

**HATÓANYAGOK IRÁNYÍTOTT CÉLBAJUTTATÁSÁRA
ALKALMAZOTT BIKONJUGÁTUMOK SZINTÉZISE ÉS
VIZSGÁLATA**

Doktori értekezés tézisei

Bai Katalin Boglárka

Kémia Doktori Iskola

Szintetikus kémia, anyagtudomány, biomolekuláris kémia program

Iskolavezető: Dr. Inzelt György egyetemi tanár

Programvezető: Dr. Horváth István Tamás egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Mező Gábor tudományos tanácsadó

ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoport

Budapest

2009

BEVEZETÉS

A fejlett országokban ma az összes haláleset kb. 25%-áért felelősek a különböző rákbetegségek. A betegség kezelhető sebészi úton, kemoterápiával, sugárterápiával, immunterápiával és egyéb alternatív módokon is. A kezelés módja többek között a tumor elhelyezkedésétől és a beteg általános állapotától is függ. A kemoterápia eredményességét befolyásolja a hatóanyag toxikus hatása a többi szövetre, így a kezelés során gyakran komoly mellékhatásokkal kell számolni.

Az elmúlt évtizedekben az irányított hatóanyag szállító rendszerek új perspektívát nyitottak a gyógyszerekutatás, így a rákkutatás területén is. Ezek a rendszerek számos előnnyel rendelkeznek a hatékony, ámde toxikus kisméretű hatóanyagokkal szemben. Ezek a konjugátumok méretükből kifolyólag specifikusan juthatnak be a célsejtbe (pl. receptor mediált endocitózis) és egyszerre több hatóanyagot is tartalmazhatnak (melyek lehetnek azonosak vagy különbözőek) ezzel megnövelve a kezelés hatékonyságát és egyidejűleg csökkentve a mellékhatásokat. Ezek közé a hatóanyag szállító rendszerek közé tartoznak többek között a peptid alapú biokonjugátumok, melyek több részegységből épülhetnek fel: egy hordozómolekulából, egy vagy több irányító szekvenciából (pl. hormonok, lektinek, antitestek vagy kisebb peptidok) -melyek a sejtfelszíni receptorokhoz kötődve biztosíthatják a receptor mediált endocitózist - és tumorelles hatóanyagból, melyek a hordozóhoz kapcsolhatók és tettség szerint variálhatók.

CÉLKITŰZÉSEK

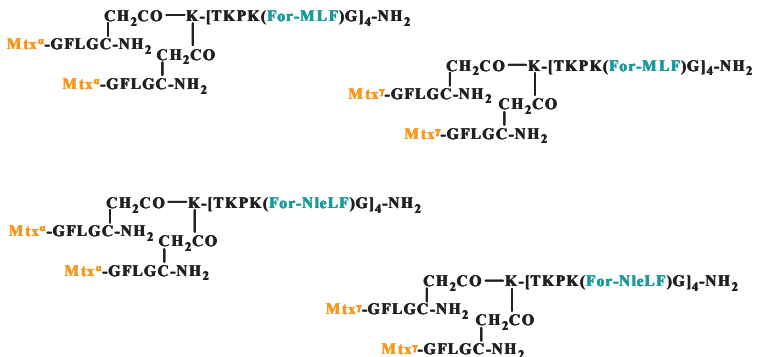
Doktori munkám célja az irányított tumorterápiában alkalmazható biokonjugátumok előállításának volt. A célsejtek, mozgásra képes tumorsejtek voltak így pl. leukémiás monocita sejtek. A szelektív célbajuttatás érdekében a konjugátumokkal olyan receptorokat kívántam megcélozni, amelyek a sejtek kemotaktikus aktivitásáért felelősek. Ezért a biokonjugátumok célbajuttatásáért felelős irányító molekulaként formil-peptideket (For-MLF, For-NleLF) illetve tuftsin-származékokat (TKPR, For-TKPR, TKPPR, For-TKPPR, TKPKG, Ac-TKPKG) választottam. Az irodalomban jól ismert tumorelles hatóanyagokat (Mtx illetve Dau) egy enzimilabilis távtartó egységen (GFLGC) keresztül terveztem a hordozó molekulához kapcsolni (OT20 illetve Tp20) a hatóanyag megfelelő felszabadulása érdekében.

