

TITÁN NANORÉSZECSKÉK HATÁSA AZ EMBERI EGÉSZSÉGRE

Dr. Szalay Ferenc

Semmelweis Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati és Onkológiai klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A közlemény aktualitását az adja, hogy a közelmúltban megjelent élelmiszer-adalékanyagokról szóló európai uniós rendelet megtiltja a titán-dioxid (E171) felhasználását az élelmiszerekben. A titán a periódusos rendszer 22. eleme, a földön a 10. leggyakoribb elem, ami főleg titán-dioxid (TiO₂) formában található. Nemcsak a fém- és festékipar használja a titánt, hanem étrend-kiegészítőként is széles körben használták mostanáig. Pékáruk, bevonatok, rágógumik, fehér csokoládé, italfehéritők, ízesített italok (pl. üdítők, italporok), szósók, feldolgozott hal- és halászati termékek (pl.: füstölt hal) adalékanyagaként is alkalmazták. A titán-dioxidnak semmilyen tápértéke nincs, csupán azért alkalmazzák, hogy az ételnek, italnak fehér színt, ragyogást adjon. A gyógyszeripar a tabletták és kapszulák készítéséhez használ(t) titán-dioxidot. Miután kiderült, hogy a titánium nanorészecskék bár kis mértékben, de felszívódnak és a szervezetben felhalmozódnak, továbbá krónikus gyulladást, malignus betegségeket is okozhatnak, 2022-ben európai élelmiszerbiztonsági ügynökség rendeletet adott ki a titánium élelmiszerekben történő alkalmazásának tilalmáról. A gyógyszerekre vonatkozó EU-rendelet kiadásának határideje 2025. A titánkérdés paradoxonának tekinthető, hogy az onkológiában több titántartalmú tumorelleses gyógyszert alkalmaznak, és zajlik a kutatás egyre hatékonyabb gyógyszerek irányába.

Kulcsszavak: titánium-dioxid nanorészecskék, E171, rákkeltő hatás, élelmiszer-biztonság

Szalay F: EFFECT OF TITANIUM NANOPARTICLES ON HUMAN HEALTH

SUMMARY: The actuality of this paper is given by the recent decision of the European union banning the use of titanium dioxide (E171) in foods due to safety concern. Titanium is the tenth-most abundant element in Earth's crust, mostly in TiO₂ form. Its atomic number is 22. Titanium beyond the paint and metal industry was widely used as food additive (E171). It has been added to a variety of food products, including bakery products, sauces, cheeses, edible ices, sweets, white chocolates, chewing gum, smoked fish. Titanium dioxide does not have any nutritional or preservative function, but instead is used solely for superficial purposes, adding a white color and brightness to foods and beverages. Titan is also used for manufacturing tablets and capsules. Since it has been proved, that titanium nanoparticles can be absorbed and accumulated causing inflammation and malignancy, the European Union banned the use of titanium dioxide in foods in 2022. EU intends to release regulation in 2025 about the use of titanium dioxide in pharmaceutical industry. Titan containing medicines are used for oncological treatment and research is in progress to find more effective medicines.

Keywords: titanium-dioxid nanoparticles, E171, oncogenety, food safety

Köszönetnyilvánítás: A szerző köszönetet mond Dr. Cserhalmi Máriának az irodalomkutatásban nyújtott kiemelkedő munkájáért.

Magy Belorv Arch 2024; 77: 279–283.

