

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica. XVII. Compuestos de Vanadio

Enrique J. BARAN

*Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR), Departamento de Química
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
calles 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina.*

RESUMEN. Se presentan algunos aspectos generales relacionados a la bioquímica del vanadio y a la posible esencialidad de este elemento. Luego se discuten las propiedades insulino-miméticas y antitumorales de diversos compuestos de vanadio (IV) y vanadio (V). Finalmente, se hacen algunos comentarios sobre la toxicidad de compuestos de este metal y sobre diferentes agentes quelantes utilizados como antidotos.

SUMMARY. "The New Inorganic Pharmacotherapy. XVII. Vanadium Compounds". Some general aspects related to vanadium biochemistry and to the possible essentiality of this element are presented. Besides, the insulin-mimetic and antitumoral properties of different vanadium (IV) and vanadium (V) compounds are discussed. Finally, some comments on the toxicity of vanadium and on different chelating agents used as antidotes are made.

En los últimos años ha habido un interés creciente en torno a la bioquímica, las posibles aplicaciones farmacológicas y la toxicología del vanadio, el que se refleja, entre otras cosas, en la aparición de un importante número de publicaciones y artículos de revisión dedicados a estos aspectos ¹⁻⁸.

A principios de la década del '70 se presentaron variadas evidencias en torno a la posible esencialidad del vanadio para organismos superiores ^{9, 10}. Estudios posteriores demostraron con bastante claridad que muchos de los efectos antes observados no eran más que el reflejo de la importante actividad biológica y/o farmacológica de ciertos compuestos de este elemento.

A partir de 1989 y a través de estudios muy detallados con animales de laboratorio se alcanza a reunir una importante y valiosa cantidad de nuevas informaciones que dejan ahora pocas dudas acerca de la esencialidad del vanadio para los organismos superiores, incluyendo al Hombre ⁹⁻¹¹.

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia, Vanadio, Insulino-miméticos, Antitumorales, Toxicidad.

KEY WORDS: Pharmacotherapy, Vanadium, Insulin-mimetics, Antitumorals, Toxicity.

Si bien se ha sugerido toda una gama de funciones posibles para el vanadio, tales como el de regulador de la actividad de ATPasas Na,K-dependientes, fosforil transferasas, adenilato ciclasas o quinasas, así como también algún tipo de participación en el metabolismo de los azúcares y lípidos y en la estabilización de los tejidos duros, en la actualidad las evidencias más firmes en torno a su rol biológico provienen de bacterias (las nitrogenasas conteniendo vanadio, aisladas de especies de *Azotobacter*^{12, 13} y del reino vegetal (haloperoxidasas dependientes de vanadio, presentes en algunas algas y líquenes)³. Por otro lado, y si bien la acumulación de cantidades relativamente importantes de vanadio en tunicados y en el hongo venenoso *Amanita muscaria* están claramente establecidas, la posible función de los sistemas conteniendo este elemento (hemovanadina y amavadina, respectivamente) permanece totalmente oscura¹⁴.

El hecho de que la actividad de ciertas haloperoxidasas vegetales sea dependiente de vanadio, permite especular que tal vez tenga funciones similares en los organismos superiores¹¹. La haloperoxidasa mejor conocida en ellos es, sin duda, la peroxidasa tiroidea; precisamente, algunos estudios con animales de laboratorio demostraron que la privación de vanadio genera diversas anomalías en el funcionamiento de la tiroides¹¹. Estas especulaciones se ven reforzadas por el reconocimiento de que en esta glándula suelen encontrarse niveles de vanadio relativamente elevados¹⁵. Sin embargo, otros efectos reconocidos del vanadio podrían ser explicados presumiendo que tenga un rol similar o de potenciador de algunos factores de crecimiento recientemente descritos, así como de la insulina^{9,11}. Este último aspecto ha sido intensamente investigado en los últimos quince años, especialmente a partir del descubrimiento de que la administración oral de vanadatos a ratas diabéticas hiperglicémicas reduce sus niveles de glucosa en sangre a valores normales¹⁶.