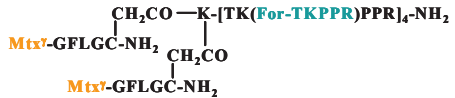
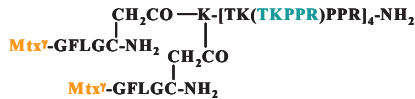
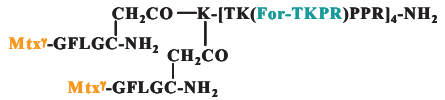
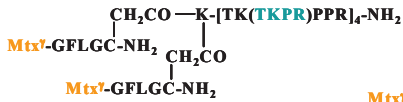
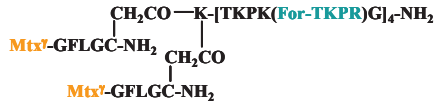
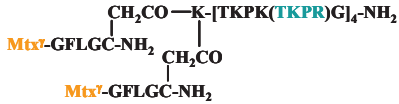
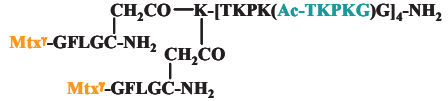
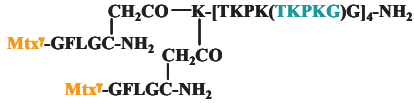
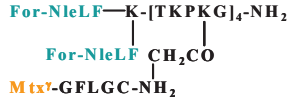
Vizsgálni kívántam:

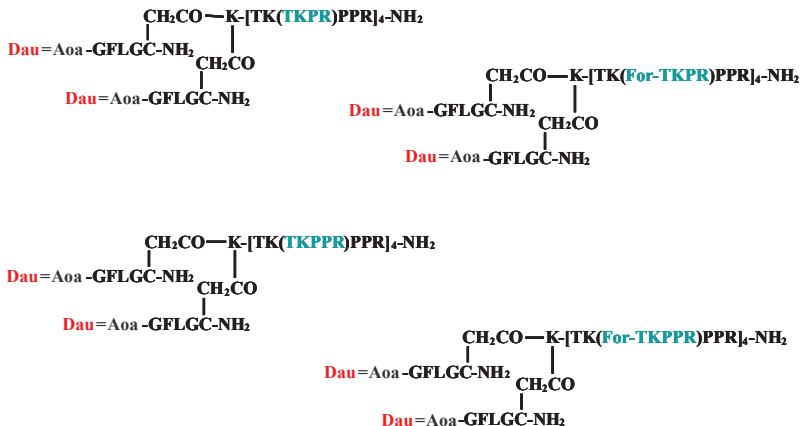
- Mtx kapcsolódási módjának (α - vagy γ -karboxilon keresztül kapcsolódó izomerek) hatását a konjugátumok biológiai hatékonyságára;
- az irányító molekulák típusának hatását a konjugátumok kemotaxisára és sejtbejutására;
- az irányító molekulák számának és pozíciójának hatását a biológiai rendszerekben;
- a hordozó típusának hatását a biológiai aktivitásra;
- a Metotrexát és Daunomicin kapcsolódásának hatását a citosztázisra, összehasonlítva a hatóanyag nélküli irányító egységet tartalmazó hordozóval
- a két tumorelles hatóanyag (Mtx és Dau) hatásbeli különbségét
- a hatóanyagok felszabadulását

A Mtx-ot tartalmazó konjugátumok és komponensek esetén szükségszerűnek találtam az 5(6)-Karboxifluoreszcein (a továbbiakban CF) beépítését a Mtx helyére, így láthatóvá téve a molekulákat a fluoreszcens mikroszkóp illetve az áramlási citométer számára. Mivel a sejtbejutást alapvetően az irányítóegységeket tartalmazó hordozómolekula határozza meg, feltételeztem, hogy ez a változtatás nem befolyásolja érdemben a sejtbejutás mechanizmusát.

