunkcionális hatóanyagok is. Ezek a ligandok egynél több receptoron fejtik ki hatásukat. Ezekről a bifunkcionális hatóanyagoktól azt reméljük, hogy a kedvező hatásaik felerősödnek, valamint kevesebb és mérsékeltabb mellékhatásokat mutatnak. Annak ellenére, hogy a jelenleg forgalomban lévő bifunkcionális opioid típusú gyógyszerek már enyhébb mellékhatásokat mutatnak, még mindig nem tekinthetők teljesen biztonságosnak, ugyanis többek között a függőség is megjelenik a használatuk során (2. táblázat).

**2. táblázat:** Kevert hatású opioid hatóanyagok és mellékhatásaik.

<b>Kevert hatású opioid agonisták/antagonisták</b>	<b>Hatás a receptorokon</b>	<b>Gyakoribb mellékhatások</b>
Buprenorfin	a MOPr-on parciális agonista, a NOPr, KOPr és DOPr-on antagonistá hatás	fejfájás, álmatlanság, fájdalom, hányinger, hányás, székrekedés, fokozott verejtékezés, szédülés, aluszékonyság, szájszárazság, bőrkiütés, kábítószer-abúzus
Butorfanol	a MOPr-on antagonistá, a KOPr-on agonista hatás	aluszékonyság, szédülés, hányinger, hányás, kábítószer-abúzus
Nalbufine	a MOPr-on antagonistá, a KOPr-on agonista hatás	izzadás, zavartság, hányinger, hányás, szédülés, szájszárazság, fejfájás, kábítószer-abúzus
Pentazocine	a MOPr-on antagonistá, a KOPr-on agonista hatás	hányinger, hányás, szédülés, fejfájás, eufória, kábítószer-abúzus

Az opioid heterodimerek felfedezése óta egyre több kutatócsoport foglalkozik olyan bifunkcionális és bivalens ligandok fejlesztésével, amelyek az opioid receptorokat célozzák meg, ugyanis számos kutató úgy véli, hogy egyes betegségek kezelésében egy gyógyszerokténál sokkal hatékonyabb megoldást jelenthetnek a multitarget ligandok. Ennek

az az oka, hogy egyetlen ligand, mely több terápiás célpontot céloz meg, kevesebb mellékhatást okozhat és általuk hatékonyabb terápiás hatás érhető el.

Mivel viszonylag új területet jelentenek a bifunkcionális és bivalens hatóanyagok, ezért ezek az irodalomban gyakran összerosódnak, és a megnevezéseket sokszor egymás szinonimájaként használják. Dietis és kollégái szerint azok a vegyületek nevezhetők bifunkcionálisnak, amelyek két fehérjekötő hatóanyagrészt tartalmaznak, és több receptorhoz szelektívek. Bivalens ligandnak pedig azok a vegyületek nevezhetők, amelyek két, „távtartóval” összekötött farmakofórt tartalmaznak, és több receptoron egyszerre hatnak.

Az opioid receptorok közül az egyik legkedveltebb célpont a MOP receptor. Azért, hogy a MOP receptor közvetítette analgetikus hatást megőrizzék, és a nem kívánt mellékhatásokat kiküszöböljék, MOP/DOP, MOP/NOP, MOP/CCK2, MOP/NK1 és MOP/NTS bivalens ligandokat is fejlesztettek már.

Az említett bivalens ligandok mellett MOP/NOP bivalens farmakofórokat is gyakran fejlesztenek. A NOP/MOP receptor teljes agonisták közül a cebranopadolt érdemes kiemelni, amely MOP, DOP, KOP és NOP receptorokon már nanomoláris tartományban is hatásosnak bizonyult. Mivel a cebranopadol az *in vivo* vizsgálatokban is jól teljesített, így ez a vegyület jelenleg a klinikai vizsgálatok II., és a III. fázisában tart.

Számos kutató használta az Ac-RYYRIK-NH<sub>2</sub> hexapeptidet, hogy MOP/NOP és más opioid/NOP és bivalens ligandokat hozzanak létre, abból a célból, hogy tanulmányozhassák a heterodimerek kialakulását, csökkentsék a morfin okozta mellékhatásokat, és hogy új terápiás szereket hozzanak létre.