Desde el punto de vista farmacológico es interesante recordar que a principios de este siglo algunos compuestos de vanadio fueron presentados como una panacea para tratar toda clase de desórdenes y afecciones y que también fueron utilizados durante algún tiempo para el tratamiento de la sífilis, la tuberculosis, para reducir los niveles de colesterol y hasta en la prevención de caries dentales^{10, 17}. También se han aportado evidencias en torno a algunas acciones bastante poco específicas de los vanadatos, tales como efectos diuréticos y natriuréticos o algunas acciones sobre la contracción cardíaca y el aparato circulatorio^{2,4} y su posible efecto antidesacoplante¹⁸.

En este artículo presentaremos resultados de algunos estudios recientes, fundamentalmente en torno al comportamiento insulino-mimético, así como a la potencial actividad antitumoral de algunos compuestos de vanadio. Asimismo, resumiremos brevemente las características de algunos fármacos y agentes quelantes utilizados en la detoxificación de este elemento.

COMPUESTOS DE VANADIO CON ACTIVIDAD INSULINO-MIMETICA

Es conveniente recordar que la diabetes se caracteriza por una falta absoluta o relativa de insulina y/o algún tipo de resistencia a la misma. En estos casos se ve impedida la incorporación de glucosa a los tejidos periféricos, tales como músculos esqueléticos y tejido adiposo, ya que se trata de un proceso insulino-dependiente. También la tolerancia a la glucosa, usualmente definida en términos de la

respuesta a una dosis de glucosa administrada oralmente ¹⁹, aparece asimismo deteriorada. Generalmente, la diabetes mellitus en humanos puede ser categorizada como de tipo I o de tipo II. El tipo I es insulino-dependiente, mientras que el tipo II (que dispone de insulina pero los tejidos periféricos son resistentes a su acción) se clasifica como no dependiente de insulina ²⁰. De todas formas, ambos tipos requieren administración exógena de insulina.

Como ocurre con muchas otras proteínas, la insulina no queda intacta cuando se la absorbe oralmente, de manera que se la debe administrar parenteralmente. De allí deriva, indudablemente, el interés que han despertado los compuestos insulino-miméticos de vanadio, que al poder ser administrados oralmente vendrían a generar un avance profundo y significativo respecto a las terapias actualmente disponibles.

Las primeras experiencias realizadas con ratas en las que se inducía diabetes por administración de estreptozotocina (STZ) así como con otras espontáneamente diabéticas, demostraron una buena respuesta a tratamientos orales con soluciones acuosas de sulfato de vanadilo (IV). Estos estudios mostraron que si bien en algunos casos no se obtenía la remisión total del cuadro, se aumentaba marcadamente la tolerancia a la glucosa y se disminuían los niveles de colesterol y triglicéridos en plasma, notándose también un menor consumo de insulina como efecto del tratamiento ²⁰. Asimismo, en otras experiencias con animales se mostró también la eficacia del vanadio (V) en forma de ortovanadatos. En general, los vanadatos tienen el problema de que su dosis óptima se encuentra próxima a los niveles tóxicos mientras que por su parte el sulfato de vanadilo (IV), que aparece como menos tóxico, no se absorbe tan fácilmente como los vanadatos ^{9,16,20}.

Estos primeros éxitos llevaron a la búsqueda y al diseño de nuevos compuestos que tuvieran otro tipo de ventajas y que, eventualmente, pudieran utilizarse en el tratamiento de cuadros diabéticos humanos. Se apuntó, ante todo, a sistemas que mostraran buena lipofilia y/o absorción lenta por difusión pasiva. Entre los complejos que se han estudiado y que cumplen con algunos de estos requisitos ²⁰, debemos mencionar el bis (metil cisteinato)oxovanadio(IV), el bis (N-octilcisteineamida)oxovanadio (IV), a veces llamado "Naglivan" y, ante todo, el bis (maltolato)-oxovanadio(IV), usualmente llamado BMOV, cuyas fórmulas se esquetizan en la Figura 1.

