

BIOTRANSFORMACIÓN

¿Qué es lo que pasa con los tóxicos cuando ingresan a un ser vivo, digamos el hombre o un animal? Una vez que el tóxico se absorbe a través de una de las vías ilustradas cuando vimos el tema de absorción, se distribuirá entre los distintos órganos y compartimentos del organismo con una velocidad característica, que dependerá de factores como ser: irrigación sanguínea de cada órgano, el pH tisular y el contenido de lípidos y de agua del mismo; así como de factores propios del compuesto (su carácter ácido o básico y su liposolubilidad, su capacidad de interaccionar reversiblemente o no con compuestos tisulares, etc.).

Simultáneamente, el compuesto sufrirá procesos de biotransformación (entiéndase por esto toda modificación en su estructura química producida *in vivo*) en productos, ya sea biológicamente más o menos activos o inactivos. Los activos darán lugar a interacciones con receptores (ej. ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, etc.), que serán los responsables de los efectos biológicos que se corresponden con la sintomatología observada. Ambos productos de biotransformación, activos e inactivos, así como el tóxico tal cual, están sujetos a procesos de excreción por los cuales el organismo se desembaraza de ellos.

Frecuentemente, el proceso de excreción renal es el más importante. En este punto, es necesario destacar que de todos los pasos que existen entre la exposición de un organismo a una sustancia nociva y el efecto tóxico final que ella produce, la variable que más modula su toxicidad es el proceso de biotransformación del tóxico. ¿Por qué esto es así? Una razón es que las sustancias extrañas al organismo de naturaleza liposolubles, sean ellas tóxicas o no, son las que llegan a los receptores intracelulares más fácilmente. Otra razón es que el riñón está pobremente dotado para excretar sustancias liposolubles y que sólo con la colaboración de los procesos de biotransformación puede hacerlo eficientemente. Para ilustrar este punto, supongamos cómo desaparecerían algunos compuestos del organismo por excreción, si no existieran los procesos de biotransformación.

Si el compuesto fuera poco liposoluble y se distribuyera en el agua corporal, entonces se eliminaría la mitad del mismo por los riñones en unas 5 horas. Si además el compuesto se secretara activamente por los túbulos, entonces ese tiempo se reduciría a 1 hora. Si el compuesto es liposoluble, en cambio, el panorama es distinto, puesto que entonces la sustancia fácilmente será filtrada en el glomérulo, pero luego, por su misma liposolubilidad, sería reabsorbida por los túbulos y volvería al plasma. En este caso, pasarían alrededor de 30 días para que la mitad del compuesto fuese excretado. ¿Cuál es la función cooperativa que tiene el proceso de biotransformación con la excreción renal? Pues simplemente, transformar a los compuestos liposolubles en otros menos liposolubles y, por lo tanto, más fácilmente eliminables por el riñón.

Frecuentemente, este proceso además hace a las sustancias menos tóxicas, entre otras razones porque simplemente su menor solubilidad en lípidos le dificulta atravesar las barreras membranosas celulares. No obstante, ya vimos que éste no es siempre el caso.

¿Cómo disminuye la liposolubilidad el proceso de biotransformación? Lo hace provocando una serie de transformaciones químicas catalizadas por enzimas que introducen grupos polares en partes de la molécula de menor polaridad.

Este proceso ocurre en dos etapas. En la primera etapa (etapa o Fase I), se verifican las reacciones que convierten grupos funcionales determinados en otros nuevos. Por ejemplo: un alcohol se puede transformar en un aldehído, o un éster se hidroliza para dar un ácido y un alcohol, o un resto no polar de un hidrocarburo alifático o aromático se oxida para dar un alcohol o un fenol de naturaleza polar, etc. En la segunda etapa (etapa o Fase II), se verifican las reacciones denominadas de conjugación. En estas reacciones, el organismo se vale de un grupo de enzimas distintas de las que intervienen en la Fase I y que tienen la propiedad de combinar los

compuestos extraños al organismo, o los metabolitos provenientes de ellos durante la etapa I, con otras moléculas endógenas de bajo peso molecular, como el sulfato, el ácido glucurónico, la glicina, el agua, grupos metilo, etc. Es importante la existencia de estas dos etapas, ya que no siempre la biotransformación que ocurre en la etapa I, resulta en la pérdida de la actividad biológica indeseable para el organismo o en la suficiente hidrosolubilidad que permite la excreción rápida.