Kawano és munkatársai az Ac-RYYRIK-NH<sub>2</sub> mellett a dermorfint használták, hogy egy MOP receptor agonista és NOP receptor antagonist ligandot hozzanak létre. Az általuk készített „Analog 1” a kiindulási ligandokhoz képest 200-szor nagyobb affinitással kötődött a MOP receptorhoz, és 17-szer nagyobb affinitással a NOP receptorhoz.

Guillemyn és munkatársai egy hatékony MOP agonista és gyenge NOP antagonist hatású peptidet, a „13a” (H-Dmt-D-Arg-Aba-β-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Arg-Ile-Lys-NH<sub>2</sub>) ligandot fejlesztették ki. A „13a” intravénásan a morfinnál elhúzódóbb hatású, és intratekálisan a morfinnál és az Ac-RYYRIK-NH<sub>2</sub>-nél is jobb antiallodíniás és antihyperalgéziás hatással bírt. Összességében erről a ligandról elmondható, hogy már nanomoláris koncentrációban is hatásos, és mind az akut, mind a neuropátiás fájdalom kezelésére is alkalmas lehet.

Az előző kutatócsoportokhoz hasonlóan Lagard és munkatársai is az Ac-RYYRIK-NH<sub>2</sub>-ot használta a MOP/NOP bivalens ligandjaik megalkotásában. Az akut és neuropátiás fájdalomtesztek elvégzését követően a vizsgált ligandjaik közül a „KGNOP1” (H-Dmt-D-Arg-

Aba-bAla-Arg-Tyr-Tyr-Arg-Ile-Lys-NH<sub>2</sub>) bizonyult a legígéretesebbnek, mivel analgetikus hatása a tramadolnál és a morfinnál is hatásosabb volt, míg a légzésdepresszióra gyakorolt hatása minimálisnak bizonyult.

## CÉLKITŰZÉSEK

---

Az N/OFQ-NOP receptor rendszer megtalálható a központi és a perifériás idegrendszer mellett a légutakban, a gyomor-bél traktusban, a szív- és ér-, az urogenitális-, valamint az immunrendszerben is. Mivel az N/OFQ-NOP receptor rendszer számos különböző biológiai funkció szabályzásában vesz részt eltérő módon, ezért a NOP receptor agonisták, antagonisták és a parciális agonisták is alkalmasak lehetnek a NOP receptorhoz köthető betegségek kezelésére és a nem kívánt gyógyszer mellékhatások csökkentésére.

A dolgozatban 12 újonnan szintetizált peptid ligandot jellemeztünk: 3 opioid és nociceptin receptorokon ható bifunkcionális ligandot és 9 nociceptin variánst. A N/OFQ variánsok közül 4 csak az N/OFQ szekvencia elemeket tartalmazza, amíg a maradék 5 Ac-RYYRIK-NH<sub>2</sub> szekvencia elemeket is hordoz.

A tézis célkitűzései a 3 bifunkcionális ligand és a 9 nociceptin variáns:

- MOP, DOP, KOP és NOP receptor affinitásának meghatározása radioligand kompetíciós kötési tesztben
- agonista, parciális agonista, antagonisták karakterének és receptor szelektivitásának meghatározása funkcionális [<sup>35</sup>S]GTPγS kötési tesztben
- farmakológiai hatásának meghatározása izolált egér *vas deferens* tesztben.

## MÓDSZEREK

---

### **Radioligand kompetíciós kötési tesztek**

A radioligand kompetíciós kötési tesztben a jelöletlen ligand affinitását ( $K_i$ ) vizsgáltuk állandó koncentrációjú, radioaktívan jelölt, receptorspecifikus ligandok jelenlétében.

A MOP, DOP és NOP receptoraffinitásra irányuló kísérleteket patkányból származó agyi membránpreparátumokban végeztük el. A KOP receptoraffinitásra irányuló kísérletekhez pedig tengerimalac agyi membránpreparátumot használtunk, mivel a tengerimalac agya több KOP receptort tartalmaz a patkányéhoz képest.

A kísérleti adatok elemzését követően a pontokat a GraphPad Prism 6.0 görbeillesztő program segítségével illesztettük.

### **Funkcionális [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S kötési teszt**

A funkcionális [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S kötési tesztben a növekvő koncentrációban adott ismeretlen ligandok G-fehérje aktiváló képességét vizsgáltuk.