El bis (metilcisteinato)oxovanadio(IV), en dosis de 10 mg V/Kg peso (*ca.* 0,2 mmol/kg), se mostró como un poco más efectivo que algunos otros complejos similares conteniendo salicilato, oxalato o tartrato, en la disminución de niveles de glu-

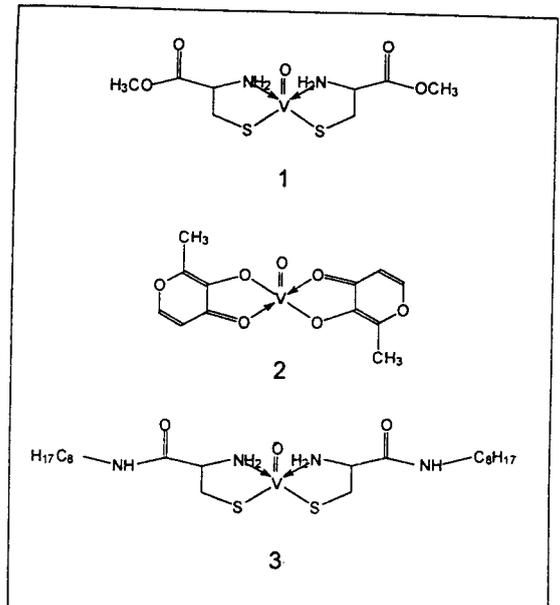


Figura 1. Estructuras de algunos complejos insulino-miméticos: (1) bis (metilcisteinato)oxovanadio(IV), (2) bis (maltolato)oxovanadio(IV) y (3) bis (N-octilcisteineamida)oxovanadio(IV)

cosa en sangre dentro de las 24 horas de administrado y también demostró su efectividad en aplicaciones intraperitoneales. En la dosis mencionada evidenció no poseer efectos tóxicos marcados, pero sin embargo a dosis más elevadas, del orden de 2 mmol/Kg, todos los animales testeados murieron con diarreas dentro de los cuatro días ^{20,21}.

De los otros complejos citados el BMOV ²² aparece como el más promisorio, ya que ha demostrado ser dos o tres veces más potente que el sulfato de vanadio y no presentar efectos tóxicos importantes (al menos durante administración prolongada a ratas diabéticas) ²³. Su estructura ha sido determinada recientemente, confirmándose una geometría cuadrado-piramidal cuya base está constituida por los cuatro oxígenos de dos ligandos y el ápice por el oxígeno del catión oxovanadio (IV) ²⁴.

Asimismo, se ha ensayado la posible utilización de algunos peroxocomplejos de vanadio (V), inicialmente por simple coadministración *in vitro* de vanadato y peróxido y más recientemente con algunos sistemas de estequiometrías bien definidas del tipo $[VO(O_2)_xL-L']^{n-}$ con $x = 1$ ó 2 y donde L-L' es normalmente un ligando bidentado del tipo de la fenantrolina, la picolina o la 3-hidroxicolina ²⁵. De todas maneras estos sistemas, aparentemente, aun no han sido explorados detalladamente *in vivo*.

Otros complejos de los que se ha reportado buena actividad incluyen la sal de amonio del complejo bis (malonato)oxovanadio(IV) ²¹, de la que recientemente

hemos podido determinar la estructura cristalina ²⁶, el bis (pirrolidino-N-carboditioato)oxovanadio(IV) ²⁷ y el bis (dipicolinato)oxovanadio(IV) ²⁸. Las estructuras de estos complejos se esquematizan en la Figura 2.