Los productos de estas reacciones de conjugación, son en general más polares y menos activos biológicamente. Esta reacción de conjugación ocurre sobre un grupo funcional de la molécula extraña al organismo o sus metabolitos, por ejemplo un alcohol, un fenol, un resto carboxilo de un ácido, un amino, etc.

Una vez introducidas las generalidades de las etapas I y II de los procesos de biotransformación, veamos más detalladamente qué reacciones ocurren en ellas.

Reacciones de la Fase I

Las reacciones que dan lugar a la "funcionalización" de la sustancia extraña al organismo son en general oxidaciones, reducciones o procesos de hidrólisis.

En la Tabla 1 se muestran cuáles son las transformaciones que estos tres procesos provocan, qué productos se forman y se mencionan algunos ejemplos de compuestos procesados de ese modo.

Reacciones de la Fase II

Las reacciones en esta etapa son de tipo sintético y conducen a la formación de glucuronidos, acetamidas, ácidos mercaptúricos, ácidos hipúricos, metil aminas, etc.

En la Tabla 2 se ilustran las reacciones más frecuentemente involucradas en los procesos de la Fase II.

Localización de las reacciones de biotransformación de sustancias extrañas al organismo

El hígado es el órgano con más capacidad para la biotransformación de sustancias extrañas al organismo y resulta fácil imaginar por qué, puesto que tiene una posición estratégica en relación a la entrada de estas por el tracto gastrointestinal.

Proporciones mucho menores de esta actividad, se encuentran en otros órganos como: intestino, riñón, pulmón, adrenales, testículos, ovarios, placenta, etc. La capacidad hepática para biotransformar tóxicos reside fundamentalmente en las células epiteliales. A su vez, intracelularmente, existe una localización preferida de cada uno de los procesos de biotransformación descritos. Por ejemplo, la mayor parte de las reacciones correspondientes a la etapa I, se verifican en el retículo endoplásmico, tanto en su componente rugoso como en el liso, pero con cierto predominio en este último.

Una fracción menor de esos procesos puede verificarse en la membrana externa de la envoltura nuclear. La localización intracelular de las enzimas que catalizan los procesos en la etapa II, es más heterogénea, por ejemplo, la glucuronil transferasa y la epóxido hidratasa están localizadas en el retículo endoplásmico. En cambio, las enzimas que catalizan la formación de la fosfoadenosina fosfosulfato (PAPS), así como las sulfoquinazas que permiten la reacción de éste con los fenoles están en el citoplasma. Otro tanto ocurre con la enzima que metila fenoles y con la que conduce a la formación de ácidos mercaptúricos.

En el caso de las acetilaciones, el problema es totalmente distinto, porque ellas se verifican fundamentalmente en las células de Kupffer y no en el hepatocito.

TABLA 1. REACCIONES DE BIOTRANSFORMACION DE LA FASE I

OXIDACIONES

CARBONOS ALIFATICOS



CARBONOS AROMATICOS



O-DEALQUILACION



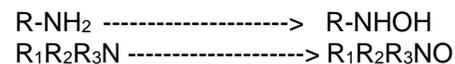
N-DEALQUILACION



S-DEALQUILACION



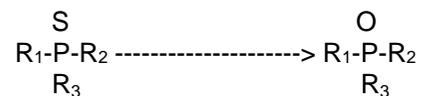
N-OXIDACION



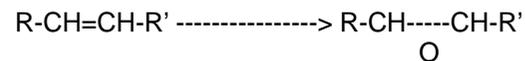
S-OXIDACION



DESULFURACION



EPOXIDACION



EJEMPLOS

pentobarbital, tolbutamida, tolueno, xileno

benceno, anilina, benzopireno, fenol

anisol, codeína

morfina, codeína, atropina, metadona

dimetilsulfuro, metitural, metiltiopurina

naftilamina, anilina, aminobifenilo
imipramina, trimetilamina, clorpromazina

tioacetamida, clorpromazina

tiobarbituratos

paration, malation, diazinon

naftaleno, cloruro de vinilo, tricloroetileno

sigue ----->

DEAMINACION	$R_1R_2CH-NHR' \longrightarrow R_1R_2CO + R'NH_2$	anfetamina, efedrina, norefedrina
DE ALCOHOLES	<p>PRIMARIOS \longrightarrow ALDEHIDOS</p> <p>SECUNDARIOS \longrightarrow CETONAS</p>	metanol, etanol, feniletanol isopropanol, ciclohexanol
DE ALDEHIDOS	$R-CH=O \longrightarrow R-COOH$	formaldehido, acetaldehido, benzaldehido

