

VANADIO: CONTAMINACIÓN, METABOLISMO Y GENOTOXICIDAD

Juan José RODRÍGUEZ-MERCADO y Mario Agustín ALTAMIRANO-LOZANO

Unidad de Investigación en Genética y Toxicología Ambiental (UNIGEN), Bioterio Campo-II, Facultad de Estudios Superiores-Zaragoza, UNAM. A.P. 9-020, D.F. 15000 México. Tel.: +52-5623-0706 . Correos electrónicos: juserom@correo.unam.mx, maal@servidor.unam.mx

(Recibido octubre 2006, aceptado diciembre 2006)

Palabras clave: toxicidad de los metales, efectos mutagénicos, efectos genotóxicos, toxicidad celular, vanadio

RESUMEN

El vanadio (V) es un metal ampliamente distribuido tanto en la naturaleza como en los sistemas biológicos y es uno de los elementos traza presente en los combustibles de tipo fósil. Por esta razón, la combustión de estos materiales es la fuente más importante de vanadio en el ambiente. En la tabla periódica es el primer elemento de la serie de transición y puede formar compuestos generalmente con valencias III, IV y V. El vanadio, como vanadato, se encuentran principalmente en los fluidos corporales extracelulares, mientras que en el ambiente intracelular el estado de oxidación IV es el más común. Los trabajos sobre el papel biológico del vanadio han ganado mucha importancia en los últimos años debidos a su bien conocido potencial tóxico, mutagénico y genotóxico en una amplia variedad de sistemas biológicos, además de que recientemente el pentóxido de vanadio ha sido clasificado por la IARC (2006) como un posible carcinógeno para los humanos. La información sobre el efecto clastogénico de los compuestos de vanadio es muy poca y controversial, mientras que los datos sobre su potencial mutagénico y genotóxico en sistemas bacterianos, en levaduras y en plantas son poco concluyentes. Por otro lado, los resultados obtenidos con células de mamífero, tanto *in vitro* como *in vivo* indican que los compuestos de vanadio tienen efectos mutagénicos y genotóxicos, aunque la acción más evidente de estos compuestos es la alteración de la función de los microtúbulos y consistentes efectos citotóxico y citostáticos. Por tales razones algunos autores, incluyéndonos, hemos considerado al vanadio como un mutágeno débil.

Keywords: metals toxicity, mutagenic effects, genotoxic effects, cell toxicity, vanadium

ABSTRACT

Vanadium is a transition metal widely distributed in the environment and in biological systems, and it is a major trace element in fossil fuels. Consequently, combustion of these materials is a significant source of vanadium in the environment. In the periodical table, vanadium belongs to the first transition series and can form compounds mainly in valences III, IV and V. The V state of vanadium, as vanadate, predominates in extracellular body fluids whereas the IV form is the most common intracellular form. Research on biological influence of vanadium has gained major importance because it is well known that it exerts potent toxic, mutagenic, and genotoxic effects on a wide variety of biological systems, including that recently compounds as the vanadium

pentoxide, has been classified by the IARC (2006) as a possible carcinogenic agent for humans. Information about the clastogenic effects of vanadium compounds is limited and controversial, and data about its mutagenic and genotoxic potential in bacterial, yeast and plants are inconclusive. On the other hand, results obtained in mammalian cells, both in vivo and in vitro, indicate that vanadium compounds produce mutagenic and genotoxic responses, however, the most evident action exhibited by this metal compounds is their ability to disrupt microtubule function, and consistent cytotoxic and cytostatic effects. By these reasons some authors, including us, classify vanadium as a weak mutagen.

INTRODUCCIÓN

Los metales se encuentran ampliamente distribuidos en el ambiente. Muchos, como el calcio (Ca), cobalto (Co), cobre (Cu), hierro (Fe), magnesio (Mg), manganeso (Mn), níquel (Ni) y zinc (Zn), son micronutrientes y constituyen parte esencial en los sistemas biológicos. En la célula catalizan reacciones, son mediadores en el metabolismo y en el transporte de oxígeno, estabilizan macromoléculas y están involucrados en la traducción de señales (Lewin 2000, Nelson y Cox 2004). Sin embargo, en concentraciones altas algunos de ellos tienen propiedades genotóxicas y carcinógenas (Léonard 1988, Hartwig 1995).