Por otra parte, recientemente se ha demostrado que muchos de los compuestos ensayados y que son considerados como muy estables resultan ser sorpresivamente lábiles, descomponiéndose en agua a pH neutro, comprometiendo su efectividad como agentes terapéuticos ²⁹. Este estudio también sugiere que la acción insulino-mimética de complejos de vanadio está regulada por un cuidadoso balance entre tres propiedades químicas fundamentales: estabilidad, labilidad y comportamiento redox. Los efectos insulino-miméticos aparentemente resultan de la interacción de compuestos de vanadio (V) o de oxovanadio (IV) con metabolitos y otros componentes celulares, generando las especies que realmente son biológicamente activas. Esto hace necesario profundizar no sólo

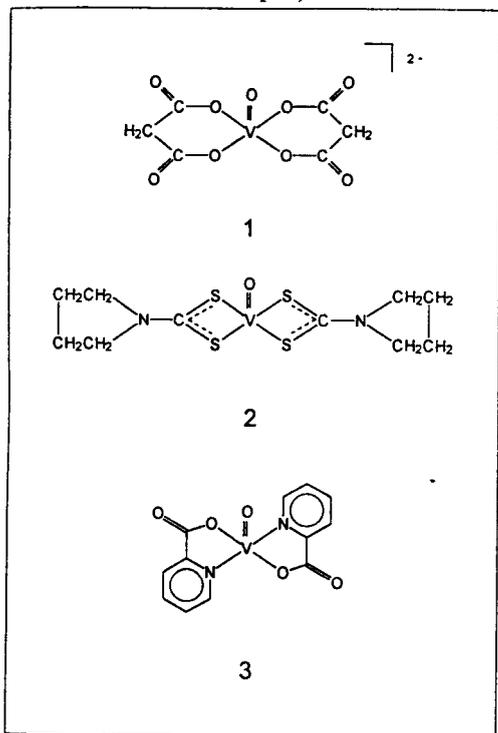


Figura 2. Estructuras de otros complejos con actividad insulino-mimética recientemente reportada: (1) bis (malonato)oxovanadio (IV), (2) bis (pirrolidino-N-carboditioato)oxovanadio (IV) y (3) bis (dipicolinato)oxovanadio (IV).

el conocimiento en torno a la compleja química en solución acuosa de estos fármacos sino también las posibles reacciones que estas soluciones puedan desencadenar a nivel celular ²⁹.

COMPUESTOS DE VANADIO CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL

El más activo e investigado de los complejos de vanadio con actividad antitumoral es, sin duda, el bis (ciclopentadienilo)dicloro vanadio(IV), conocido como "cloruro de vanadoceno" ^{17,30-32}, cuya estructura se muestra en la Figura 3. Este complejo posee una importante actividad tanto *in vivo* como *in vitro* frente a diferentes sistemas tumorales. Por otro lado, desde el punto de vista de los efectos tóxicos, el mismo no muestra la nefrotoxicidad característica del *cisplattno* y especies similares, aunque se han reportado efectos tóxicos sobre el hígado y el tracto gastrointestinal ³².

Asimismo, el modo de acción de este complejo parece ser diferente al de los ya clásicos complejos de platino, que han sido objeto de amplios y numerosos estudios ^{14, 33, 34}. Se ha demostrado que a pH fisiológico el complejo retiene enlaces V-(η^5 -C₅H₅) estables, mientras que los cloruros se disocian rápidamente, luego de la disolución en agua, habiéndose sugerido que la especie acuosa [V(C₅H₅)₂]²⁺ interactuaría preferentemente con los grupos fosfato de los nucleótidos a través de puentes de hidrógeno ¹⁷.

Hace algunos años se publicó también un estudio sobre la actividad antitumoral de diversos peroxocomplejos de vanadio(V) ensayados sobre un tumor experimental (L1210 murine leukemia) ³⁵. Algunos de los complejos mostraron una razonable actividad, la que aparentemente tiene alguna relación con los heteroligandos presentes en la esfera de coordinación del metal. Las dos especies más activas resultaron ser las sales de amonio de los aniones [O{VO(O₂)₂}]⁴⁻ y [VO(O₂)₂(C₂O₄)]³⁻.