REDUCCIONES

DE GRUPOS AZO	$R-N=N-R' \longrightarrow R-NH_2 + R'-NH_2$	colorantes azoicos
DE GRUPOS NITRO O NITROSO	$R-NO_2 \longrightarrow R-NO \longrightarrow R-NHOH \longrightarrow R-NH_2$	nitrobenceno, trinitrotolueno, nitrosobenceno
DEHALOGENACIONES	$R-CH_2-X \longrightarrow R-CH_3$	DDT, CCl ₄ , halotano

HIDROLISIS

DE ESTERES CARBOXILICOS	$R-COOR' \longrightarrow R-COOH + R'OH$	procaína, cocaína, aspirina
DE ESTERES FOSFORICOS	$R_1R_2POOR' \longrightarrow R_1R_2POOH + R'OH$	insecticidas fosforados
DE ESTERES NITRICOS	$R-ONO_2 \longrightarrow R-OH + NO_3^-$	nitroglicerina
DE HALOGENUROS DE ALQUILO	$R-Cl \longrightarrow R-OH + Cl^-$	DDT, tricloroetileno
DE AMIDAS	$R-CONHR' \longrightarrow R-COOH + R'NH_2$	fenacetina, lidocaína, clorpropamida

TABLA 2. REACCIONES DE BIOTRANSFORMACIÓN DE LA FASE II

CONJUGACION A GLUCURONIDO

		<i>EJEMPLOS</i>
DE ALCOHOLES	R--O--glucurónido	oxazepam
DE FENOLES	Ar--O--glucurónido	fenol, morfina, codeína, paracetamol
DE ACIDOS CARBOXILICOS	R--CO--glucurónido	ácido benzoico,
DE AMINAS AROMATICAS	Ar--N--glucurónido	anilina

CONJUGACION A SULFATO

DE ALCOHOLES	R--OH + PAPS -----> R--OSO ₃ H	morfina
DE FENOLES	Ar--OH + PAPS -----> Ar--OSO ₃ H	fenol, paracetamol

ACETILACIONES

DE AMINAS	R--NH ₂ -----> R-NHCOCH ₃	p-aminobenzoato, isoniacida
DE SULFONAMIDAS	R--SO ₂ NHR' -----> RSO ₂ NR'COCH ₃	sulfanilamida, sulfametazina

METILACIONES

DE FENOLES	R--OH -----> R--OCH ₃	morfina
DE AMINAS	R--NH ₂ -----> R--NHCH ₃	noradrenalina

(continuación).