Los iones de metaloides como el arsénico (As) y de metales como el berilio (Be), cadmio (Cd), cromo (Cr) y Ni, en bacterias muestran una actividad mutagénica baja, pero en células de mamífero en cultivo producen diferentes tipos de daño celular incluyendo el genoma (ácido desoxiribonucleico, ADN) e inducen sobreexpresión de genes y transformación celular en modelos animales y en el humano, por lo que son considerados como agentes potencialmente carcinógenos (Bal y Kasprzak 2002, Hartwig *et al.* 2002, Andrew *et al.* 2003). Otros metales como el Co, el Fe, el mercurio (Hg), el plomo (Pb) y el vanadio (V) tienen diversos efectos y son elementos que pueden incrementar la lista de compuestos carcinógenos con propiedades mutágenas y genotóxicas (Hartwig 1995, Bal y Kasprzak 2002, IARC 2006).

VANADIO

En la corteza terrestre, el vanadio ocupa el lugar 22 entre los elementos más abundantes con una presencia de 0.014 a 0.02 %. Participa en la síntesis de clorofila en organismos fotosintéticos y es un micronutriente para varias especies marinas y terrestres. Su requerimiento para los humanos no ha sido confirmado, pero debido a sus múltiples mecanismos de acción se ha estimado que, en el caso de

ser necesario, la ingesta aproximada sería de 15 µg por día (Lagerkvist *et al.* 1986, EFSA 2004).

En los últimos 10 años distintos complejos orgánicos y compuestos inorgánicos de vanadio han adquirido importancia especial en farmacología. Son empleados en la terapia contra la diabetes y la obesidad. En atletas, en el mejoramiento del rendimiento físico y en biología de la reproducción como anticonceptivo vaginal. Además, por sus propiedades moduladoras de la expresión de diversos genes, es usado en modelos experimentales como agente anticarcinogénico (Evangelou 2002, Mukherjee *et al.* 2004, Thompson y Orvig 2004, D' Cruz y Uckun 2005, Scior *et al.* 2005).

Propiedades y usos

El vanadio es un metal de color grisáceo con densidad de 6.11 g/cm³. En la tabla periódica se ubica como el primer elemento de transición del grupo VB, tiene como número atómico 23, configuración electrónica [Ar] 4s² 3d³, peso atómico 50.95, punto de fusión 1950 °C y punto de ebullición 3600 °C. Existe en diferentes estados de oxidación que van de -1 a +5, y generalmente pasa de un estado a otro por la transferencia de un electrón a través de procesos de óxido-reducción. Sin embargo, sólo los tres estados más altos, V^{III}, V^{IV} y V^V, respectivamente, tienen funciones biológicas reconocidas (IPCS 1988, Rehder 1991, Hirao 2000, EFSA 2004).

De manera similar al molibdeno (Mo), el vanadio tiene una posición excepcional dentro de los biometales, ya que participa en los procesos biológicos en forma de anión o catión. En condiciones fisiológicas V^V predomina como anión vanadato (H₂VO₄⁻) y V^{IV} como catión vanadilo (VO²⁺); aunque, pueden presentarse otras especies de cationes (VO³⁺, VO₂⁺) y aniones (HVO₄²⁻, V₄O₁₂⁴⁻ y V₁₀O₂₈⁶⁻) de V^V y de aniones ([VO₄(OH)₃]⁻) para V^{IV}. A pH cercano a 7 V^{III} se encuentra exclusivamente en forma de catión V³⁺ y en el ambiente celular en forma de complejos. En condiciones ácidas de pH 3.5, el ion vanadilo es

muy estable, en soluciones básicas predomina el ion ortovanadato (VO_4^{3-}) que es muy similar en su geometría al fosfato (PO_4^{3-}) (Baran 2000, Rehder 2003, Crans *et al.* 2004). La química de coordinación del vanadio es extensa y muy interesante, comúnmente presenta geometría octaédrica, de pirámide o bipirámide cuadrada, donde, un oxígeno siempre forma un doble enlace con V^{V} ó V^{IV} , originando compuestos oxovanadatos u oxovanadilos (Crans *et al.* 2004).