Ahhoz, hogy megmérjük a ligandok G-fehérje stimuláló hatását, a GDP $\rightarrow$ GTP cserét monitoroztuk egy radioaktívan jelölt, nem hidrolizáló GTP analóg, a [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S jelenlétében.

Ez a kötési teszt információt adott a ligandok maximális G-fehérje aktiváló képességéről ( $E_{\max}$ ), hatáserősségéről ( $EC_{50}$ ), agonista, antagonistá jellegéről, valamint receptorszelektivitásáról.

### **Izolált egér *vas deferens* (MVD) bioesszé**

Az egér *vas deferens* bioesszét arra használtuk, hogy megállapítsuk a ligandok agonista, parciális agonista, és antagonistá tulajdonságát.

Az antagonisták affinitására jellemző ekvilibrum disszociációs konstans ( $K_e$ ) értékét a 'single-dose' módszerrel határoztuk meg.



## EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

---

### *Bifunkcionális ligandok*

- Megállapítottuk, hogy a három bifunkcionális ligand a DOP, KOP, NOP receptorokhoz már kis koncentrációban is kötődik. A **BA55** a KOP és NOP receptorokat, a **BA61** a NOP és a DOP receptorokat, a **BA62** pedig a DOP és a KOP receptorokat preferálta a legnagyobb mértékben.

- A G-fehérje aktivációs tesztek eredményei azt mutatták, hogy a **BA55** és a **BA62** is hatékonyan stimulálta a G-fehérjéket. Az eredmények alapján ezt a stimulációt a DOP, KOP és NOP receptorok közvetítették. A **BA61** csekélyebb mértékű stimulációja vélhetőleg a DOP, NOP, gyengén a MOP receptorokon keresztül érvényesülhet.

- Az MVD bioesszében kapott eredmények alapján arra a megállapításra jutottunk, hogy mind a **BA55**, mind a **BA62** a DOP és a KOP receptorokat preferálják a legnagyobb mértékben. A  $K_e$  értékek alapján a **BA61** hatását a DOP és a NOP receptorok közvetíthetik.

### *Nociceptin analógok és nociceptin-RYYRIK hibrid peptidek*

- A radioligand kompetíciós kötési tesztek eredményei alapján megállapíthatjuk, hogy a kiindulási peptidekhez képest a **P1, P2, P4, P6, P7** ligandok mutatták a legnagyobb NOP receptor affinitást.

- A G-fehérje aktivációs kísérletekben a **P2** és a **P3** peptidek mutattak teljes agonista hatást, ami a NOP receptoron érvényesülhet. A maradék 7 peptid parciális agonistaként viselkedett.

- Az egér *vas deferens* bioesszében a **P1, P4, P5, P6** és **P7** peptidek parciális agonistaként viselkedtek. Közülük a **P4, P5, P6** peptidek a kontroll JTC-801-hez képest is hatékonyabban gátolták a nociceptin hatását.

## KONKLÚZIÓ

---

Az opioid receptorokon ható bivalens és bifunkcionális ligandok fontos kutatási területet jelentenek, amit az is bizonyít, hogy néhány opioid receptoron ható bifunkcionális hatóanyag már a klinikai vizsgálat humán szakaszában tart. Továbbá a NOP receptoron ható vegyületek a N/OFQ-NOP rendszer tanulmányozására is alkalmasak lehetnek.

Az újonnan szintetizált bifunkcionális ligandok közül a BA61 mutatkozott a legígéretesebb és legérdekesebb vegyületnek, mivel a NOP receptor mellett nem várt módon a DOP receptorhoz is képes volt kötődni, annak ellenére, hogy az opioid „message” domén nem az autentikus helyen fordult elő.

A 9 nociceptin variáns közül a **P1**, **P2**, **P4**, **P5**, **P6** és **P7** peptidek kötődtek a NOP receptorhoz a legnagyobb affinitással. A **P4**, **P5**, **P6** és **P7** ligandok ezen felül hatékony NOP receptor antagonisták hatást mutattak az egér *vas deferens* tesztben is. Ezek a peptidek N-terminális végükön a nociceptin “message” domén helyett az „Ac-RYYRIK” motívumot hordozzák, ami azt sugallja, hogy ez a tetrapeptid hatékonyan lecserélhető az „Ac-RYYRIK” motívumra.