EJEMPLOS

FORMACION DE ACIDOS MERCAPTURICOS

HIDROCARBUROS AROMATICOS
EPOXIDOS
COMPUESTOS HALOGENADOS
NITROCOMPUESTOS



Paracetamol, naftaleno, benzopireno, pentacloronitrobenceno

FORMACIÓN DE ACIDOS HIPURICOS

ACIDOS CARBOXILICOS



Acido benzoico, ácido salicílico

FORMACION DE DIOLES

EPOXIDOS
OXIDOS DE ARENO

Benceno, benzopireno, bromobenceno, naftaleno

UDPGA: ác. uridin difosfoglucurónico

PAPS: fosfoadenosina fosfosulfato

AcCoA: acetil coenzima A

SAM: S-adenosil metionina

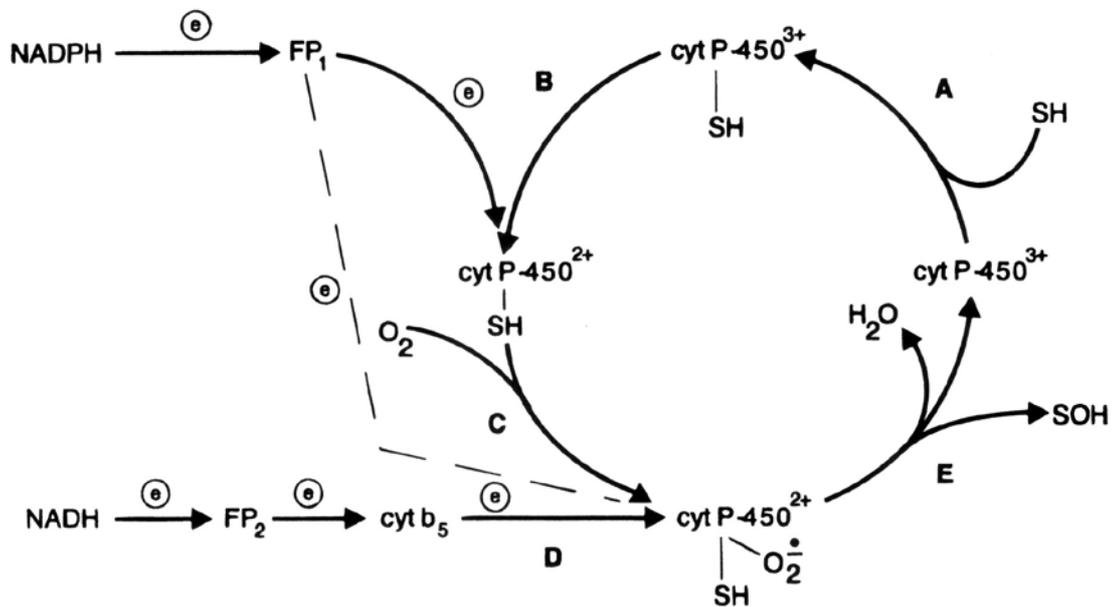
GSH: glutation reducido

Mecanismo de los procesos de biotransformación de sustancias extrañas al organismo

Si bien hemos descrito un gran número de biotransformaciones que ocurren en el organismo y las hemos encuadrado dentro de las dos etapas generales y de cada una de ellas habría mucho por decir, son por lejos los procesos que ocurren en la etapa I los mejor conocidos y los más relevantes en relación con los problemas farmacológicos y toxicológicos. Esto es cierto en particular para las transformaciones mediadas por la oxidasa de función mixta que tienen al citocromo P-450 como componente principal.

Dicho nombre deriva del hecho que del mol de oxígeno que participa en estas reacciones, un átomo es incorporado en el sustrato y otro es reducido a agua. Este sistema tiene la característica poco usual de requerir NADPH y O_2 a la vez y tiene tres componentes: un lípido, el citocromo P-450 (P-450) y la NADPH P-450 reductasa. El P-450 es una hemoproteína que contiene un átomo de hierro en estado reducido por mol y que es capaz de combinarse en su forma reducida con el CO, para dar una banda de absorción característica a 450 nm, de la cual deriva su nombre. La fracción P-450, hoy se la sabe constituida por varias isoenzimas, cada una de las cuales ha sido purificada hasta ser homogénea. Por ejemplo, los microsomas de hígado de conejo contienen seis formas distintas de P-450. Cada una de ellas, posee una distinta afinidad por los sustratos, lo cual es interesante si se tiene en cuenta la poca especificidad de un sistema que debe procesar gran variedad de sustancias extrañas, cuyo único factor común aparente es cierto grado de lipofilia.

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA ACTIVIDAD ENZIMATICA MONO-OXIGENASA P-450



Otro componente del sistema de la oxidasa de función es la NADPH P-450 reductasa. Es una flavo-enzima que se había aislado muchos años antes, aunque no se sabía cual era su sustrato natural. Dado que se medía su actividad valiéndose de citocromo C como aceptor de electrones, se la denominaba citocromo C reductasa. En el retículo endoplásmico hepático hay una molécula de P-450 reductasa por cada 10 a 20 moléculas de P-450.

Parece ser que el P-450 y su reductasa pueden formar un acople multi-enzimático que tiene cierta movilidad en las membranas del retículo endoplásmico. En lo que hace al componente lipídico del sistema, pudo establecerse que es un fosfolípido, básicamente fosfatidilcolina. No obstante, otros fosfolípidos y algunos detergentes no iónicos pueden reemplazar a este componente. La función de estos fosfolípidos no está muy clara, pero parece ser que facilitan la transferencia de electrones al P-450. También se observó que aumentan la afinidad de los sustratos y de la P-450 reductasa por el P-450.