Estos primeros resultados, aunque todavía muy limitados en cuanto a conclusiones claras y concretas, sugieren que este tipo de complejos deberían ser investigados más detallada y sistemáticamente, ante todo porque se supone que su mecanismo de acción es marcadamente diferente al de otros fármacos metálicos antitumorales, sugiriéndose que el mismo ocurre a través de la generación de radicales libres y la consecuente actividad de los mismos ¹⁷.

Para finalizar, vale la pena remarcar que los compuestos antitumorales de vanadio muestran un esquema de toxicidad muy interesante y típico, aparentemente independiente de la naturaleza química del sistema. La toxicidad se manifiesta inmediatamente después de alcanzado el rango superior de la dosis óptima. Así, por ejemplo, el cloruro de vanadoceno presenta su dosis óptima en el intervalo de 0,20 a 0,24 mmol V/Kg y se observa toxicidad ya a partir de una dosis de 0,28 mmol V/Kg. Para los peroxovanadatos la dosis óptima se ubica entre 0,025 y 0,040 mmol V/Kg seguida por efectos tóxicos a partir de 0,050 mmol V/Kg ¹⁷. Por otro lado, la toxicidad general del vanadio en este tipo de sistemas parece bastante menor que la de otros metales ensayados para estos mismos fines.

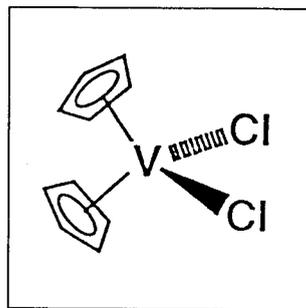


Figura 3. Estructura del bis(ciclopentadienil)diclorovanadio(IV).

DETOXIFICACION DE VANADIO

Si bien este aspecto ha sido discutido en forma muy detallada en una publicación reciente ³⁶, parece oportuno presentar algunas ideas generales en torno a este tema para redondear este artículo, mostrando esencialmente los aspectos farmacológicos más importantes relacionados con la remoción de niveles tóxicos de vanadio.

Si bien los casos de intoxicación aguda o crónica de vanadio son infrecuentes y suelen darse fundamentalmente en personas expuestas laboralmente a compuestos o derivados del elemento, existe creciente preocupación por el aumento en los niveles de vanadio atmosférico (fundamentalmente en forma de V_2O_5) generados por la combustión de petróleos y otros combustibles conteniendo compuestos del mismo. La literatura más antigua relacionada con la toxicología del vanadio está adecuadamente resumida en el clásico texto de Faulkner-Hudson ³⁷ y actualizada en varias obras recientes (p. ej. ^{38, 39}).

La toxicidad depende marcadamente de la ruta de ingreso al organismo y es también dependiente de la naturaleza química y del estado de oxidación del vanadio. En términos generales, los compuestos de vanadio(V) son más tóxicos que los de valencias menores, debido probablemente a la más fácil absorción de los primeros ⁴⁰. El tracto respiratorio superior es el sistema usualmente más agredido en exposiciones ocupacionales y los compuestos de vanadio, especialmente el V_2O_5 , irritan fuertemente las vías respiratorias y los ojos. En cuadros agudos (el denominado "síndrome de lengua verde" por el color que habitualmente toma éste órgano) se producen rinitis, conjuntivitis y dificultades respiratorias, con cuadros similares al asma en casos severos ^{36,37}. En experiencias con animales también se han reportado desórdenes gastrintestinales, palpitaciones cardíacas, fatiga, problemas renales y desórdenes metabólicos y neurológicos ⁴⁰.

