

VÖRÖSISZAP EXPOZÍCIÓ EGÉSZSÉGRE GYAKOROLT HATÁSAINAK BECSLÉSI LEHETŐSÉGEI

Tézisfüzet

dr. Tibold Antal

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája (D94)

Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Kovács L. Gábor

Daganatok Molekuláris Epidemiológiája Doktori Program (B-149/1993)

Programvezető:

Prof. Dr. Kiss István

Témavezető:

Prof. Dr. Kiss István

Prof. Dr. Ember István



Pécsi Tudományegyetem

2016

BEVEZETÉS

A vörösiszap az alumíniumgyártás mellékterméke, a Bayer eljárás során képződik, miközben bauxitból timföldet gyártanak. Az iszap mintegy 60%-a vas(III)oxid, mely az anyag jellegzetes vörös színéért is felelős. Ezen kívül még szilikátok, maradék alumíniumvegyületek és titán-oxid is meghatározó komponensei a keveréknek. A vörösiszap kémhatása erősen alkalikus (pH: 10-13). A képződő iszap tárolása az ipar egyik nehezen megoldható problémája, többnyire nyitott tárolókban helyezik el. 2010 októberében az Ajka térségében fekvő kolontári tározó fala átszakadt, aminek következtében mintegy 1.5 millió m³ folyékony iszap öntött el 40 km² területet a környéken, tíz ember életét kioltva. A kárelhárítást irányító team igyekezett a katasztrófa okozta egészségkockázatokat megbecsülni. Mérés szerint az elöntött terület nehézfém-kontaminációja a „B” szennyezettségi szintet meghaladta. Citogenetikai vizsgálat során 17 sérült valamint 35 potenciális expozíciónak kitett személy mintáit vetették össze nem exponált kontrollokkal. A vizsgálat nem mutatott ki szignifikáns különbséget, tehát a vörösiszap esetében genotoxikus hatást nem igazolt. Hasonló eredménnyel zárultak az MTT és Ames tesztek is.

Mindezidáig nem képezte vizsgálat tárgyát a vörösiszap expozíció onko/szupresszor gének- valamint mikroRNS-ek expresszióira gyakorolt esetleges hatása. Intézetünk kollektívája által korábban publikált eredményeket alapul véve, az experimentális vörösiszap-expozíció kulcs onko/szupresszor gének (c-myc, K-ras, p53, Bcl2), valamint mikroRNS-ek (miR-21, miR-27a, miR-93, miR-221) expressziójára gyakorolt hatásait tartottam érdekesnek megvizsgálni.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Onko/szupresszor gének expressziós mintázatának vizsgálata:
 - kimutatható-e experimentális vörösiszap expozíció hatására onko/szupresszor gének expresszió változása
2. Célzott mikroRNS expressziós profil vizsgálata:
 - tapasztalható-e experimentális vörösiszap expozíció hatására változás a vizsgált miRNS-ek expressziójában
3. Az onko/szupresszor gének és mikroRNS-ek expresszióinak ismeretében:
 - milyen következtetések vonhatóak le a vörösiszap expozíció jelentette egészségkockázat tekintetében
 - az eredmények hogyan viszonyulnak a haváriával kapcsolatosan a korábbiakban elvégzett vizsgálatok eredményeihez

4. A tapasztalt eredmények alapján milyen következtetések vonhatóak le az onko/szupresszor gének, valamint mikroRNS-ek expresszióinak korai biomarkerként való felhasználhatóságáról

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálati minta

A vizsgálathoz használt vörösiszap mintát közvetlenül a kárhelyről gyűjtöttük be. A havária napján, az ár átcsapását követően, a Torna patak völgyében megrekedt anyagból vettünk mintát. Az anyagot további felhasználásig légmentesen lezárt tartályokban tároltuk, temperált, fénytől védett helyen. Felhasználás előtt az iszapot 60°C-on 24 órán keresztül szárítottuk, majd desztillált vízzel hígítottuk a vizsgálat által megkívánt koncentrációra.

Experimentális testrendszer

A vizsgálathoz CBA/Ca H2^k haplotípusú egereket használtunk. A kísérlethez öt vizsgálati csoportot alakítottunk ki, hímnemű, 20±4 g súlyú, 6 hetes állatokból. A kísérleti állatok a vizsgálat folyamán normál rágcsálótápot és csapvizet korlátozás nélkül fogyaszthattak.

Az egerek négy csoportját intraperitoneálisan 25 mg/ttkg, kiszáritott, desztillált vízben oldott vörösiszappal exponáltuk (0,5 mg/0,1 ml desztillált vízben oldva), az ötödik (kontroll) csoport állatait desztillált vízzel kezeltük. A kezelést követő 1, 3, 6 és 24 óra elteltével az állatokat cervikális diszlokációval elöltük, majd felboncoltuk. Valamennyi állat teteméből a májat, lépét, tüdőt, vesét és nyirokcsomókat kiemeltük, és feldolgoztuk.

Totál RNS izolálás

A szövetmintákból 100 mg-t TRIZOL (Invitrogen, Paisley, UK) oldatban homogenizáltuk és a gyártó utasításainak megfelelően totál RNS-t izoláltunk. Az izolált RNS minőségét abszorpciós fotometriával ellenőriztük.