Los sustratos del tipo I, frecuentemente aceleran la velocidad de reducción del P-450 por la P-450 reductasa. Los sustratos tipo II la desaceleran. Es importante tener en cuenta que el P-450 está ampliamente distribuido en la naturaleza y que se lo ha encontrado en microbios, insectos, animales y aun en plantas. También importa no perder de vista el hecho de que el P-450 participa activamente en el metabolismo de sustratos endógenos, como ser ácidos grasos, prostaglandinas y esteroides (ej., colesterol, hormonas esteroides, vitamina D, ácidos biliares).

Factores que modifican la intensidad de los procesos de biotransformación de sustancias extrañas al organismo por la oxidasa de función mixta P-450 dependiente

Este es uno de los aspectos de más importancia para el médico, el toxicólogo o el farmacólogo, puesto que permite comprender la complejidad y variabilidad de la respuesta biológica frente a sustancias extrañas. En la figura se resumen algunos de los factores que afectan a las biotransformaciones de sustancias extrañas al organismo, mediadas por el sistema P-450 dependiente.

Inhibidores	Embarazo
Inductores	Estrés
Especie	Hipofisectomía
Cepa (raza)	Adrenalectomía
Individuales	Tiroidectomía
Edad	Diabetes
Sexo	Castración
Dieta	Hepatitis
Ayuno	Cirrosis
Hora del día	Ictericia obstructiva
Época del año	Hepatomas

Resulta evidente, que todo factor que modifique el contenido o el tipo de P-450, la actividad de la P-450 reductasa o los niveles de NADPH, tendría efecto sobre la biotransformación de sustancias extrañas al organismo y, por ende, sobre la duración y la intensidad de sus acciones biológicas. Lo particular de este sistema enzimático es que, debido a su falta de especificidad, gran cantidad de sustratos pueden competir por los sitios activos y así alterar sus respectivas biotransformaciones. Existen compuestos como el CCl₄, la alilisopropilacetamida y otros que *in vivo* destruyen al P-450 y así disminuyen la intensidad de los procesos que éste cataliza. Un efecto similar, puede ser logrado con inhibidores de la síntesis del hemo como el 3-amino-1,2,4-triazol o el cloruro de cobalto. Es posible disminuir el proceso global de hidroxilación de la P-450 reductasa con sustancias como de la cistamina.

Otra característica única de este sistema P-450 dependiente que biotransforma xenobióticos, es la facilidad con que es inducido. Han sido descritas cientos de sustancias químicas que son capaces de estimular la actividad de este sistema

enzimático. Algunas de ellas son fármacos (hipnóticos, sedantes, gases anestésicos, estimulantes del SNC, anticonvulsivantes, tranquilizantes, antipsicóticos, hipoglicémicos, alcaloides, hormonas, esteroides, etc.). Otros son tóxicos o compuestos presentes en el ambiente; por ejemplo, plaguicidas, hidrocarburos policíclicos provenientes de procesos de combustión (entre ellos el humo del cigarrillo), herbicidas, aditivos alimentarios, etc.

Algunos de estos compuestos tienen efecto bifásico, actuando como inhibidores en etapas tempranas de la exposición y luego como inductores por exposición repetida. Los inductores aumentan siempre el contenido de P-450 hepático y algunos también la actividad de la P-450 reductasa. No todos los inductores aumentan el contenido de la misma isoenzima del P-450, por ejemplo el 3-metilcolantreno y la tetraclorodibenzodioxina inducen la forma denominada P-448.

El proceso de inducción involucra tanto un aumento de la síntesis como una disminución de la degradación proteica. La proporción en que cada uno de estos factores participa en la inducción varía con cada compuesto. Estos procesos suelen ir acompañados de efectos en el turnover (recambio) del RNA y de los fosfolípidos y a su vez por proliferación del retículo endoplásmico liso de las células epiteliales hepáticas.

Las diferencias existentes para biotransformar xenobióticos entre las distintas especies son tanto cualitativas como cuantitativas. Las cualitativas conciernen fundamentalmente a las reacciones de conjugación de la Fase II. Las diferencias existentes en los procesos de Fase I son usualmente cuantitativas, o sea, en el contenido de P-450 y de P-450 reductasa. Otro tanto sucede con las variaciones observadas de una cepa a otra de una misma especie. Ellas suelen ser de dos a tres veces de diferencia para el caso de ratas o ratones, pero ha llegado a ser de hasta veinte veces en el caso de cepas de conejo.