Los procedimientos químicos de detoxificación de vanadio se basan esencialmente en la utilización de agentes quelantes o sistemas quelantes/reductores ³⁶, una metodología de uso general utilizada extensivamente en la detoxificación de otras especies tóxicas ^{14,41}. Entre los diversos agentes de estas características que han sido ensayadas en el caso del vanadio deben citarse primeramente el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), usado habitualmente en forma de su sal cálcica-sódica, $CaNa_2EDTA$, así como otros quelantes similares (CDTA, TTHA, DTPA, NTA). Por otro lado también se ha investigado la utilidad de algunos quelantes sulfurados tales como el 2,3-dimercaptopropanol (BAL), la D-penicilamina, el glutatión reducido y la L-cisteína.

Otros quelantes sobre los que también existe ya abundante información son algunos ácidos fosfónicos (especialmente sales del ácido etilenediaminotetrafosfónico, EDTMP), la Desferrioxamina B, un conocido quelante para remover excesos de Fe (III) ⁴², el Tirón (la sal sódica del ácido 4,5-dihidroxi-1,3-bencendisulfónico) y, muy especialmente, el ácido ascórbico.

De los pocos estudios comparativos entre varios de los sistemas mencionados, merecen destacarse muy especialmente el de Jones y Basinger ⁴³ y el de Domingo *et al.* ⁴⁴. En el primero de los trabajos citados se realizaron experiencias con lauchas a las que se inyectaba intraperitonealmente soluciones de $VOSO_4 \cdot 2H_2O$ en dosis de 110 mg/Kg, correspondiente aproximadamente a una dosis letal (LD) de 90-95% o de Na_3VO_4 en dosis de 50 mg/Kg (correspondiente a LD-95) y 20 minu-

tos después se inyectaba el potencial antídoto. Los resultados obtenidos con algunos sistemas representativos se muestran en la Tabla 1. Como puede observarse existe un amplio número de quelantes sencillos, bien conocidos, capaces de detoxificar ambos estados de oxidación del vanadio. No obstante, sus posibles modos de acción no son seguramente iguales. Este aspecto ha sido discutido también en detalle en nuestro trabajo previo ³⁶.

Compuesto	Dosis ^{a)}	Supervivientes/Total	
		VOSO ₄	Na ₃ VO ₄
ácidoascórbico	5:1	7/10	10/10
ácido ascórbico	10:1	10/10	9/10
ácido ascórbico ^{b)}	1000 mg	10/10	9/10
Desferroxamina	400 mg/Kg	7/10	-
Desferroxamina	5:1	-	10/10
D-penicilamina	5:1	9/10	8/10
CaNa ₂ EDTA	5:1	10/10	9/10
Ca-EDTMP	400 mg/Kg	8/10	9/10
glutación	5:1	8/10	6/10
tartrato de sodio	5:1	0/5	0/5
Tirón	5:1	9/10	9/10
ácido p-aminosalicílico	5:1	0/5	0/5

Tabla 1. Relaciones de supervivencia con diferentes antídotos en intoxicaciones agudas de vanadio (adaptado de Jones y Basinger ⁴³). ^{a)} expresada como relación molar antídoto:compuesto de vanadio, salvo indicaciones diferentes. ^{b)} administrado oralmente 10 min después del compuesto de vanadio.

En un estudio similar, intoxicando lauchas con Na₃VO₄, Domingo *et al.* ⁴⁴ demuestran que solamente el ácido ascórbico, el Tirón y la Desferrioxamina B tienen una efectividad marcada, mientras que el EDTA y ligandos similares no muestran acción eficiente ante dosis altas de vanadato(V).

La conclusión final de estos y otros estudios, también resumidos en nuestro anterior trabajo ³⁶, es que el antídoto más eficiente y fácil de manejar es, sin lugar a dudas, el ácido ascórbico. Como es sabido, el mismo es capaz de reducir rápida y eficientemente vanadio(V) a VO²⁺ ^{45,46}. Por otro lado, como lo han demostrado algunos otros estudios recientes, también el catión VO²⁺ puede ser complejoado por el ácido o por alguno de sus productos de oxidación (ácido dehidroascórbico, ácido 2,3-dicetogulónico) ⁴⁷⁻⁴⁹.