Messenger RNS-ek expressziójának vizsgálata

A messenger RNS-ek kifejeződését dot blot technikával vizsgáltuk. Valamennyi mintából Hoefer slot-blotter segítségével 10 µg nukleinsavat vittünk Hybond N+ (Amersham) nitrocellulóz membránra, majd kemilumineszcensen jelölt c-myc, p53, Bcl2, K-ras próbákkal (ECLTM Direkt Nucleic acid Labelling and Detection System, Amersham) 42 °C-on, egy éjszakán át hibridizáltuk, a gyártó által megadott protokoll szerint. A kemilumineszcens jelet röntgenfilmen regisztráltuk, digitalizáltuk,

majd a Quantiscan 2.0 (Biosoft) programmal értékeltük. A vizsgált gének expresszióját százalékosan, β -aktin kontrollhoz viszonyítva adjuk meg.

MikroRNS-ek expressziójának vizsgálata

A mikroRNS expresszió analízisét kvantitatív valós idejű PCR módszerrel végeztük el. Az izolált teljes RNS-t RNase mentes DNase emésztésnek vetettük alá, majd Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche, Mannheim) segítségével cDNS-t szintetizáltunk. A 20 μ l végtérfogatú reakció mix a következőket tartalmazta: 5 μ l cDNS templát, 3 μ l desztillált víz, 2 μ l primer, 10 μ l Master mix. Az amplifikációt LightCycler 480 rendszerben (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) végeztük, szekvencia specifikus primerek felhasználásával (TIB Molbiol, ADR Logistics, Roche Warehouse, Budapest). A felhasznált primerek az alábbiak:

miR-21 forward: 5'- GCTTATCAGACTGATGTTGACTG -3',

reverse: 5'- CAGCCCATCGACTGGTG -3';

miR-27a forward: 5'- GCAGGGCTTAGCTGCTTG -3',

reverse: 5'- GGC GGAACTTAGCCACTGT-3';

miR-93 forward: 5'- AAGTGCTGTTCGTGCAGGT -3',

reverse: 5'- CTCGGGAAGTGCTAGCTCA -3',

miR-221 forward: 5'- CCTGGCATAACAATGTAGATTTCTG -3',

reverse: 5'- AAACCCAGCAGACAATGTAGCT -3'.

A polimeráz lánreakció paraméterei: 5 perc kezdeti denaturáció 95°C-on, amit 55, három lépcsős amplifikációs ciklus követ. Egy ciklus beállításai: 95 C° 10 s, 55 C° 20 s, 72 C° 15 s.

A vizsgált miRNS expressziókat abszolút kvantifikációval Light Cyler 480 szoftver segítségével határoztuk meg (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim).

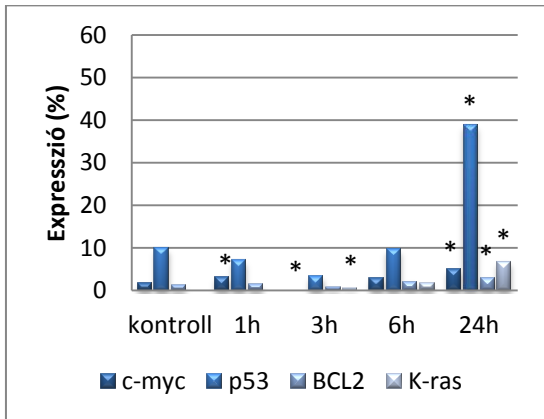
Statisztikai analízis

Az eredmények statisztikai analízisét a Statistical Program for Social Science 19.0 (SPSS) szoftverrel (IBM, Armonk, NY, USA) végeztük. A szignifikanciát Student féle *t*-próbával vizsgáltuk, az irodalomban általános $p < 0.05$ értékeit fogadva el szignifikánsnak.

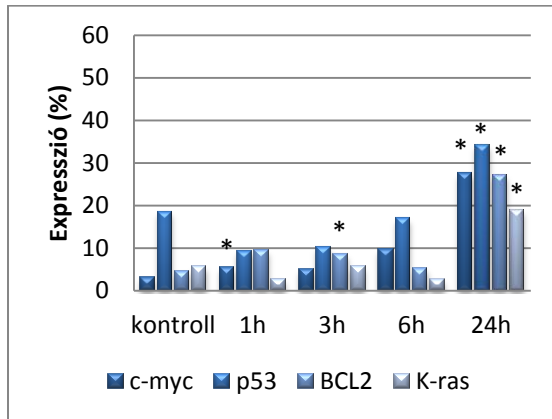
EREDMÉNYEK

A vizsgálat során az experimentális vörösiszap expozíciót követően a kiválasztott onko/szupresszor gének (c-Myc, p53, Bcl2, K-ras) és mikroRNS-ek (miR-21, miR-27a, miR-93, miR-221) kifejeződését vizsgáltuk CBA/Ca egerek célszerveiben (máj, lép, tüdő, vese, nyirokcsomó) 1, 3, 6 és 24 órával az expozíció után. Az eredményeket

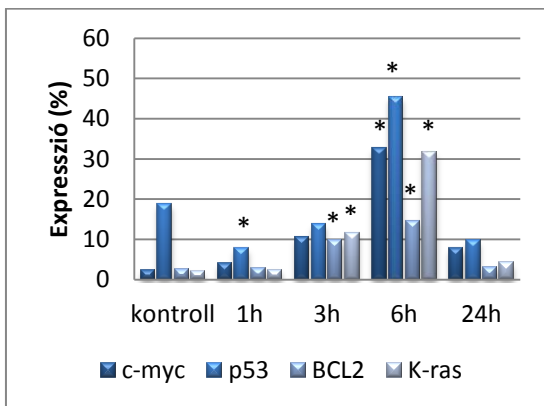
a 1-10 ábrák mutatják be. A statisztikailag szignifikáns eltéréseket az ábrákon csillag (*) jelöli ($p < 0.05$).