Las diferencias individuales pueden ser muy grandes y, como era de esperar, fácilmente observables en el hombre. Ellas han sido verificadas para el metabolismo de anticoagulantes como el warfarin y el dicumarol, así como para fármacos como la fenilbutazona, la antipirina o la difenilhidantoína. Estas variaciones también se deben a factores cuantitativos. El sexo también puede ser variable para la biotransformación de xenobióticos, por lo menos así ocurre en la rata. No se ha observado una diferencia equivalente en otras especies. La rata macho tiene mayor capacidad para la biotransformación y ello parece deberse a una mayor afinidad a los sustratos por su P-450.

La edad es otra variable importante. Gran cantidad de estudios evidenciaron que los fetos y recién nacidos de distintas especies animales tienen menor capacidad para biotransformar xenobióticos y que ella aumenta rápidamente después del nacimiento. Esto parece deberse a una diferencia en los contenidos de P-450 y P-450 reductasa. Relativamente el feto humano tiene más capacidad metabólica para xenobióticos que el equivalente de los animales, siendo su P-450 un 60-70% y su P-450 reductasa un 30% del de los adultos. Existe también un decaimiento en los contenidos de P-450 y P-450 reductasa en la vejez.

El desbalance hormonal influye profundamente sobre la capacidad para biotransformar xenobióticos, tal como lo revela la experimentación animal. Tal es el caso de animales con alteraciones hormonales (adrenalectomizados, tiroidectomizados, hipofisectomizados) o con diabetes inducida químicamente (aloxánica). En ellos, el metabolismo de muchos sustratos está muy disminuido. En la rata, estos efectos dependen del sexo.

Las hormonas modulan, ya sea el contenido de P-450 o la actividad de la P-450 reductasa o la afinidad del P-450 por su sustrato. Visto este importante rol hormonal, no es de extrañar que la capacidad para metabolizar xenobióticos cambie con la hora del día, debido al ritmo circadiano existente en los niveles de corticosterona o que se vea afectada por el estrés, el embarazo o el ayuno.

La capacidad para biotransformar xenobióticos puede alterarse con la dieta, por ejemplo, dietas pobres en proteínas y altas en hidratos de carbono y grasa la

disminuyen, en tanto que las dietas ricas en proteínas la aumentan. También resulta fácil comprender que si el hígado es el lugar fundamental para la biotransformación de xenobióticos, que esa capacidad esté resentida en el caso de daño celular hepático producido, ya sea por tóxicos o por virus. En la ictericia obstructiva y en los cánceres hepáticos, también hay disminución de esta actividad. En cambio, esto no ocurre en la cirrosis con los procesos de la Fase I, aunque sí con los de la Fase II.

En resumen, el conocimiento de la química biológica de los procesos de biotransformación de xenobióticos, nos proporcionará una comprensión racional de los procesos que dan origen y permiten el tratamiento de las enfermedades.

En nuestro laboratorio hemos prestado siempre atención a la influencia de muchos de estos factores moduladores sobre la biotransformación de los xenobióticos. Especies distintas (aún cepas distintas!) pueden comportarse de modo radicalmente diferente frente a un tóxico. Esto debe ser un factor a tener en cuenta cuando pretendemos extrapolar los resultados de las investigaciones en animales de experimentación al hombre o a otras especies. Por ejemplo, el tetracloruro de carbono es muy poco o nada tóxico en las aves cuando los roedores y el ser humano son muy sensibles. El estudio de las interacciones de los procesos de biotransformación con inductores e inhibidores metabólicos presentes en nuestra dieta (toxicología alimentaria!) o provenientes de nuestra ocupación (toxicología laboral!) o hábitos (toxicología social), también es un campo apasionante y virtualmente infinito de trabajo. El estudio sobre la influencia de la edad o el sexo también ha sido abordado por nuestros trabajos. Para quien le interese leer un poco más sobre esto (aunque no es material específico del curso!), en la carpeta "Contenidos complementarios" y dentro de ella en "Biotransformación" pueden encontrar algunos de estos trabajos.