Ahhoz, hogy a fent említett ligandok farmakológiai hatását jobban megértsük, olyan további *in vitro* és *in vivo* kísérletek szükségesek, melyek a ligandok gasztrointesztinális motilitásra, légzésdepresszióra és fájdalomérzetre (pl. patkány fark elmozdítás teszt) gyakorolt hatását vizsgálják.

## PUBLIKÁCIÓS LISTA

---

### A tézis alapját képező közlemények :

- I. **Erdei AI**, Borbely A, Magyar A, Taricska N, Perczel A, Zsiros O, Garab G, Szucs E, Otvos F, Zador F, Balogh M, Al-Khrasani M, Benyhe S. Biochemical and pharmacological characterization of three opioid-nociceptin hybrid peptide ligands reveals substantially differing modes of their actions. PEPTIDES 99: pp. 205-216. (2018)
- II. **Erdei AI**, Borbely A, Magyar A, Szűcs E, Ötvös F, Gombos D, Al-Khrasani M, Stefanucci A, Dimmito M.P, Luisi G, Mollica A, Benyhe S. Biochemical and pharmacological investigation of novel nociceptin/OFQ analogues and N/OFQ-RYYRIK hybrid peptides. PEPTIDES (2018).

**Összes impakt faktor: 5.702**

### A témában megjelent, a tézishez szorosan nem kötődő közlemények:

Dadam F, Zador F, Caeiro X, Szucs E, **Erdei AI**, Samavati R, Gaspar R, Borsodi A, Vivas L. The effect of increased NaCl intake on rat brain endogenous mu-opioid receptor signalling. JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 30:(4) Paper UNSP e12585. 8 p. (2018)

Stefanucci A, Novellino E, Macedonio G, Dimmito MP, Mirzaie S, Cardoso FC, Lewis R, Zador F, **Erdei AI**, Dvoracsko S, Tomboly C, Benyhe S, Pieretti S, Minosi P, Mollica A. Design, synthesis and biological profile of mixed opioid agonist/N-VGCC blocker peptides. NEW JOURNAL OF CHEMISTRY 42:(8) pp. 5656-5659. (2018)

Mollica A, Pelliccia S, Famiglini V, Stefanucci A, Macedonio G, Chiavaroli A, Orlando G, Brunetti L, Ferrante C, Pieretti S, Novellino E, Benyhe S, Zador F, **Erdei A**, Szucs E, Samavati R, Dvoracsko S, Tomboly C, Ragno R, Patsilnakos A, Silvestri R. Exploring the first Rimonabant analog-opioid peptide hybrid compound, as bivalent ligand for CB1 and opioid receptors. JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY 32:(1) pp. 444-451. (2017)

Stefanucci A, Novellino E, Mirzaie S, Macedonio G, Pieretti S, Minosi P, Szucs E, **Erdei AI**, Zador F, Benyhe S, Mollica A. Opioid Receptor Activity and Analgesic Potency of DPDPE

Peptide Analogues Containing a Xylene Bridge. ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 8:(4) pp. 449-454. (2017)

Stefanucci A, Carotenuto A, Macedonio G, Novellino E, Pieretti S, Marzoli F, Szucs E, **Erdei AI**, Zador F, Benyhe S, Mollica A. Cyclic Biphalin Analogues Incorporating a Xylene Bridge: Synthesis, Characterization, and Biological Profile. ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 8:(8) pp. 858-863. (2017)

Zador F, Kiraly K, Varadi A, Balogh M, Feher A, Kocsis D, **Erdei AI**, Lacko E, Zadori ZS, Hosztafi S, Noszal B, Riba P, Benyhe S, Furst S, Al-Khrasani M. New opioid receptor antagonist: naltrexone-14-O-sulfate synthesis and pharmacology. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 809: pp. 111-121. (2017)

Kowalczyk A, Kleczkowska P, Rękawek M, Kulik K, Lesniak A, **Erdei A**, Borics A, Martin C, Pawlik K, Lipkowski AW, Benyhe S, Makulska-Nowak H, Ballet S, Bujalska-Zadrozny M. Biological evaluation and molecular docking studies of AA3052, a compound containing a  $\mu$ -selective opioid peptide agonist DALDA and d-Phe-Phe-d-Phe-Leu-Leu-NH<sub>2</sub>, a substance P analogue. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 93: pp. 11-20. (2016)