Dr. Szalay Ferenc
Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2a.
E-mail: szalay.ferenc@semmelweis.hu

DOI: 10.59063/mba.2024.77.5-6.2

A titánról

A titánt William Gregor brit lelkész és amatőr minero-lógus fedezte fel 1791-ben.¹ Az elnevezés a német

Klaprothtól származik, aki 1795-ben megjelent közle-ményében nagyon korrektül megemlíti, hogy a priori-tás nem őt illeti. A megnevezést ő adta a nagy kemény-ség, szilárdság, szívósság, korrózióellenesség miatt, a

görög mitológia titánjaira való utalással. Magyar vonatkozás, hogy a titániumot a felvidéki Bajmócskáról származó vörös turmalinból izolálta.² További tulajdonságai miatt, mint az alacsony sűrűség, a mágneszettség hiánya, fehér pigmentek, festékek képzése, biokompatibilitás miatt széles körben elterjedt a titán felhasználása. Mivel keményebb, mint az acél, ugyanakkor négyszer könnyebb, használják a repülőgép-rakéta- és hadi iparban, szerszámok előállításához, de alkalmazzák az élelmiszerekben adalékanyagként, a gyógyszeriparban, valamint az egészségügyben különböző implantátumok készítésére. Vannak titántartalmú rákellenes gyógyszerek is.³ A titán a periódusos rendszer 22. eleme, a földön a 10. leggyakoribb elem, ami főleg titán-dioxid (TiO₂) formában található. Nemcsak az ipar használja, hanem étrend-kiegészítőként is széles körben használták mostanáig. Pékáruk, bevonatok, rágógumik, fehér csokoládé, italfehérítők, ízesített italok (pl. üdítők, italporok), szósok, feldolgozott hal és halászati termékek (pl.: füstölt hal) adalékanyagaként is alkalmazták. A gyógyszeripar a tabletták és kapszulák készítéséhez használ(t) titán-dioxidot.

A titánra is igaz Paracelsus híres mondása, hogy a mennyiség teszi a mérget (*Dosis sola facit venenum*), ezért nem meglepő, hogy 1996-ban a FAO/WHO szakértői bizottsága (Expert Committee on Food Additives, JECFA) arra következtetésre jutott, hogy mivel a titánium-dioxid alig oldódó anyag, és emberben sem számottevő a felszívódás, valamint szöveti akkumuláció sincs, ezért felesleges a napi bevittet meghatározni. Érdemes megemlíteni, hogy három évvel korábban az USA élelmiszer és gyógyszerügyi hatósága, az FDA engedélyezte TiO₂-t, mint ételszínező adalékot, ha annak mennyisége nem haladja meg az 1%-ot. Ezt követően egyre szélesebb körben és mennyiségben alkalmazták az élelmiszerekben, a rágógumikban, fehér tortadíszekben és a gyógyszeriparban is.

Később változott a megítélés.⁴ Miután állatkísérletekben és humán vizsgálatokban is kiderült, hogy a titánium nanorészecskék bár kismértékben, de felszívódnak és a szervezetben felhalmozódnak, továbbá krónikus gyulladást, malignus betegségeket is okozhatnak, 2022-ben európai élelmiszerbiztonsági ügynökség rendeletet adott ki a titánium élelmiszerekben történő alkalmazásának tilalmáról. Ez felülírja a korábbi állásfoglalást, miszerint a titán olyan csekély mértékben szívódik fel, hogy annak nincs jelentősége.

Bizonyított, hogy a titán nanorészecskék bejutnak a tüdőbe, szívbe, a tápcsatorna sejtjeibe, a májba, lépbe és más szervekbe is.

Elgondolkoztató, hogy noha a titán a földön a tizedik legegyszerűbb elem, mégsem nélkülözhetetlen az emberi szervezet számára, sőt a nyomelemek között sem szerepel. Nem meglepő, hogy különleges tulajdonságai révén a nano-TiO₂ hosszú expozíció után toxikus hatású, a nemzetközi rákkutatási ügynökség a potenciálisan rákkeltő anyagok közé sorolja 2B jelzéssel.