J.A. CASTRO AND E.C. DE FERREYRA (1971)
EFFECT OF INHIBITORS OF DRUG METABOLIZING ENZYMES ON CARBON
TETRACHLORIDE HEPATOTOXICITY; TOXICOLOGY AND APPLIED
PHARMACOLOGY ;18, 625-637

J.A. CASTRO, C.R. DE CASTRO, N. D'ACOSTA, M.I. DIAZ GOMEZ AND
E.C. DE FERREYRA(1973) ;CARBON TETRACHLORIDE ACTIVATION IN LIVER
MICROSOMES FROM RATS INDUCED WITH 3-
METHYLCHOLANTRENE;BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH
COMMUNICATIONS; 50, 273-279

J.A. CASTRO, E.C. DE FERREYRA, C.R. DE CASTRO, O. FENOS, H. SASAME AND
J.R. GILLETTE; (1974);PREVENTION OF CARBON TETRACHLORIDE-INDUCED
NECROSIS BY INHIBITORS OF DRUG METABOLISM - FURTHER STUDIES ON
THEIR MECHANISM OF ACTION;BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY 23, 295-302

M.I. DIAZ GOMEZ, C.R. DE CASTRO, E.C. DE FERREYRA, N. D'ACOSTA, O. M. DE
FENOS AND J.A. CASTRO; (1975)MECHANISTIC STUDIES ON CARBON
TETRACHLORIDE-INDUCED HEPATOTOXICITY IN FASTED AND FED RATS
;TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY 32, 101-108

M.I. DIAZ GOMEZ, C.R. DE CASTRO, N. D'ACOSTA, O.M. DE FENOS, E.C. DE
FERREYRA AND J.A. CASTRO(1975);SPECIES DIFFERENCES IN CARBON
TETRACHLORIDE-INDUCED HEPATOTOXICITY - THE ROLE OF CCL4 ACTIVATION
AND OF LIPID PEROXIDATION

TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY 34, 102-114

G. FERNANDEZ AND J.A. CASTRO(1977)
INDUCTION OF RAT LIVER DRUG-METABOLIZING ENZYMES BY PROMETHAZINE
DRUG METABOLISM AND DISPOSITION 5, 91

E.G.D. DE TORANZO, M.I. DIAZ GOMEZ AND J.A. CASTRO(1978);
CARBON TETRACHLORIDE ACTIVATION, LIPID PEROXIDATION AND LIVER
NECROSIS IN DIFFERENT STRAINS OF MICE
**RESEARCH COMMUNICATIONS IN CHEMICAL PATHOLOGY AND
PHARMACOLOGY 19, 347-352**

H. GODOY, M.I. DIAZ GOMEZ, A. MARZI, E.C. DE FERREYRA, O.M. DE FENOS
AND J.A. CASTRO(1982);
CHICKEN RESISTANCE TO DIMETHYLNITROSAMINE ACUTE EFFECTS ON THE
LIVER: A COMPARATIVE STUDY WITH OTHER SPECIES
JOURNAL NATIONAL CANCER INSTITUTE 69, 687-691

M.C. VILLARRUEL, G. FERNANDEZ, E.C. DE FERREYRA, O.M. DE FENOS AND
J.A. CASTRO;(1982)
STUDIES ON THE MECHANISM OF ALLOXAN-DIABETES POTENTIATION OF
CARBON TETRACHLORIDE-INDUCED LIVER NECROSIS
BRITISH JOURNAL EXPERIMENTAL PATHOLOGY 63, 388-393

M.I. DIAZ GOMEZ, H. GODOY, M.C. VILLARRUEL AND J.A. CASTRO; (1983); NO
RESPONSE OF PIGEON LIVER TO DIMETHYLNITROSAMINE ACUTE
EFFECTS; **CANCER LETTERS 18, 157-162**

A.S. BERNACCHI, C.R. DE CASTRO, E.C. DE FERREYRA, M. VILLARRUEL,
FERNANDEZ, O. FENOS AND J.A. CASTRO;(1983)
CARBON TETRACHLORIDE-INDUCED LIVER INJURY IN THE RABBIT
BRITISH JOURNAL OF EXPERIMENTAL PATHOLOGY 64, 261-267 (1983)

NITROREDUCTION OF BENZNIDAZOLE AND NIFURTIMOX BY RAT AND HUMAN
FECES
E.G.D. DE TORANZO, M. MASANA AND J.A. CASTRO
**RESEARCH COMMUNICATIONS IN CHEMICAL PATHOLOGY AND
PHARMACOLOGY 41, 341-344,**