Monti L, Stefanucci A, Pieretti S, Marzoli F, Fidanza L, Mollica A, Mirzaie S, Carradori S, De Petrocellis L, Schiano Moriello A, Benyhe S, Zádor F, Szűcs E, Ötvös F, **Erdei AI**, Samavati R, Dvorácskó S, Tömböly C, Novellino E. Evaluation of the analgesic effect of 4-anilidopiperidine scaffold containing ureas and carbamates. JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY 31:(6) pp. 1638-1647. (2016)

**Összes impakt faktor: 28.907**

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

---

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Borsodi Annának, aki lehetőséget adott, hogy megkezdjem a csoportban a doktori tanulmányaimat. Továbbá köszönöm neki a támogatást, és a sok figyelmet, amit a PhD ideje alatt kaptam tőle.

Szívből köszönöm Dr. Benyhe Sándornak a kiváló témavezetést, a sok türelmet és segítséget. Örülök, hogy egy ilyen jószívű és művelt témavezetőm volt, mert általa nemcsak a kutatási területemen, de más területeken is bővültek az ismereteim.

Hálás vagyok Dr. Wollemann Máriának, hogy fáradhatatlanul olvasta és javította a tézisemet. Köszönöm neki a rengeteg irodalmat, a sok tanácsot, ötletet, amivel ellátott. Köszönöm neki a délutáni teázásokat, a bizalmat, a személyes történeteket, amiket megosztott velem. Köszönöm neki az őszinteségét, amivel megajándékozott, mert ezáltal tudtam fejlődni. Mindig jó szívvel fogok rá emlékezni.

Hálás vagyok Dr. Ötvös Ferencnek az általa tervezett ligandokért, és azért, hogy a humorával feldobta az életünket. Hálás vagyok Dr. Magyar Annának, Borbély Adinának, Dr. Adriano Mollicának és munkatársainak a peptidek szintéziséért.

Köszönettel tartozom Szűcs Edinának a mérésekben nyújtott rengeteg segítségéért. Köszönöm Dr. Zádor Ferencnek, hogy időt szánt rám, és hogy segítséget nyújtott a cikkek, pályázatok megírásában. Köszönöm Benyhe Zsuzsának és Kordás Mártinak a kellemes beszélgetéseket és a lelkiismeretes munkát. Nekik és Szűcs Edinának köszönhetően a laborunk mindig napra kész volt. Továbbá köszönöm Chrappan Adriennek, hogy mindig kézben tartotta a pénzügyeinket.

Köszönettel tartozom Dr. Tömböly Csabának, Tóthné Papp Évának és Dvorácskó Szabolcsnak a radioligandokért és a módszertani segítségért, és azért, hogy kellemessé tették az itt töltött időt.

Hálával tartozom Dr. Mahmoud Al-Krasaninak, aki lehetőséget adott, hogy a laborjában sajátítsak el új *in vitro* és *in vivo* módszereket. Köszönöm a türelmét, a bizalmát, és a barátságát, amivel megajándékozott. Továbbá köszönöm Dr. Balogh Mihálynak, Dr. Fehér Ágnesnek, és Pol-Maruzs Veronikának, hogy segítettek a laborban eligazodni, és szebbé tették az ott töltött időmet. Valamint hálás vagyok az MTA SZBK Biokémiai Intézetének és a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetének, hogy befogadtak és lehetőséget, valamint helyet adtak a doktori munkámhoz szükséges kísérletek elvégzésére.

Köszönöm barátaimnak: Szappanos Balázsnak, Grézal Gábornak, Hegyvári Ibolyának, Prof. Sente Magdolnának, Schádné Zámolyi Juditnak, Szabó Klárának, Nagyillés Anikónak és Lovászi Krisztának, hogy végig tartották bennem a lelket, mert nélkülük ez a dolgozat nem született volna meg.

Végül külön köszönettel tartozom szeretett férjemnek, Dr. Szalkai Balázsnak, akitől a legtöbb figyelmet, és segítséget kaptam a doktorim megírásához. A legnehezebb pillanatokban is mellettem állt, és szüntelenül támogott, a saját idejét sem sajnálva. Köszönöm drága szüleimnek, apósomnak és anyósomnak, hogy támogattak abban, hogy ez a dolgozat mielőbb megszülessen.