Összesen 17 féle tumorelles hatóanyagot és 7 féle CF-et tartalmazó biokonjugátumot kívántam előállítani. Az előállítandó citosztatikumokat tartalmazó konjugátumok a következők:







A Metotrexát tartalmú konjugátumok esetén a Mtx molekulát amidkötéssel kívántam kapcsolni a távtartó egységhez. A Daunomicin - aminosav (Aoa) keresztül - oximkötéssel való kapcsolását különböző peptidokhoz a kutatócsoportban már sikeresen megvalósították, így én is ezzel a módszerrel terveztem kapcsolni a hatóanyagot a távtartó egységhez.

A citosztatikumokat illetve CF-et tartalmazó biokonjugátumokat és komponenseiket szilárdfázisú peptidszintézissel terveztem előállítani. Az elkészített konjugátumokat és a komponenseket három különböző sejtvonalon (*Tetrahymena pyriformis*- modell sejt, THP-1 és MonoMac6 humán leukémia sejtvonalak), számos biológiai kísérletben kívántam vizsgálni. Első lépésben a sejtek, konjugátumokra és komponenseire, mint kemotaktikus választ kiváltó molekulákra adott választát (kemotaxis vizsgálatok), majd ezen molekulák sejtbefutását (internalizációs vizsgálatok), valamint citosztatikus és apoptotikus hatását (MTT teszt és apoptózis vizsgálat) terveztem vizsgálni.

Olyan biokonjugátumok előállítása volt a célom, amelyek képesek a daganatos sejteket magukhoz vonzani, a sejtbe receptoron keresztül bejutni, majd a sejtbejutást követően elpusztítani azokat, megközelítőleg azzal a hatékonysággal, mellyel egymagában az adott citosztatikum (Mtx vagy Dau) képes. Ehhez természetesen szükséges, hogy sejtben belül a tumorelles szer fel tudjon szabadulni a konjugátumból és be tudja indítani azt a szignalizációs útvonalat, mely végül a sejt pusztulásához vezet. Mindezek alapján alapvető fontosságú feladatnak bizonyult megállapítani, hogy megfelelő körülmények között valóban

feszabadul-e a hatóanyag a konjugátumból, ezért terveztem olyan vizsgálatokat is, melyekben a megfelelő enzimet alkalmazva (Katepszin B) ezt be tudom bizonyítani.

ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

Az irányítóegységet oldalláncként tartalmazó hordozómolekulák és a hatóanyagot tartalmazó távtartó egységek előállítását szilárdfázisú peptidszintézissel, Boc és Fmoc stratégia alkalmazásával valósítottam meg. A szintézist követően fordított fázisú folyadékkromatográfias módszerrel tisztítottam és tömegspekrometriával azonosítottam azokat.

Az előállított biokonjugátumokat és azok komponenseit különböző biológiai rendszerekben vizsgáltam. Tumoros sejtvonalakon (MonoMac6, THP-1) és *Tetrahymena Pyriformis* sejteken vizsgáltam a konjugátumok kemotaxisát, citotoxicitását és sejtfelvételét.

Tetrahymena pyriformis sejtek kemotaktikus ingerre adott válaszát kétkamrás, többsatornás kapilláris assay-ben, MonoMac6 és THP-1 sejtvonalak esetén a sejtek peptidekre és konjugátumokra adott kemotaktikus válaszreakcióját 96 lyukú módosított Boyden kamrában (ún. NeuroProbe kamrában) vizsgáltam.

A CF-jelölt illetve a Dau-t tartalmazó konjugátumok sejtbejutását áramlási citometriával vizsgáltam MonoMac6 és THP-1 sejteken.

A citosztatikumok (Mtx és Dau) és a konjugátumok tumorelles hatását a sejtek életképességének vizsgálatával, MTT módszer segítségével vagy apoptózis vizsgálattal *in vitro* határoztam meg MonoMac6 és THP-1 tumoros sejtvonalakon.

A konjugátumok intracelluláris hatóanyag-felszabadulásának meghatározása céljából a lizoszómális humán katepszin B-vel enzimés emésztéseket végeztem egy tetszőlegesen kiválasztott Mtx-tartalmú konjugátummal és a hatóanyagot tartalmazó távtartó egységgel (Mtx^γ-GFLGC-NH₂).