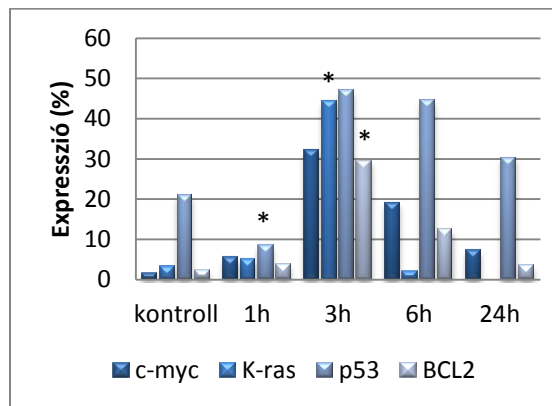
1. ábra: Onko/szuppresszor gének expressziói májban



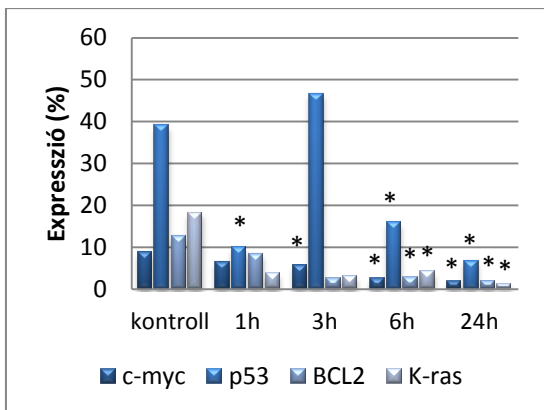
2. ábra: Onko/szuppresszor gének expressziói lépben



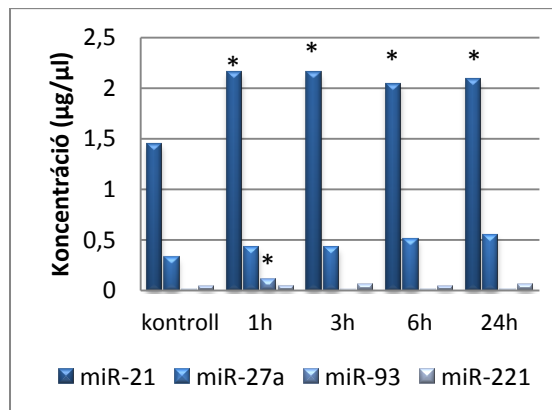
3. ábra: Onko/szuppresszor gének expressziói tüdőben



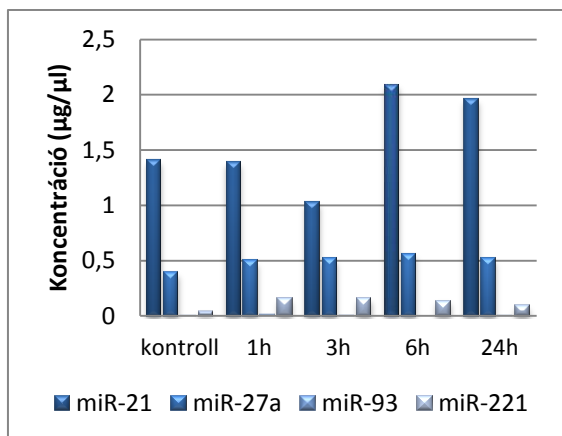
4. ábra: Onko/szuppresszor gének expressziói vesében



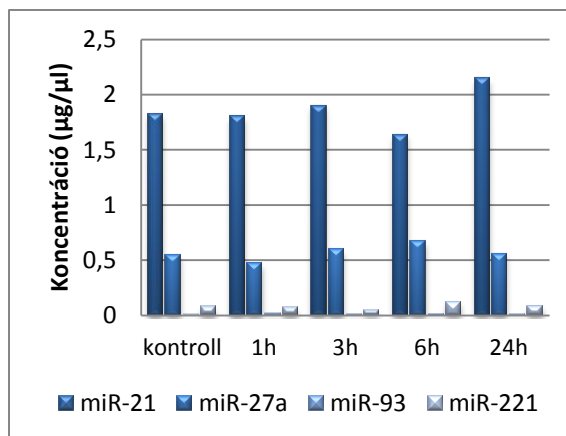
5. ábra: Onko/szuppresszor gének expressziói nyirokcsomóban