Estos resultados sugieren que el ácido ascórbico no sólo transforma la especie más tóxica [vanadio(V)] en una menos tóxica (VO²⁺), sino que también es capaz de minimizar, por complejación, los efectos tóxicos de esta última.

Un aspecto interesante que queda por explorar en detalle es la aplicación consecutiva de un agente reductor eficaz (por ej. ácido ascórbico) seguida por la de un quelante energético como EDTA o EDTMP ^{36,50}.

Agradecimiento. El autor es miembro de la Carrera del Investigador del CONICET, institución a la que agradece el constante apoyo a su labor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kustin, K. & I.G. Macara (1982) *Comments Inorg. Chem.* **2**: 1-22
2. Chasteen, N.D. (1983) *Struct. Bonding* **53**: 105-38
3. Wever, R. & K. Kustin (1990) *Adv. Inorg. Chem.* **35**: 81-115
4. Rehder, D. (1991) *Angew. Chem. internat. edit. engl.* **30**: 148-67
5. Rehder, D. (1992) *Biometals* **5**: 3-12
6. Baran, E.J. (1994) *Anal. Acad. Nac. Cs. Ex. Fis. Nat.* **46**: 1-9
7. Chasteen, N.D. (Ed.) (1990) "*Vanadium in Biological Systems*", Kluwer Sci. Publishers, Dordrecht
8. Sigel, H. & A. Sigel (Eds.) (1995) "*Metal Ions in Biological Systems*", Vol. 31: *Vanadium and its role in life*, M. Dekker, New York
9. Nielsen, F.H. & E.O. Uthus (1990) citado por Chasteen ⁷, pp.51-62
10. Nielsen, F.H. (1995) citado por Sigel y Sigel ⁸, pp. 543-73
11. Nielsen, F.H. (1991) *FASEB J.* **5**: 2661-67
12. Erfkamp, J. & A. Müller (1990) *Chem. unserer Zeit* **24** : 267-79
13. Eady, R.R. & G.F. Leigh (1994) *J. Chem. Soc. Dalton Transact.* 2739-47
14. Baran, E.J. (1995) "*Química Bioinorgánica*", McGraw-Hill Interamericana de España S.A., Madrid
15. Schroeder, H.A. & J.J. Balassa (1962) *J. Nutr.* **92**: 245-50
16. Shechter, Y., Meyerovitch, J., Farfel, Z., Sack, J., Bruck, R., Bar-Meir, S., Amir, S., Degani, H. & S.J.D. Karlish (1990) citado por Chasteen ⁷, pp. 129-42
17. Djorjevic, C. (1995) citado por Sigel y Sigel ⁸, pp. 595-616
18. Neunhoffer, O. (1980) *Der Deutsche Apotheker* **32**: 61-3
19. Lehninger, A.L. (1984) *Principios de Bioquímica*, Ed. Omega, Barcelona, pp. 712-15
20. Orvig, C., K.H. Thompson, M. Battell & J.H. McNeill (1995) citado por Sigel y Sigel ⁸, pp. 575-94
21. Sakurai, H., K. Tsuchiya, M. Nakatsuka, J. Kawada, S. Ishikawa, H. Yoshida & M. Komatsu (1990) *J. Clin. Biochem. Nutrit.* **8**: 193-200
22. Mc Neill, J.H., V.G. Yuen, H.R. Hoveyda & C. Orvig (1992) *J. Med. Chem.* **35**: 1489-91
23. Yuen, V.G., Orvig, C. & J.H. McNeill. (1993) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **71**: 270-5
24. Caravan, P., L., Gelimini, N. Glover, F.G. Herring, H. Li, J.H. McNeill, S.J. Rettig, I.K. Setyawati, E. Shuter, Y. Sun, A.S. Tracey, V.G. Yuen & C. Orvig (1995) *J. Am. Chem. Soc.* **117**: 12759-70
25. Shaver, A., J.B. Ng, D.A. Hall, B. Soo Lum & B.I. Posner (1993) *Inorg. Chem.* **32**: 3109-13
26. Piro, O.E. & E.J. Baran (1996) *J. Chem. Cryst.* (enviado a publicación)
27. Watanabe, H., Nakai, M., Komazawa, K. & H. Sakurai (1994) *J. Med. Chem.* **37**: 876-77
28. Sakurai, H., Fujii, K., Watanabe, H. & H. Tamura (1995) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **214**: 1095-1101
29. Crans, D.C., Mahroof-Tahir, M. & A.D. Keramidis (1995) *Mol. Cell Biochem.* **153**: 17-24
30. Baran, E.J. (1986) *Acta Farm. Bonaerense* **5**: 175-82