A titán-dioxid nanorészecskék szervezetbe jutása és hatása

A titán nanopartikulumok (NP) mérete 1–100 nm, amelyek belégzés útján a száj-garat úrból, az implantátumokból, de főleg a gyomor-bél rendszerből kerülnek a véráramba. Legnagyobb mértékben a májban, lépben, a nyirokrendszer sejtjeiben halmozódnak fel, de bizonyított, hogy parányi méretüknél fogva átjutnak a vér-agy gáton és így a központi idegrendszerbe is bejutnak.^{5, 6, 7, 8} Felvetették, hogy a Parkinson-kór és az Alzheimer-betegség keletkezésében is szerepe lehet. A nanorészecskék toxicitása függ méretüktől, morfológiájuktól, migrációjuk sebességétől és a szervezetbe bekerült mennyiségtől. A nanorészecskék nagyobb felületük miatt nagyobb biológiai aktivitással rendelkeznek.^{9, 10}

A nanorészecskék általános, potenciális klinikai veszélyeire korán felhívták a figyelmet.¹¹

A legtöbb titán az élelmiszerekkel jut be a szervezetbe. Számos élelmiszer eltarthatóságát titántartalmú fóliacsomagolással növelik. Kérdés, hogy ezen az úton jut-e titán a szervezetbe.

Nem köztudott, de tabletták jelentős része titán-dioxidot (E171) tartalmaz, amit a tabletták barnulása ellen, a fehér szín megőrzése érdekében alkalmaznak. A kapszulák felszínén a fényérzékenység csökkentése céljából alkalmaznak titánt. A Pharmindex szerint a legtöbb hatástani csoportba tartozó gyógyszer tartalmaz E171-et. A gyógyszeripar várhatóan változtatni fog a gyógyszerek formulázásán.

Még a hepatitis C vírus (HCV) ellen használt legújabb antivirális gyógyszerekben is van E171 jelzésű titán. Szerencsére ezeket csak rövid ideig, maximum 12 hétig kell szedni, azonban számos gyógyszert, például a hipertónia kezelésére szolgáló gyógyszereket, az antidepresszánsokat hosszú ideig szedi a beteg, és még nem lehet tudni, hogy az így bevitt titánnak milyen szerepe lehet például a gyulladással járó bélbetegség vagy a malignitások keletkezésében.

A titán-dioxid nanorészecskék szabad gyökök, reaktív oxigén-gyökök (ROS) útján az oxidatív stressz, a lipid és fehérje peroxidáció, a gyulladással járó válasz, a mitokondriális diszfunkció, genetikai károsodás folyamataiban vesznek részt. A következmény a citotoxicitás, az autophagia, az apoptózis és a necrosis lehet, ami malignus folyamatok kiváltásához is vezethet.^{12, 13, 14}

Lamas B és mtsai kimutatták, hogy az ételekben lévő anorganikus nanopartikulumok megváltoztathatják a bélmikrobiomot, a bél-immunrendszer tengely működését, és ezzel a gazdaszervezet egészségét befolyásolják. A mesenterialis nyirokcsomókban felhalmozódott nanorészecskék visszahatnak. Befolyásolják a Peyer-plakkok, a macrophagok, a dendritikus sejtek, a T- és B-sejtek, a plazmasejtek működését, az interleukin (IL-17, IL-22, IL-10) képződését.¹⁵ Újabban Duan S. és mtsai egérkísérleti modellben bizonyították, hogy a titán-dioxid nanorészecskék szájon át történő bevitel-

le a colitis ulcerosa lefolyását és prognózisát kedvezőtlenül befolyásolja. A folyamat kialakulásában a ROS-TXNIP-NLPR3 citoplazma gyulladáso-
testecske útvonalnak van szerepe¹⁶

Chen Z. és munkatársai titanium-dioxid nanopartikulumok adásával patkányban hepatotoxicitást és ebben a bél-máj tengely szerepét mutatták ki.¹⁷

Posztmortem vizsgálatok során az emberi májban és a lépben mutatták ki TiO₂ nanorészecskéket,¹⁸ de egyéb szervekben, mint a szív, idegrendszer, endokrin szervek is találtak titán-dioxidot, és felvetették annak kóroki szerepét.