G. FERNANDEZ, M.C. VILLARRUEL, E.C DE FERREYRA, O.M. DE FENOS, A.S.
BERNACCHI, C.R. DE CASTRO AND J.A. CASTRO;(1984);
CARBON TETRACHLORIDE INDUCED EARLY BIOCHEMICAL ALTERATIONS BUT
NOT NECROSIS IN PIGEON'S LIVER
AGENTS AND ACTIONS 15, 463-466

E.G. AGUILAR, C.K. DE ARRANZ, E.G.D. DE TORANZO AND J.A. CASTRO(1985);
BENZNIDAZOLE AND NIFURTIMOX NITROREDUCTASE ACTIVITY IN LIVER
MICROSOMES FROM MALE RATS PREINDUCED WITH PHENOBARBITAL OR 3-
METHYL CHOLANTHRENE
**RESEARCH COMMUNICATIONS ON CHEMICAL PATHOLOGY AND
PHARMACOLOGY 50, 443-446**

BERNACCHI, C.R. DE CASTRO, E.G.D. DE TORANZO, E.C. DE FERREYRA, O.M. DE FENOS AND J.A. CASTRO;(1988); (1987)

EFFECTS OF CARBON TETRACHLORIDE ON THE LIVER OF CHICKENS. EARLY BIOCHEMICAL AND ULTRASTRUCTURAL ALTERATIONS IN THE ABSENCE OF DETECTABLE LIPID PEROXIDATION
XENOBIOTICA 17, 223-228

SPECIES AND SEX DIFFERENCES IN THE LIVER MICROSOMAL NITROREDUCTIVE BIOTRANSFORMATION OF NIFURTIMOX AND BENZONIDAZOLE
E.G. AGUILAR, C.K. DE ARRANZ, E.G.D. DE TORANZO AND J.A. CASTRO
ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHARMACODYNAMIE ET DE THERAPIE 287, 181-187 (1987)

LIVER MICROSOMAL BENZONIDAZOLE AND NIFURTIMOX NITROREDUCTASE ACTIVITY IN MALE RATS OF DIFFERENT AGE
E.G. AGUILAR, C.K. DE ARRANZ, E.G.D. DE TORANZO AND J.A. CASTRO
ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHARMACODYNAMIE ET DE THERAPIE 289, 11-17 (1987)

STUDIES ON THE MECHANISM OF THE ACUTE AND CARCINOGENIC EFFECTS OF N-NITROSODIMETHYLAMINE ON MINK LIVER
P. MARTINO, M.I. DIAZ GOMEZ, D. TAMAYO, A.J. LOPEZ AND J.A. CASTRO
JOURNAL OF TOXICOLOGY AND ENVIRONMENTAL HEALTH 23, 183-192

G.D. CASTRO, M.I. DIAZ GOMEZ AND J.A. CASTRO; (1989)
SPECIES DIFFERENCES IN THE INTERACTION BETWEEN CCL4 REACTIVE METABOLITES AND LIVER DNA AND NUCLEAR PROTEIN FRACTIONS
CARCINOGENESIS 10, 289-294

G.D. CASTRO, M.I. DIAZ GOMEZ AND J.A. CASTRO (1990);BIOTRANSFORMATION OF CARBON TETRACHLORIDE AND LIPID PEROXIDATION PROMOTION BY LIVER NUCLEAR PREPARATIONS FROM DIFFERENT ANIMAL SPECIES
CANCER LETTERS 53, 9-15

EFFECTO DEL CARCINOGENO DIMETILNITROSAMINA SOBRE EL RINON DE VISON
C.R. DE CASTRO, M.I. DIAZ GOMEZ, J.A. CASTRO Y P. MARTINO
ACTA BIOQUIMICA CLINICA LATINOAMERICANA 25, 19-28 (1991)

O. ACOSTA DE PEREZ, A.S. BERNACCHI, E.G.D. DE TORANZO AND J.A. CASTRO ; (1992);REDUCTIVE BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS BY THE SHEEP RUMINAL CONTENT
COMPARATIVE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY PART C, 101C, 625-626

S.L. FANELLI AND J.A. CASTRO; (1995)
COVALENT BINDING OF CARBON TETRACHLORIDE REACTIVE METABOLITES TO LIVER MICROSOMAL AND NUCLEAR LIPID AND PHOSPHOLIPID CLASSES FROM SPRAGUE DAWLEY AND OSBORNE MENDEL MALE RATS
TERATOGENESIS, CARCINOGENESIS AND MUTAGENESIS 15, 155-166