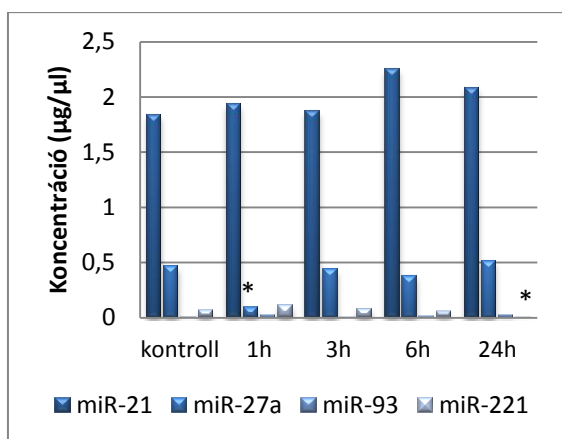
6. ábra: miRNS-ek expressziói májban



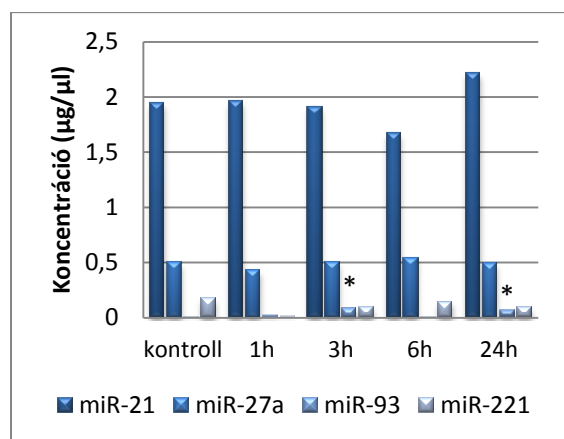
7. ábra: miRNS-ek expressziói lépben



8. ábra: miRNS-ek expressziói tüdőben



9. ábra: miRNS-ek expressziói vesében



10. ábra: miRNS-ek expressziói nyirokcsomóban

Egy órával a kezelés után, a kontrollhoz képest a *c-Myc* expresszió-emelkedése tapasztalható a máj, és lép mintáknál (1-2 ábra). Ugyanekkor *p53* expresszió-csökkenés detektálható tüdőben, vesében, nyirokcsomónál (3-5 ábra).

Három órával az expozíció után emelkedett *K-ras* expresszió regisztrálható a májban, tüdőben, és vesében (1, 3, 4 ábra). Ugyanebben az időpillanatban a *Bcl2* gén emelkedett expressziója tapasztalható a lépben, tüdőben és vesében (2-4 ábra). Ugyanekkor a *c-myc* csökkent expressziója mutatható ki májban és nyirokcsomóban (1, 5 ábra).

Hat órával az iszap-expozíció után tüdő mintánál valamennyi vizsgált gén expressziója emelkedett (3 ábra), míg nyirokcsomóknál ugyanebben az időpillanatban valamennyi gén expressziója csökkent (5 ábra). 24 órával a kezelés után expresszió-emelkedés regisztrálható májban és lépben (1, 2, ábra) valamint expresszió-csökkenés nyirokcsomókban (5 ábra).

A mikroRNS-ek expressziójával kapcsolatosan tapasztaltakat a 6-10 ábra demonstrálja. Az expozíció utáni első órában a miR-93 expressziója megnövekszik máj mintánál. Ugyancsak máj esetében, a miR-21 szintje 1, 3, 6 és 24 óránál is

megemelkedett (6 ábra). Vesében expresszió- csökkenést mutatott a miR-27a egy óránál és a miR-221 huszonnégy óránál (9 ábra). Nyirokcsomó mintánál a miR-93 expresszió- növekedése detektálható 3 órás és 24 órás mintánál (10 ábra).

MEGBESZÉLÉS

A vizsgálatok eredménye szerint az intraperitoneális vörösiszap kezelés korai génexpresszió-változásokat indukál kísérleti állatoknál. A kezelés következtében olyan mRNS-ek és miRNS-ek expresszió-változását detektáltuk, melyek kulcsszerepet játszanak a sejtproliferációs, differenciációs, jelátviteli és apoptotikus folyamatokban. Az eredmények alapján felvetődik, hogy a vörösiszapnak lehetnek késői, humán egészségkárosító hatásai is. Mivel a „short term” vizsgálat időtartama huszonnégy órára korlátozódott, indokolt további, „long term” tesztek elvégzése, tisztázandó a krónikus expozíció hatásait. Ugyanígy felvetődik a krónikus (por) expozíciónak kitett személyek esetében a későbbi monitoring vizsgálatok elvégzésének esetleges szükségessége.

Az onko/szupresszor gének és a mikroRNS-ek biomarkerként való hasznosítása komoly reményekkel kecsegtet a jövőben, mert olyan korai, a karcinogenezis szempontjából nagy fontosságú mechanizmusokba nyújtanak betekintést, melyek klasszikus citogenetikai módszerekkel nem monitorozhatóak.

A megfelelő célgéneket, valamint az adekvát miRNS-eket kiválasztva, az mRNS és miRNS expressziói ígéretes biomarkerei lehetnek a karcinogén expozíciónak. Előnyük, hogy nem ágensspecifikusak, valamint a genotoxikus és nem genotoxikus noxák okozta karcinogén hatást is jelzik.

ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A kolontári vörösiszap-katasztrófa során kiömlött anyag hatásainak vizsgálata „short term” tesztrendszerben az alábbi eredményekre vezettek:

- 1) igazolódott, hogy a vörösiszap-expozíció szignifikáns expresszió-változást okoz egyes vizsgált onko/szupresszor géneknél állatkísérletes tesztrendszerben.
- 2) igazolódott, hogy a vörösiszap-expozíció szignifikáns expresszió-változást okoz egyes vizsgált mikroRNS-ek körében állatkísérletes tesztrendszerben.
- 3) az expresszió-változások 24 órán belül megmutatkoznak.
- 4) az eredmények alapján nem erősíthető meg az a feltételezés, miszerint a vörösiszap-expozíciónak nincs egészségkárosító hatása.

- 5) az eredmények értelmében a vörösiszap expozíció által okozott egészségkockázat becslésére a hagyományos citogenetikai módszerek csak korlátozottan alkalmasak.
- 6) az eredmények alapján az onko/szupresszor gének illetve a mikroRNS-ek expresszió változásai olyan potenciális, jövőbeli biomarkerek lehetnek, melyek
- non genotoxikus ágensek expozícióját is jelzik,
 - rövid látenciaidővel jelzik az expozíciót,
 - a rövid látenciaidejű válasz miatt az expozíció indukálta hatások pillanatnyi változásait is követhetővé teszik,
 - könnyen hozzáférhető biológiai mintákból izolálhatóak,
 - kevert expozíciók biológiai hatásait is monitorizálhatóvá teszik.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném köszönetemet kifejezni - így, utólag - néhai Ember István professzor úrnak, a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Népegészségtan Intézetének egykori intézetvezetőjének, a vizsgálat ötletéért, valamint, hogy a kutatás hátterét biztosította. Köszönöm, a bizalmát, figyelmét és támogatását, amivel átlendített a felmerülő nehézségeken.