Franciaországban már 2020 óta tilos E171 jelű élelmiszerforgalmazni. Az Európai Unió 2022-ben adta ki TiO₂-t tiltó rendeletét, Magyarországon az Országos Gyógyszerészeti és Élelmiszer-egészségügyi Intézet 2022 áprilisában adott ki közleményt a „titán-dioxid alkalmazhatóságáról élelmiszerekben és gyógyszerekben” címmel, amit azóta frissítettek.

Igen nagy a különböző hatástani csoportokba tartozó gyógyszerek, tabletták és kapszulák száma, amelyek E171 jelű adalékot, azaz titán-dioxidot tartalmaznak. Az Európai Unió 2025 áprilisára tervezi a gyógyszerekre vonatkozó rendeletének kiadását.

A titánmentesítés nem könnyű feladat. Az EU-ban regisztrált több mint 90 000 gyógyszer tartalmaz titán-dioxidot. Zajlik a kutatás, hogy hogyan lehetne kiváltani TiO₂-t. Magyar kutatók ez évi közleményükben film borítású tablettákkal végzett vizsgálataik során a TiO₂ helyett 3%-os és 5%-os CaCO₃ borítású tablettákon nézték a nedvességszívó képességet, az oldódási hányadost, a színtabilitást és a fotostabilitást, azaz a fényellenálló képességet. Eredményeik szerint több paraméter tekintetében helyettesíteni lehet a titán-dioxidot, de további kutatások szükségesek a tablettákat borító optimális köpeny kifejlesztésére.¹⁹

A titán-dioxid nanorészecskék rákkeltő hatása

Hosszú éveken át, a TiO₂-t mint biztonságos anyagot engedélyezték élelmiszerek adalékanyagaként, és kedvező hatásuk miatt a csomagolóanyagokban is, mivel a speciális fóliákban növelni lehetett az élelmiszerek eltarthatóságának idejét.

Változást hozott, hogy az utóbbi időben, főleg állatkísérletek alapján kiderült, hogy a TiO₂ nanopartikulumoknak szerepe lehet a karcinogenezisben, A TiO₂ hosszú expozíció, gyulladás, DNS-károsodás, tumorpromóció útján segíti a malignus betegség kialakulását.

A korábbi közegészségügyi szabályokat kritikusán újraértékelték a titánium-dioxiddal, mint ételadalékkal kapcsolatban.⁴

Számos bőrgyógyászati készítmény, fényvédő naptej és kenőcs tartalmaz titán-dioxidot. Kiss és mtsai a mikronizált titán-dioxid penetrációját vizsgálták emberi bőr xenograftokon. Bizonyították, hogy TiO₂ nem penetrál az intakt bőr barrieren, de a sejt-kultúrákon a bőr eredetű sejtek funkció zavarát mutatták ki. Csök-

kent a sejtek életképessége, proliferációja és differenciálódása.²⁰

Az étellel a szervezetbe jutott titán-dioxid nanorészecskéknek szerepe lehet a gyulladáso-
bélbetegségek és a colorectalis rák kialakulásában és progressziójában. Az intestinalis barrierfunkció mind a négy elemét, a bél mikrobiotát, a védő mucus réteget, az epithelialis sejtort és az intestinalis immunfunkciót befolyásolják a tinán-dioxid nanorészecskék. Gyulladáso-
bélbetegségben a titán felszívódása nagyobb, a véráramba több nanopartikulum jut be.²¹

Patkányon végzett kísérletek során kimutatták, hogy az ételben bevitt TiO₂ károsítja az intestinalis és szisztémás immunműködést, ezáltal preneoplasztikus elváltozásokat indukál és rendellenes kripták kialakulását segíti a colonban.²²

WHO nemzetközi rákkutatással foglalkozó munkacsoportja a korom, a talkum mellett a titán-dioxidot is a karcinogén anyagok közé sorolta.²³

A nemzetközi rákkutató ügynökség (International Agency for Research on Cancer, IARC) a TiO₂-t a human lehetséges karcinogének 2B csoportjába sorolta 2010-ben, mivel elegendő bizonyítékot találtak arra, tüdőrákot okozhat inhalációs expozíció után. Fokozott óvatosságot javasolnak azoknak a dolgozóknak a körében, akik foglalkozásuk révén TiO₂ por expozíciónak vannak kitéve. A kanadai egészségügyi hatóság, elfogadva a nemzetközi ajánlást, felhívják a gyártók és a munkások figyelmét a potenciális kockázatra és a munkaegészségügyi előírások betartására.