31. Köpf-Maier, P. & H. Köpf (1987) *Chem. Rev.* **87**: 1137-52
32. Köpf-Maier, P. & H. Köpf (1994) en "*Metal Compounds in Cancer Therapy*" (S.P. Fricker, Ed.) pp. 109-146, Chapman & Hall, London
33. Baran, E.J. (1986) *Acta Farm. Bonaerense* **5**: 97-106
34. Sherman, S.E. & S.J. Lippard (1987) *Chem. Rev.* **87**: 1153-81
35. Djordjevic, C. & G.L. Wampler (1985) *J. Inorg. Biochem.* **25**: 51-5
36. Baran, E.J. (1997) en "*Advances in Environmental Science and Technology*", Vol. 29: *Vanadium in the Environment* (J.O. Nriagu, Ed.), J. Wiley, New York, en prensa
37. Faulkner-Hudson, T.G. (1964) "*Vanadium: Toxicology and Biological Significance*", Elsevier, Amsterdam
38. Merian, E. (Ed.) (1984) "*Metalle in der Umwelt*", Verlag Chemie, Weinheim
39. Seiler, H.G., H. Sigel & A. Sigel (Eds.) (1988) "*Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*", M. Dekker, New York
40. Nechay, B.R., L.B. Nanninga, P.S.E. Nechay, R.L. Post, J.J. Grantham, I.G. Macara, L.F. Kubena, T.D. Phillips & F.H. Nielsen (1986) *Fed. Proc.* **45**: 123-32
41. Taylor, D.M. & D.R. Williams (1995) "*Trace Element Medicine and Chelation Therapy*", Roy. Soc. Chemistry, Cambridge
42. Baran, E.J. (1988) *Acta Farm. Bonaerense* **7**: 33-9
43. Jones, M.M. & M.A. Basinger (1983) *J. Toxicol. Environ. Health* **12**: 749-56
44. Domingo, J.L., J.L. Llobet & J. Corbella (1985) *Toxicol. Lett.* **26**: 95-9
45. Kustin, K. & D.L. Toppen (1973) *Inorg. Chem.* **12**: 1404-7
46. Ding, M., P.M. Gannett, Y. Rojanasakul, K. Liu & X. Shi (1994) *J. Inorg. Biochem.* **55**: 101-12
47. Kriss, E.E., K.B. Yatsimirskii, G.T. Kurbatova & A.S. Grigor'eva (1975) *Russ. J. Inorg. Chem.* **20**: 55-9
48. Baran, E.J., E.G. Ferrer & P.A.M. Williams (1995) *J. Inorg. Biochem.* **59**: 600
49. Ferrer, E.G., P.A.M. Williams & E.J. Baran (1996) *Biol. Trace Elem. Res.* (en prensa)
50. Hansen, T.V., J. Aaseth & J. Alexander (1982) *Arch. Toxicol.* **50**: 195-202