Köszönetet szeretnék mondani Kiss István professzor úrnak, az Orvosi Népegészségtani Intézet jelenlegi igazgatójának a dolgozat elkészítésében nyújtott felbecsülhetetlen segítségéért, tanácsaiért, észrevételeiért továbbá ösztönző figyelméért, amivel a dolgozat elkészültét felügyelte.

Köszönettel tartozom néhai habil. Dr. Huszár András, nyugalmazott rendőr ezredes úrnak, a Foglalkozás- és Munkaegészségtani tanszék egykori vezetőjének támogatásért, atyai barátságért, felbecsülhetetlen segítségéért, és akinek a közbenjárása nélkül nem ferhettem volna hozzá a kárhelyről a káresemény napján begyűjtött mintákhoz.

Köszönöm szépen habil. Dr. Balogh Sándor docens úrnak, a Foglalkozás- és Munkaegészségtani Tanszék jelenlegi vezetőjének ösztönzését, segítségét és hathatós támogatását.

Köszönettel tartozom Dr. Gombos Katalin és Dr. Juhász Krisztina kolléganőknek, a kísérletek megvalósításában nyújtott nélkülözhetetlen, és önzetlen segítségükért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Brunnerné Bayer Zsuzsannának és Herczeg Mónikának a laboratóriumi munkában nyújtott felbecsülhetetlen segítségükért.

Végül, és természetesen nem utolsó sorban mérhetetlen hálával tartozom családomnak, szüleimnek, feleségemnek és gyerekeimnek, hogy mindenben támogattak és segítettek. Köszönöm.

A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

- 1, Tibold A, Juhász K, Gombos K, Gocze K, Ember I
Red Sludge-induced mRNA and miRNA Expression Alterations in Vital Organs of CBA/Ca Mice IN VIVO 28:(1) pp. 55-60. (2014)
- 2, Juhász Krisztina, Tibold Antal, Huszár András, Gombos Katalin, Gőcze Katalin, Sebestyén Andor, Németh Árpád, Ember István
Vörösiszap indukálta mRNS és miRNS expresszióváltozások vizsgálata CBA/Ca egerekben MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 9-10:(4-1) pp. 29-40. (2013)
- 3, Wolher V, Gombos K, Juhász K, Gőcze K, Kiss I, Tibold A, Szabó L, Sebestyén A, Huszár A, Németh Á, Ember I The effect of flavonoid supplement on miRNS expression in B16 melanoma transplanted mice JOURNAL OF PROACTIVE MEDICINE 1:(1) pp. 13-20. (2012)
- 4, Tibold A, Horváth J A, Ember I , Huszár A Génexpressziók – mint a fokozott expozíció biomarkerei MAGYAR EPIDEMIOLOGIA VII.:(4) p. S61. (2010)
- 5, Budán F, Varjas T, Nowrasteh G, Varga Z, Boncz I, Cseh J, Prantner I, Tibold A, Pázsit E, Göbel G, Bauer M, Gracza T, Perjési P, Ember I, Gyöngyi Z: Early Modification of c-myc, Ha-ras and p53 Expressions by N-Methyl-N-nitrosourea IN VIVO 22:(6) pp. 793-797. (2008)

TOVÁBBI PUBLIKÁCIÓK

1. Raposa B, Szijártó Gy, Soltész D, Pónusz R, Szabó Z, Tibold A, Juhász K, Kiss I, Varjas T: Élelmiszer-adalékanyagok tumorkialakulásra gyakorolt hatásainak molekuláris epidemiológiai vizsgálata. MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 11:(3-4) pp. 87-98. (2015)
2. Pankász B, Tibold A, Zétényi Á, Nemeskéri Zs (szerk.): Módszertani kézikönyv: Pszichés zavarok felismerése és kezelése a munkahelyen. Pécsi Tudományegyetem Felnőttképzési és Emberi Erőforrás Fejlesztési Kar, 2015. 270 p. ISBN:978-963-642-715-3 (2015)
3. Szapary L, Koltai K, Tibold A, Feher A, Harang G, Pusich G, Feher G: Clopidogrelrezisztencia vizsgálata cerebrovascularis betegségben – egyéves utánkövetés. ORVOSI HETILAP 156:(2) pp. 53-59. (2015)