A TiO₂ nanorészecskék tehát számos daganat kialakulását idézhetik elő, és a meglévő rákos folyamat előrehaladásának kockázatát fokozzák.

A TiO₂ genotoxikus hatása logikus feltevés, de erre meggyőző bizonyíték nincs egy metaanalízis szerint.²⁴

A fogászati és egyéb implantátumokból, az emlőműtétek során alkalmazott klippekből is az évek során titán nanorészecskék kerülhetnek a keringésbe, amelyeknek toxikus, rákkeltő hatásuk lehet. A titán implantátumok magnéziumtartalmú köpennyel történő bevonásával csökkenteni lehet a toxikus hatást és a csontszöveti reakciót is mérsékelni lehet, ami elősegíti a csontba való beépülést.²⁵

A titánium paradoxon.

A titán-dioxid tumorelles hatása

Az onkológiában a platinaszármazékok után számos malignus betegség kezelésére használnak titántartalmú gyógyszereket.²⁵ Csak felsorolászerűen: szájüregi, tüdő-, emlő-, uterus-, colorectalis, prostata-, húgyhólyag, hasnyálmirigy-, bőr-, agy- és vérképző szervi daganatok kezelése során mutatták ki tumorelles hatást.

A carcinoma kezelésében a titánium komplexek alkalmazását már 2002-ben leírták.²⁶

A titán mint tumorelles metallogyógyszer első genomikus vizsgálata során kimutatták, hogy a titán az endoplazmás retikulumot befolyásolja.²⁷

TiO₂ nanorészecskék rákellenes hatását mutatja, hogy az A549 tüdőcarcinoma-sejtek fotokatalitikus roncsolását képesek előidézni.²⁸

A tumorellenes titán gyógyszerekkel kapcsolatban beszámoltak a komplexek fenolát ligandokkal történt stabilizációjáról, valamint a struktúra-aktivitás kapcsolatáról.²⁹

Újabb és újabb, titántartalmú tumorellenes gyógyszerek kutatása zajlik. A nanotechnológia alkalmazása, különösen a foton gerjesztett TiO-NP által mediált rákellenes gyógyszerek tűnnek ígéretesnek. A nanorészecskék definíció szerint olyan anyagok, amelyeknek legalább egy átmérője 1–100 nm között van. A nanostrukturált TiO₂-nak három kristályos polimorf alakja van, a rutil (tetragonális), anatáz (tetragonális) és brookit (ortorombikus) közül az első kettőnek nagyobb a katalitikus képessége és stabilitása, amit gyógyszeripar fel tud használni. A klinikai összefoglaló eredmények-re még várni kell.³⁰

Összefoglalva, az emberi szervezet számára idegen, nem nyomelem titán-oxidjának (TiO₂) megítélése az elmúlt két évtizedben megváltozott. Kiderült, hogy az évtizedek óta az élelmiszerekben széles körben használt TiO₂ (E171) nanopartikulumok ha kis mértékben is, de felszívódnak, a szervezetben felhalmozódnak és káros folyamatokat indíthatnak el. Főleg állatkísérletes vizsgálatok alapján a nemzetközi rákkutató ügynökség humán karcinogének 2B csoportjába sorolta. Az európai élelmiszerbiztonsági ügynökség 2022-ben rendeletben tiltotta be TiO₂ alkalmazását az élelmiszerekben. A tablettákban és kapszulákban alkalmazott titán-dioxidról terv szerint 2025-ben ad ki állásfoglalást az Európai Unió. Az onkológiában több titántartalmú gyógyszer alkalmaznak, és folyik a kutatás egyre hatékonyabb gyógyszerek kifejlesztésére.