TÉZISEK

A konjugátumokban a tumorelles hatóanyagokat (Metotrexátot vagy Daunomicint) egy enzimlabilis távtartó egységen (GFLGC) keresztül kapcsoltam a tuftsin-analóg alegységekből felépülő hordozómolekulához (OT20 vagy Tp20). A konjugátumok elsősorban a hordozó oldalláncaiba kapcsolt és a célbajuttatásért felelős különböző kemotaktikus szekvenciákban tértek el egymástól (For-MLF, For-NleLF, TKPKG, Ac-TKPKG, TKPR, For-TKPR, TKPPR

vagy For-TKPPR). Összesen 13 különböző Mtx-ot tartalmazó biokonjugátumot és 7 CF-tartalmú konjugátumot (melyekben a Mtx-ot CF-re cseréltem a vegyületek sejtbejutásának tanulmányozása érdekében) állítottam elő. A biológiai vizsgálatokban a 4 leghatásosabbnak bizonyult konjugátum esetén a Metotrexátot egy hatékonyabb és más mechanizmus alapján ható tumorellenes szerre, a Daunomicinre cseréltem fel, hogy a konjugátumok citosztatikus hatását megnöveljem. A konjugátumok építőköveit - mint hordozó molekula, kemotaktikus oldalláncok és hatóanyagot tartalmazó távtartó egység - külön-külön is szintetizáltam kontroll vegyületekként a biológiai vizsgálatokhoz. Az előállított komponenseket és konjugátumokat számos módszerrel (kemotaxis, sejtbejutás, hatóanyag felszabadulás, citosztázis, és apoptózis) három különböző sejtvonalon vizsgáltam: *Tetrahymena pyriformis* modell sejten és két humán leukémia sejtvonalon (THP-1 és MonoMac6), hogy megállapíthassam tumorellenes hatékonyságukat.

Vizsgáltam:

- Mtx kapcsolódási módjának (α - vagy γ -karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó izomerek) hatását a konjugátumok biológiai hatékonyságára;

A Metotrexátot, glutaminsav részletének α - és γ -karboxilcsoportján keresztül egyaránt kapcsoltam a formil-tripeptideket tartalmazó elágazó láncú peptidekhez. A kemotaxis vizsgálatokban a γ -karboxilon keresztül kapcsolódó izomer a pozitív kemotaxis szempontjából hatékonyabb volt, és mivel 'kemotaktikus drug targeting'-re alkalmas biokonjugátumok előállítása volt a céloom, ezért a továbbiakban csak olyan konjugátumokat állítottam elő, melyekben a Mtx a γ -karboxilcsoportján keresztül kapcsolódik az adott kemotaktikus hordozóhoz.

- Az irányító molekulák típusának hatását a konjugátumok kemotaxisára és sejtbejutására;

Az eredmények alapján elmondható, hogy mind a kemotaxis, mind pedig az internalizáció szempontjából a tuftsin-analóg oldalláncot tartalmazó konjugátumok hatásosabbak voltak a biológiai rendszerekben. Kemotaxis szempontjából legelőnyösebb tulajdonságokkal a H-TKPR illetve a H-TKPPR oldalláncú konjugátumok bírtak. A tuftsin-analóg oldalláncok formilezése a konjugátumok esetén általában lerontotta a kemotaktikus hatékonyságot, viszont elősegítette a konjugátumok sejtbejutását.

- Az irányító molekulák számának és pozíciójának hatását;

Vizsgálataim azt mutatták, hogy az irányító molekulák pozíciójának megváltozása és számának csökkenése (4-ről 2-re) ugyan csökkenti a konjugátum attraktáns hatását, de nem teszi hatástalanná a molekulát. Mivel azonban a 4 irányító szekvenciát tartalmazó konjugátumok előnyösebb tulajdonságokkal bírtak, mint a 2 irányító szekvenciát tartalmazó fordított struktúra, ezért maradtam az eredeti konstrukciónál.

- A hordozó típusának hatását a biológiai aktivitásra;

Eredményeim alapján mindkét hordozó (OT20 és Tp20) alkalmasnak bizonyult a citosztatikumok szállítására.