4. K Cseh, B Kandic-Splavski, N Kraljik, Zs Nemeskéri, M Sikora, J Szellő, A Tibold: Priručnik za definiranje zdravstvenih uvjeta pojedinih zanimanja Osijek: Dom zdravlja Osijek, 2014. 296 p. ISBN:978-953-58146-0-3
5. Cseh K, Nemeskéri Zs, Szellő J, Tibold A: Kézikönyv a foglalkozások egészségi szempontjainak meghatározásához. Pécsi Tudományegyetem Felnőttképzési és Emberi Erőforrás Fejlesztési Kar, 2014. 526 p. ISBN:978-963-642-625-5
6. Cseh K, Nemeskéri Zs, Szellő J, Tibold A: Kézikönyv a foglalkozások egészségi szempontjainak meghatározásához (online) Pécsi Tudományegyetem Felnőttképzési és Emberi Erőforrás Fejlesztési Kar, 2014. 735 p. ISBN:978-963-642-626-2
7. Fehér G, Tibold A, Koltai K, Szapáry L: The Clinical Importance of Troponin Elevation in Ischaemic Cerebrovascular Events: A Clinical Review. JOURNAL OF CARDIOLOGY AND THERAPY 1:(7) pp. 141-149. (2014)
8. Koltai K, Papp J, Kenyeres P, Feher G, Tibold A, Alexy T, Marton Z, Kesmarky G, Toth K: Gender differences in hemorheological parameters and in in vitro platelet aggregation in acetylsalicylic acid and clopidogrel treated vascular patients. BIORHEOLOGY 51:(2-3) pp. 197-206. (2014)
9. Tamás E, Tibold A, Kerekes CS: Bejelentett tüszúrásos balesetek elemzése a PTE KK Foglalkozás-egészségügyi és Munkahigiénés Központ gyakorlatában. FOGLALKOZÁS-EGÉSZSÉGÜGY 17:(4) pp. 145-149. (2013)
10. Tibold A, Szabó L, Bujdosó L, Koltai K, Halmosi R, Nagy T, Gombos K, Fehér G, Huszár A, Kiss I, Ember I: Protective effect of herbal mixture in isoproterenol induced myocardial injury. MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 9-10:(4-1) pp. 47-53. (2013)
11. Tibold A, Marek E, Katz Z, Huszár A, Szilárd I: Migráció és foglalkozás-egészségügy. MEDICUS UNIVERSALIS 46:(4) pp. 175-178. (2013)
12. Szilárd I, Baráth Á, Tibold A, Golesorkhi K: Határon átnyúló népegészségügyi képzési program kifejlesztése az EU társfinanszírozott IPA Horváth –Magyar Együttműködés keretében NÉPEGÉSZSÉGÜGY 90:(3) pp. 142-143. (2012)
13. Tibold A, Szabó L, Bujdosó L, Koltai K, Halmosi R, Nagy T, Gombos K, Fehér G, Huszár A, Kiss I, Ember I: Protective effect of herbal mixture in isoproterenol induced myocardial injury JOURNAL OF PROACTIVE MEDICINE 1:(1) pp. 27-31. (2012)
14. Feher A, Pusch G, Koltai K, Tibold A, Gasztonyi B, Szapary L, Feher G: Statintherapy in the primary and the secondary prevention of ischaemic

cerebrovascular diseases. INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY 148:(2) pp. 131-138. (2011)

15. Gombos K, Pajkos G, Szele E, Gőcze K, Juhász K, Juhász F, Tibold A, Ember I: Microarray gene expression analysis of NFKB p65 overexpressing primary papillary thyroid carcinomas ACTA MEDICA MARISIENSIS 57:(Suppl.3) p. 4. (2011)

16. Huszár A, Tibold A, Mágori K: Tengiz ürügyén, avagy a nanopartikulomok lehetséges hatásai MAGYAR EPIDEMIOLOGIA VIII.:(4/Suppl.) p. S54. (2011)

17. Huszár A, Tibold A (szerk.): Foglalkozás-egészségügyi szakorvosok és szakorvosjelöltek kézikönyve Pécs: Medwork Kft., 2011. 209 p. ISBN:978-963-7187-33-9

18. Kiss I, Orsós Zs, Gombos K, Bogner B, Tibold A, Csejtei A, Szanyi I, Varga Zs, Rébék-Nagy G, Ember I Interaction between allelic polymorphisms in the modification of the risk of colorectal cancer in the Hungarian population EUROPEAN JOURNAL OF ONCOLOGY 16:(4) pp. 203-210. (2011)

19. Szilárd I, Ternák G, Emődy L, K. Golesorkhi, Csébfalvy Gy, Huszár A, Tibold A, Baráth Á, Füzesi Zs, HJ Hannich, G Biffl, U Wisiak, M Halanova, Gibson D'Cruz, Katz Z, Marek E Első lépések egy EU szintű migrációs egészségügyi mesterképzés felépítésében: az oktatási kompetenciák körének definiálás., NÉPEGÉSZSÉGÜGY 89:(3) p. 258. (2011)

20. Szilárd I, Ternák G, Emődy L, K Golesorkhi, Csébfalvi Gy, Huszár A, Tibold A, Baráth Á, Füzesi Zs, HJ Hannich, G Biffl, U Wisiak, M Halanova, G D'Crus, Katz Z, Marek E: Első lépések egy EU szintű migrációs egészségügyi mesterképzés felépítésében: az oktatási kompetenciák körének definiálása. Absztrakt. Népegészségügyi Képző- és Kutatóhelyek Országos Egyesülete V. Konferenciája, Szeged, 2011. aug. 31-szept. 2. (2011)

21. Tibold A, Horváth J A, Huszár A, Endrei D: Kockázati illetménypótlék az egészségügyi szektorban - anomália és anakronizmus In: Magyar Üzemegészségügyi Tudományos Társaság XXXI. Nemzetközi Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország, 2011.10.06-2011.10.08. Paper 3.