Irodalom

1. **Gregor W:** „Beobachtungen und Versuche über den Menakanit, einen in Cornwall gefundenen magnetischen Sand” (Observations and experiments regarding menaccanite [i.e., ilmenite], a magnetic sand found in Cornwall), *Chemische Annalen* 1791; **1:** 40-54, 103-119.
2. **Klaproth MH:** „Chemische Untersuchung des sogenannten hungarischen rothen Schörls” (Chemical investigation of the so-called Hungarian red tourmaline [rutile]). 1795. In: Beiträge zur chemischen Kenntniss der Mineralkörper (Contributions to the chemical knowledge of mineral substances), vol. 1, (Berlin, (Germany): Heinrich August Rottmann, 2018, 233-244.
3. **Shi H, Magaye R, Castranova V, és mtsai:** Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Part Fibre Toxicol* 2013; **10:** 15.
4. **Jovanovic B:** Critical review of public health regulation of titanium dioxide, a human food additive. *Integr Environ Assess Manag* 2015; **11:** 10-20. doi: 10.1002/ieam.1571.
5. **Shakeel M, Jabeen F, Shabbir S, és mtsai:** Toxicity of nano-titanium dioxide (TiO₂-NP) through various routes of exposure:

- a review. *Biol Trace Elem Res* 2016; **172:** 1-36. doi: 10.1007/s12011-015-0550-x.
6. **Hext PM, Tomenson JA, Thompson P:** Titanium dioxide: inhalation toxicology and epidemiology. *Ann Occup Hyg* 2005; **49:** 461-472. doi: 10.1093/annhyg/mei012.
 7. **Horváth T, Papp A, Kiricsi M és mtsai:** Titán-dioxid-nanopálcikák tüdőre kifejtett hatásának állatkísérletes vizsgálata szubakut patkánymodellben. *Orv Hetil* 2019; **160:** 57-66. doi.org/10.1556/650.2019.31237.
 8. **Grissa I, El Ghouli J, Mrimi, R és mtsai:** In deep evaluation of the neurotoxicity of orally administered TiO₂ nanoparticles. *Brain Res Bull* 2020; **155:** 119-128. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.10.005.
 9. **Wang J, Fan Y:** Lung injury induced by TiO₂ nanoparticles depends on their structural features: Size, shape, crystal phases, and surface coating. *Int J Mol Sci* 2014; **15:** 22258-22278. doi: 10.3390/ijms151222258.
 10. **Racovita AD:** Titanium Dioxide: Structure, Impact, and Toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; **19:** 5681. doi.org/10.3390/ijerph19095681.
 11. **Pándics T:** A nanorészecskék klinikai alkalmazási lehetőségei és lehetséges veszélyei. *Orv Hetil* 2008; **149:** 1785-90. doi: 10.1556/OH.2008.28458.
 12. **Shabbir S, Kulyar MF-E-A, Bhutta ZA és mtsai:** Toxicological Consequences of Titanium Dioxide Nanoparticles (TiO₂NPs) and Their Jeopardy to Human Population. *BioNanoScience* 2021; **11:** 621-632. doi: 10.1007/s12668-021-00836-3.
 13. **Zentai A, Frecskáné CsK, Szeitzné SzM és mtsai:** Nanoanyagok felhasználása az élelmiszerláncban. *Magyar Tudomány* 2014; **8:** 983-992.
 14. **Shpilt Z, Melamed-Book N, Tshuva EZ:** An anticancer Zr(IV) complex increases mitochondrial reactive oxygen species levels in relation with hypoxia and endoplasmic reticulum stress: A distinct non DNA-related mechanism. *J Inorg Biochem* 2023; **243:** 112197. doi: 10.1016/j.jinorgbio.
 15. **Lamas B, Martins Breyner N, Hodeau E:** Impact of fodbborne inorganic nanoparticles on the gut microbiota immune axis: potential consequences for host health. *Part Fibre Toxicol* 2020; **17:** 19. https://doi.org/10.1186/s12989-020-00349.
 16. **Duan S, Wang H, Gao Y és mtsai:** Oral intake of titanium dioxide nanoparticles affect the course and prognosis of ulcerative colitis in mice: involvement of the ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway. *Part Fibre Toxicol* 2023; **20:** 24. https://doi.org/10.1186/s12989-023-00535-9.
 17. **Chen Z, Zhou D, Han S és mtsai:** Hepatotoxicity and the role of the gut-liver axis in rats after oral administration of titanium dioxide nanoparticles. *Part Fibre Toxicol* 2019; **16(1):** 48. doi: 10.1186/s12989-019-0332-2.
 18. **Heringa MB, Peters RJB, Bleyls RLAW és mtsai:** Detection of titanium particles in human liver and spleen and possible health implication. *Part Fibre Toxicol* 2018; **15(1):** 15. doi: 10.1186/s12989-018-0251-7.
 19. **Galata DL, Lázárné Sinka M, Kiss-Kovács D és mtsai:** Effects of omitting titanium dioxide from the film coating of a pharmaceutical tablet – An industrial case study of attempting to comply with EU regulation 2022/63. *Eur J Pharm Sci* 2024; **196:** 106750. doi: 10.1016/j.ejps.2024.106750.
 20. **Kiss B, Bíró T, Czifra G és mtsai:** Investigation of micronized