- A Metotrexát és Daunomicin kapcsolódásának hatását a kemotaktikus aktivitásra, összehasonlítva a hatóanyag nélküli irányító egységet tartalmazó hordozóval;

A Metotrexátot vagy Daunomicint tartalmazó távtartó egységek - melyek ugyan önmagukban kemorepellensek voltak - konjugálása az amúgy is előnyös tulajdonságú kemotaktikus irányítószekvenciákat tartalmazó hordozókhoz legtöbb esetben még hatékonyabb konjugátumokat eredményezett, melyek nemcsak attraktáns hatással bírtak, de rendkívüli módon bejutottak a sejtekbe és képesek voltak azt elpusztítani a citosztatikumokhoz hasonló, vagy egyes esetekben még jobb hatékonysággal.

- A két tumorellenes hatóanyag (Mtx és Dau) hatásbeli különbségét a konjugátumokban;

Eredményeim alapján kijelenthetem, hogy a Daunomicin tartalmú konjugátumok kemotaxis szempontjából bizonyos esetekben hatékonyabb vegyületeknek bizonyultak a Mtx-tartalmú konjugátumoknál, de sejtbejutva mindkét hatóanyag képes volt elpusztítani a daganatos sejteket.

- A hatóanyagok felszabadulását;

A konjugátumok intracelluláris hatóanyag-felszabadulásának meghatározása céljából humán katepszin B-vel enzimés emésztéseket végeztem egy Mtx-tartalmú konjugátummal és a hatóanyagot tartalmazó távtartó egységgel (GFLGC). Az emésztések eredményei alapján elmondható, hogy a sejten belül a lizozómába jutott konjugátumokból a hatóanyag glicinhez kapcsolva (Mtx-G) fel tud szabadulni a lizozómális katepszin B enzim hatására, és ezt követően kifejti citosztaktikus hatását.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az eredmények alapján elmondhatjuk, hogy a konjugátumoknak számos előnyük van a szabad citosztatikumokkal (Mtx, Dau) szemben. Egyes konjugátumok jelentős kemoattraktáns hatással rendelkeznek, tehát a mozgásra képes sejtek elindulnak irányukba. Emellett mindegyik konjugátum hatékonyan bejutott a sejtekbe, csakúgy, mint a hatóanyagok, de valószínűleg eltérő mechanizmussal. A Mtx és Dau önmagukban specificitás nélkül jutnak be a sejtekbe, ezzel szemben feltételezzük, hogy a konjugátumokat receptor mediált endocitózissal veszi fel a sejt. Mindezekon felül a konjugátumok citosztatikus, illetve nekrotikus hatása összemérhető, sőt egyes esetekben felülmúlja a szabad hatóanyagok hatékonyságát.

Az *in vitro* biológiai mérések bizonyították, hogy a kifejlesztett citosztatikumot tartalmazó kemotaktikus peptid-konjugátumok alkalmasak és hatékonyak lehetnek a rákos megbetegedések gyógyításában.

PUBLIKÁCIÓS LISTA

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények

1. Dass, C. R.; Choong, P. F. M., Carrier-mediated delivery of peptidic drugs for cancer therapy. *Peptides* 2006, 27 (11), 3020-3028.
2. Dharap, S. S.; Wang, Y.; Chandna, P.; Khandare, J. J.; Qiu, B.; Gunaseelan, S.; Sinko, P. J.; Stein, S.; Farmanfarmaian, A.; Minko, T., Tumor-specific targeting of an anticancer drug delivery system by LHRH peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005, 102 (36), 12962-12967.
3. Lang, O.; Torok, K.; Mezo, G.; Hudecz, F.; Kohidai, L., Chemotactic conjugates: New Aspects in Drug-Targeting. In *Cellular Transport Strategies for Targeting of Epitopes, Drugs and Reportes Molecules*, Budapest, 2003.
4. Schiffman, E., Formyl methionyl peptides as chemoattractants for leukocytes. Corcoran, B., Ed. *Proc. Natl. Acad. Sci.U.S.A.*: 1975; Vol. 72, pp 1059–1062.
5. Najjar, V.; Nishioka, K., "Tuftsin": a natural phagocytosis stimulating peptide. *Nature* 1970, 228 (5272), 672-3.
6. Siemion, I. Z.; Kluczyk, A., Tuftsin: On the 30-year anniversary of Victor Najjar's discovery. *Peptides* 1999, 20 (5), 645-674.