22. Tibold A, Szabó L, Koltai K, Halmosi R, Nagy T, Gombos K, Huszár A, Kiss I, Ember I: Növényi készítmény protektív hatásai Izoproterenol által kiváltott szívizomkárosodás esetében MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 8:(4) pp. S81-S82. (2011)

23. Wolher V, Gombos K, Juhász K, Gőcze K, Kiss I, Tibold A, Szabó L, Ember I: FeMADN2 készítmény miRNS expresszióra gyakorolt hatása B16 melanomát hordozó C57BL/6J egerekben MAGYAR EPIDEMIOLOGIA VIII.:(4/Suppl.) p. S85. (2011)
24. Fehér G, Fehér A, Pusch G, Koltai K, Tibold A, Gasztonyi B, Papp E, Szapáry L, Késmárky G, Tóth K: Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance. WORLD JOURNAL OF CARDIOLOGY 2:(7) pp. 171-186. (2010)
25. Kiss I, Tibold A, Halmosi R, Bartha É, Koltai K, Orsós Zs, Bujdosó L, Ember I Enhancement of organ regeneration in animal models by a stem cell-stimulating plant mixture JOURNAL OF MEDICINAL FOOD 13:(3) pp. 599-604. (2010)
26. Csejtei A, Tibold A, Ember I, Kiss I: Allélpolimorfizmusok vizsgálata colorectalis és fej-nyak táji daganatos betegekben ORVOSI HETILAP 150:(33) pp. 1545-1549. (2009)
27. Csejtei A, Tibold A, Koltai K, Varga Zs, Szanyi I, Göbel Gy, Prantner I, Steffler D, Fehér G, De Blasio A, Ember I, Kiss I: Association between XRCC1 polymorphisms and head and neck cancer in Hungarian population ANTICANCER RESEARCH 29:(10) pp. 4169-4173. (2009)
28. Ember I, Kiss I, Tibold A, Szabó L, Gyöngyi Z, Bujdosó L, Varjas T: Regeneratív medicina a népegészségügyben (Össejtek állatkísérletes vizsgálata) MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 6:(1) pp. S36-S37. (2009)
29. Tibold A, Szabó L, Ember I: Kardiális károsodás protekciója állatmodellben MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 6:(1) p. S. 113. (2009)
30. Tibold A, Huszár A, Ember I Morbidity and mortality data of work-related cancerous diseases, a modern method of risk assesement. CEJOEM 15:(3) p. 185. (2009)
31. Cseh J, Ember I, Orsos Z, Tibold A, Varga Z, Pazsit E, Kiss I Effect of an allelic polymorphism in the dopamin receptor d2 gene on the risk of cevical cancer. ANTICANCER RESEARCH 28:(5C) p. 3248. (2008)
32. Csejtei A, Tibold A, Varga Zs, Koltai K, Ember Á, Orsós Zs, Fehér G, Horvath Ö P, Ember I, Kiss I GSTM, GSTT and p53 polymorphisms as modifiers of clinical outcome in colorectal cancer ANTICANCER RESEARCH 28:(3B) pp. 1917-1922. (2008)

33. Csejtei A, Tibold A, Koltai K, Varga Z, Szanyi I, Gobel G, Prantner I, Steffler D, Ember I, Kiss I ASSOCIATION BETWEEN XRCC 1 POLYMORPHISMS AND HEAD AND NECK CANCER IN HUNGARIAN POPULATION. ANTICANCER RESEARCH 28:(5C) pp. 3517-3518. (2008)
34. Csejtei A, Tibold A, Kiss I, Ember I GSTM, GSTT és p53 gének polimorfizmusai, mint a kolorektális daganatok kimenetelének befolyásoló tényezői. MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 5:(Supplementum) p. S. 31. (2008)
35. Csejtei A, Tibold A, Kiss I, Ember I Allélpolimorfizmusok szerepe a fej-nyaktáji és kolorektális daganatok predikciójában MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 5:(Supplementum 2) pp. S. 136-S. 137. (2008)
36. Csejtei A, Tibold A, Kiss I, Ember I GSTM, GSTT és p53 gének polimorfizmusai, mint a kolorektális daganatok kimenetelének befolyásoló tényezői. MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 5: p. 30. (2008)
37. Csejtei A, Tibold A, Kiss I, Ember I Allélpolimorfizmusok szerepe a fej-nyaktáji és kolorektális daganatok predikciójában. MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 5: p. 136. (2008)
38. Horváth J A, Tibold A, Sipos A, Tamási E, Ember I: Foglalkozás-órvostan képzés, szakképzés, továbbképzés MAGYAR EPIDEMIOLOGIA V:(Suppl.) p. 50. (2008)
39. Kiss I, Orsos Z, Tibold A, Varga Z, Cseh J, Csejtei A, Ember I: LOW PENETRANCE GENETIC SUSCEPTIBILITY FACTORS IN HUMAN CARCINOGENESIS ANTICANCER RESEARCH 28:(5C) p. 3351. (2008)
40. Koltai K, Fehér G, Kenyeres P, Halmosi R, Tibold A, Késmárky G, Czopf L, Tóth K Seasonal variations in hemorheological parameters and platelet aggregation: a possible association with meteorological factors? JOURNAL OF VASCULAR RESEARCH 45:(Suppl. 2) p. 54. (2008)
41. Pusch Gabriella, Fehér Gergely, Kotai Katalin, Tibold Antal, Gasztonyi Beáta, Fehér Andrea, Papp Előd, Lupkovics Géza, Szapáry László Aspirin resistance: focus on clinical endpoints. JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY 52:(6) pp. 475-484. (2008)
42. Tettinger A, Tibold A, Ember I Génexpressziók □ mint a fokozott expozíció biomarkerei MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 5:(Supplementum) p. S. 98. (2008)