- titanium dioxide penetration in human skin xenografts and its effect on cellular function of human skin-derived cells. *Exp Dermatol* 2008; **17**: 659-67. doi:10.1111/j.1600-0625.2007.00683.
21. **Barreau F, Tisseyre C, Ménard S és mtsai:** Titanium dioxide particles from the diet: involvement in the genesis of inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *Part Fibre Toxicol* 2021; **18**: 1-22. doi: 10.1186/s12989-021-00421-2.
 22. **Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C és mtsai:** Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Sci Rep* 2017; **20**: 7. Published online 2017 Jan 20. doi: 10.1038/srep40373
 23. **Baan R, Straif K, Grosse Y, WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group és mtsai:** *Lancet Oncol* 2006; **7**: 295-6. doi: 10.1016/s1470-2045(06)70651-9.
 24. **Kirkland D, Aerdema MJ, Battersby RV és mtsai:** A weight of evidence review of the genotoxicity of titanium dioxide (TiO₂). *Regul Toxicol Pharmacol* 2022; **135**: 105263. doi: 10.1016/j.yrtph.2022.105283.
 25. **Wang S, Zhao X, Hsu Y és mtsai:** Surface modification of titanium implants with Mg-containing coatings to promote osseointegration. *Acta Biomater* 2023; **169**: 19-44. doi:10.1016/j.actbio.2023.07.048. PMID:37517617.
 26. **Meléndez E:** Titanium complexes in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; **42**: 309-315. doi: 10.1016/s1040-8428(01)00224-4.
 27. **Miller M, Mellul A, Braun M és mtsai:** Titanium tackles the endoplasmic reticulum: The first genomic study on a titanium anticancer metallodrug. *iScience*. 2020; **23**: 101262. doi: 10.1016/j.isci.2020.101262.
 28. **Balachandran K, Mageswari S, Preethi A:** Photocatalytic decomposition of A549-lung cancer cells by TiO₂ nanoparticles. *Mater Today Proc* 2021; **37**: 1071-1074. doi: 10.1016/j.matpr.2020.06.297.
 29. **Zhao T, Wang P, Zhang X és mtsai:** Anti-tumoral Titanium(IV) Complexes Stabilized with Phenolato Ligands and Structure-Activity Relationship. *Curr Top Med Chem* 2023; **23**: 1835-1849. doi: 10.2174/1568026623666230505104626.
 30. **Lagopati N, Evangelou K, Falaras P és mtsa:** Nanomedicine: Photo-activated nanostructured titanium dioxide, as a promising anticancer agent. *Pharmacol Ther* 2021; **222**: 107795. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107795.