7. Wleklík, M. S.; Luczak, M.; Najjar, V. A., Tuftsin induced tumor necrosis activity. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1987, 75 (2), 169-174.
8. Appleton, B.; Wu, P.; Maloney, J.; Yin, J.; Liang, W.; Stawicki, S.; Mortara, K.; Bowman, K.; Elliott, J.; Desmarais, W.; Bazan, J.; Bagri, A.; Tessier-Lavigne, M.; Koch, A.; Wu, Y.; Watts, R.; Wiesmann, C., Structural studies of neuropilin/antibody complexes provide insights into semaphorin and VEGF binding. *EMBO J* 2007, 26 (23), 4902-12.
9. Mezo, G.; Kalaszi, A.; Remenyi, J.; Majer, Z.; Hilbert, A.; Lang, O.; Kohidai, L.; Barna, K.; Gaal, D.; Hudecz, F., Synthesis, conformation, and immunoreactivity of new carrier molecules based on repeated tuftsin-like sequence. *Biopolymers* 2004, 73 (6), 645-656.
10. Barany, G.; Merrifield, R., Solid phase peptide synthesis. In *Peptides*, Gross, E.; Meienhofer, J., Eds. Academic Press: New York, 1979.
11. Tam, J.; Merrifield, R., Strong acid deprotection of synthetic peptides: mechanism and methods. In *Peptides*, Udenfriend, J.; Meienhofer, J., Eds. Academic Press: New York, 1987; pp 185-248.
12. Bodanszky, A.; Bodanszky, M.; Chandramouli, N.; Kwei, J. Z.; Martinez, J.; Tolle, J. C., Active esters of 9-fluorenylmethoxycarbonyl amino-acids and their application in the stepwise lengthening of a peptide-chain. *Journal of Organic Chemistry* 1980, 45 (1), 72-76.

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó saját közlemények

1. **Bai, K. B.**; Lang, O.; Orban, E.; Szabó, R.; Köhidai, L.; Hudecz, F.; Mező, G., Design, Synthesis, and *In Vitro* Activity of Novel Drug Delivery Systems Containing Tuftsin Derivatives and Methotrexate. *Bioconjugate Chemistry* 2008, 19 (11), 2260-2269.
2. **Bai, K. B.**; Lang, O.; Köhidai, L.; Hudecz, F.; Mező, G., Chemotactic Drug Targeting (CDT) Synthesis and *in vitro* application of chemotactic drug delivery systems. *Journal of Peptide Science (S)* 2008, 14 (8), 2.
3. **Bai, K. B.**; Lang, O.; Köhidai, L.; Hudecz, F.; Mező, G., Design, characterization and *in vitro* applications of novel chemotactic peptide-based drug delivery systems against cancer. *EJC (S)* 2008, 6 (9), 141.
4. **Bai, K. B.**; Lang, O.; Birinyi, J.; Schlosser, G.; Köhidai, L.; Hudecz, F.; Mező, G., Chemotactic peptide based drug targeting of methotrexate. *Journal of Peptide Science (S)* 2006, 12, 208.

- Mező, G.; Lang, O.; Jakab, A.; **Bai, K. B.**; Szabó, I.; Schlosser, G.; Láng, J.; Kőhidai, L.; Hudecz, F., Synthesis of oligotuftsin-based branched oligopeptide conjugates for chemotactic drug targeting. *Journal of Peptide Science* 2006, 12 (5), 328-336.
- Lang, O.; Birinyi, J.; **Bai, K. B.**; Mező, G.; Kőhidai, L., Suitability of peptide conjugates containing formyl-peptide residue for chemotactic drug-targeting (CDT). *FEBS Journal (S)* 2005, 272, 527.