43. Tibold A, Csejtei A, Varga Z, Koltai K, Ember A, Orsos Z, Ember I, Kiss I ALLELIC POLYMORPHISMS AS MODIFIERS OF CLINICAL OUTCOME IN COLORECTAL CANCER ANTICANCER RESEARCH 28:(5C) p. 3518. (2008)
44. Tibold A, Horváth J A, Ember I Burnout szindróma az egészségügyben MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 5:(Supplementum) p. S. 99. (2008)
45. Tibold A, Szabó L, Ember I Kardiális károsodás protekciója állatmodellben MAGYAR EPIDEMIOLOGIA V.:(Suppl. 2) p. S176. (2008)
46. Csejtei A, Tibold A, Tettinger A, Ember I Allélpolimorfizmusok, mint a kolorektális tumor rizikó módosító tényezői MAGYAR EPIDEMIOLOGIA IV.:(Suppl.) p. 35. (2007)
47. Kiss I, Orsós Zs, Gombos K, Bogner B, Csejtei A, Tibold A, Varga Zs, Pázsit E, Magda I, Zólyomi A, Ember I Association between allelic polymorphisms of metabolizing enzymes (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2E1, mEH) and occurrence of colorectal cancer in Hungary ANTICANCER RESEARCH 27:(4C) pp. 2931-2937. (2007)
48. Kiss I, Pajkos G, Orsós Zs, Gombos K, Tibold A, Faluhelyi Zs, Varga Zs, Ember I Effect of p53 allelic polymorphism on the prognostic value of K-ras point mutations in colorectal cancer. EMIRATES MEDICAL JOURNAL 25:(1) p. 90. (2007)
49. Kiss I, Pajkos G, Orsós Zs, Gombos K, Tibold A, Faluhelyi Zs, Varga Zs, Csejtei A, Ember I Effect of p53 allelic polymorphism on the prognostic value of K-ras point mutations in colorectal cancer EMIRATES MEDICAL JOURNAL 25:(1 Suppl.) p. x. (2007)
50. Koltai K, Feher G, Kenyeres P, Marton Zs, Halmosi R, Tibold A, Kesmarky G, Czopf L, Toth K Seasonal variations of hemorheological parameters and platelet aggregation in aspirin treated vascular patients EUROPEAN HEART JOURNAL 28:(Suppl. 1) p. 600. (2007)
51. Tibold A, Feher G, Csejtei A, Tettinger A, Kiss I Selective Serotonin Reuptake Inhibitors May Interfere With the Antiplatelet Effect of Clopidogrel AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY 99:(7) pp. 1025-1026. (2007)
52. Csejtei A, Tibold A, Koltai K, Faluhelyi Zs, Orsós Zs, Kiss I, Ember I Allelic polymorphisms as modifiers of colorectal cancer risk. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE 18:(1) p. 361. (2006)

53. Csejtei A, Tibold A, Kiss I, Ember I: Összefüggés az XRCC1 polimorfizmus és a fej-nyaki daganatok között MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 3:(Suppl.) p. S32. (2006)
54. Gombos Katalin, Szele Eszter, Varjas Tímea, Tettinger Antal, Molnár Kornélia, Varga Zsuzsanna, Sebestyén Andor, Tibold Antal, Ember István A VitaCalen® nevű étrendkiegészítő hatása onko- és tumor szuppresszor gén expresszókra MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 3:(Suppl.) p. 42. (2006)
55. Tettinger A, Tibold A, Kiss I, Ember I: Allélpolimorfizmusok, mint a kolorektális tumor rizikó módosító tényezői MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 3: p. 80. (2006)
56. Tibold A, Csejtei A, Kiss I, Ember I: Összefüggés az XRCC1 polimorfizmus és a pajzsmirigy daganatok között MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 3: p. 81. (2006)
57. Tibold A, Bogner B, Dombi Zs, Prantner I, Kvarda A, Molnár K, Bujdosó L, Kiss I A szilikózis és p53 allél-polimorfizmus kölcsönhatásának vizsgálata tüdőrákokban EGÉSZSÉGTUDOMÁNY 50:(1) pp. 32-38. (2006)
58. Csejtei András, Tibold Antal, Koltai K., Faluhelyi Zsolt, Kiss István, Ember István Allélpolimorfizmusok, mint a kolorektális tumor rizikó módosító tényezői MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 2:(Supplementum) p. S. 36. (2005)
59. Faluhelyi Zs, Tibold A, Koltai K, Csejtei A, Kiss I, Ember I Összefüggés az XRCC1 polimorfizmus és a pajzsmirigy daganatok között. MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 2:(1) p. S39. (2005)
60. Horváth J A, Tibold A, Ember I: Lehetséges foglalkozás-egészségügyi ártalmak az egészségügyben I. MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 2:(Supplementum) p. S. 45. (2005)
61. Tibold A, Koltai K, Csejtei A, Faluhelyi Zs, Kiss I, Ember I: Összefüggés az XRCC1 polimorfizmus és a fej-nyaki daganatok között MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 2:(1) p. S88. (2005)
66. Tibold A, Kiss I, Koltai K, Ember I: A szilikózis és P53 allélpolimorfizmus kölcsönhatásának vizsgálata tüdőrákokban MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 2:(Supplementum) p. S. 87. (2005)
67. Tibold A, Kiss I, Ember I, Csejtei A, Faluhelyi Z: Association between XRCC1 polymorphism and head and nec cancer, and thyroid cancer CANCER DETECTION AND PREVENTION S100: Paper 165. (2004)

68. Tibold A, Kiss I, Ember I: Examination of the combined effect of p53 allele polymorphisms and silicosis on the development of lung cancer. ANTICANCER RESEARCH 24:(5D) p. 3654. (2004)