Konferencia posztterek

- K.B. Bai**, O. Láng, B. Matlakovics, G. Schlosser, L. Kőhidai, F. Hudecz, G. Mező Chemotactic peptide based drug targeting of Methotrexate. 29th EPS Gdansk, Poland, 2006.
- K.B. Bai**, O. Láng, B. Matlakovics, G. Schlosser, L. Kőhidai, F. Hudecz, G. Mező Unusual enzymatic degradation of branched polypeptide-methotrexate conjugates studied by high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry . 24th IMMS Ustron, Poland, 2006.
- Láng O., Birinyi J., **Bai K.**, Láng, J., Mező G., Hudecz F., Kőhidai L. Peptidkonjugátumok alkalmazása kemotaktikus drug-targetingben. VII: PhD. Tudományos Napok, Budapest, 2005.
- Láng O., Birinyi J., **Bai K.**, Láng J., Mező G., Hudecz F., Kőhidai L. Kemotaktikus Drug-targeting formilpeptidekkel.- Szerkezet/hatás kapcsolata és annak filogenetikai aspektusai. VI. Magyar Genetikai Kongresszus és XIII. Sejt-és Fejlődésbiológiai Napok, Eger, 2005.

Előadások

- K. B. Bai**, O. Láng, I. Szabó, L. Kőhidai, F. Hudecz, G. Mező. Chemotactic Drug Targeting (CDT) Synthesis and in vitro application of chemotactic drug delivery systems. 30th EPS Helsinki, Finland, 2008.
- Bai K. B.**, Láng O., Kőhidai L., Hudecz F., Mező G. Hatóanyag szállító biokonjugátumok tervezése, szintézise és *in vitro* alkalmazása. A Peptidkémiai Munkabizottság és a Nukleotidkémiai Munkabizottság együttes tudományos ülése, Balatonszemes, 2008.
- K.B. Bai**, O. Láng, L. Kőhidai, F. Hudecz, G. Mező Drug delivery and targeting, including the design, characterization and in vitro applications of carrier systems. 9th International Symposium of Solid Phase Synthesis Norwich, England, UK, 2007 (2nd prize)

4. **Bai K.**, Mtx és Mtx-tartalmú konjugátumok korai apoptózis vizsgálata MonoMac6 és HL-60 sejtvonalakon. Kemotaxis Konferencia, Budapest, 2007.
5. **Bai K. B.**, Szabó R., Láng O., Kőhidai L., Hudecz F., Mező G. Célzott sejtbejuttatásra alkalmas, új tuftsin alapú biokonjugátumok kemotaxisának és sejtbejuttatásának tanulmányozása. A Peptidkémiai Munkabizottság és a Nukleotidkémiai Munkabizottság együttes tudományos ülése, Balatonszemes, 2007.
6. **Bai K.**, Tuftsin oldalláncot tartalmazó konjugátumok sejtbejuttatásának vizsgálata. Kemotaxis Konferencia, Pécs, 2006.
7. **Bai K. B.**, Láng O., Matlakovics B., Schlosser G., Kőhidai L., Hudecz F., Mező G. Kemotaktikus peptidok szerkezetének és pozíciójának hatása biokonjugátumok célbajuttatására. A Peptidkémiai Munkabizottság és a Nukleotidkémiai Munkabizottság együttes tudományos ülése, Balatonszemes, 2006.
8. **K.B. Bai**, G. Mező, G. Schlosser, L. Kőhidai, O. Láng, J. Birinyi, L. Kund Chemotactic drug delivery systems Students for students Conference, Kolozsvár, Erdély, 2006
9. **Bai K.**, Schlosser G., Hudecz F., Mező G. Új, methotrexatot tartalmazó biokonjugátumok szintézise Kemotaxis Konferencia, Szentendre, 2005.
10. **Bai K.** Tumorellenes szerek célbajuttatása biokonjugátumok segítségével. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Budapest, 2005.
11. Kőhidai L., **Bai K.**, Láng J., Birinyi J., Láng O., Szabó I., Hudecz F., Mező G. Kemotaktikus drug-targeting (CDT)- Methotrexatot tartalmazó oligotuftsin konjugátumok sejtfiziológiai hatásainak vizsgálata csillós és monocita modelleken. A Peptidkémiai Munkabizottság és a Nukleotidkémiai Munkabizottság együttes tudományos ülése, Balatonszemes, 2005.
12. **Bai K.**, Mező G., Jakab A., Bánóczy Z., Hudecz F. Tumorellenes szerek célbajuttatása biokonjugátumok segítségével. Kemotaxis Konferencia, Szentendre, 2004.