Se conocen gran cantidad de compuestos inorgánicos de vanadio, en el **cuadro I** se muestran algunas de las propiedades físicas y químicas de los compuestos más comerciales usados en la industria y que son de interés toxicológico.

El pentóxido de vanadio (V_2O_5), es el compuesto más comercial, es una sal de color amarillo-rojizo, con punto de fusión de 1750 °C y punto de ebullición de 690 °C, es un agente químico peligroso, su límite de exposición ocupacional a polvos y humos es de 0.05 mg/m³. El trióxido de vanadio (V_2O_3) se funde a 1970 °C, es una sal de color negro que al contacto con el aire se cristaliza de manera gradual en índigo-azulado formando tetróxido de vanadio (V_2O_4) y se descompone

al calentarla produciendo humos muy tóxicos. El V_2O_4 es un polvo azul-negro que se usa para catalizar varias reacciones a temperaturas elevadas, es muy irritante y se funde a 1976 °C (Baroch 1983, Lagerkvist *et al.* 1986, Carson *et al.* 1987, Alessio *et al.* 1988, IPCS 1988, 2001, Budavari *et al.* 1996).

Otros compuestos de interés comercial e industrial son el metavanadato de amonio (NH_4VO_3), metavanadato de sodio (NaVO_3), ortovanadato de sodio (Na_3VO_4), sulfato de vanadilo (VOSO_4), oxidicloruro de vanadio (VOCl_2) y tricloruro de vanadio (VCl_3), los cuales se disuelven en agua o en medio ácido. En medio básico los compuestos en estado de oxidación IV pueden formar V^{V} , en tanto que en solución el metal de las sales de VIII es atacado lentamente por el agua para formar V^{IV} . (Baroch 1983, Lagerkvist *et al.* 1986, Carson *et al.* 1987, Alessio *et al.* 1988, IPCS 1988, 2001, Budavari *et al.* 1996).

Para los procesos industriales el vanadio se obtiene de los minerales cuprodescloicita, descloicita, patronita, roscolelita, vanadinita, carnotita, corvuosita y fernandinita, entre otros menos abundantes que

CUADRO I. PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE COMPUESTOS DE VANADIO DE INTERÉS TOXICOLÓGICO

Nombre (fórmula química)	Peso molecular	Estado de oxidación	Densidad (g/cm ³)	Solubilidad
Pentóxido de vanadio (V_2O_5)	181.88	V	3.357	Ligeramente soluble en agua, 8 g/L a 20 °C. Soluble en anhídrido acético, acetato de etilo y acetona
Metavanadato de amonio (NH_4VO_3)	116.98	V	2.326	Soluble en agua, 5.2 g/L a 15 °C, 69.5 g/L a 96 °C. Insoluble en alcohol, éter ó NH_4Cl
Metavanadato de sodio (NaVO_3)	121.93	V	Sin datos	Soluble en agua, 211 g/L a 25 °C, 388 g/L a 75 °C
Ortovanadato de sodio (Na_3VO_4)	183.91	V	Sin datos	Soluble en agua
Oxitricloruro de vanadio (VOCl_3)	173.30	V	1.829	Se descompone en solución. Soluble en alcohol, éter y ácido acético
Tetróxido de vanadio (V_2O_4)	165.88	IV	4.339	Soluble en ácidos o bases. De insoluble a poco soluble en agua *
Sulfato de vanadilo (VOSO_4)	163.00	IV	Sin datos	Muy soluble en agua fría (20-25 °C)
Tetracloruro de vanadio (VCl_4)	192.75	IV	Sin datos	Se descompone en solución
Oxidicloruro de vanadio (VOCl_2)	137.85	IV	2.88	Se descompone en agua fría. Soluble en ácido nítrico diluido
Trióxido de vanadio (V_2O_3)	149.88	III	4.87	Ligeramente soluble en agua fría. Soluble en agua caliente, ácido nítrico, ácido hidrofúorhídrico y bases
Tricloruro de vanadio (VCl_3)	157.30	III	Sin datos	Soluble en alcohol absoluto y éter. Se descompone en agua (de 3 a 18 °C).

Más información de propiedades físicas y químicas de vanadio en: Baroch 1983, Lagerkvist *et al.* 1986, Carson *et al.* 1987, Alessio *et al.* 1988, IPCS 1988, 2001, Budavari *et al.* 1996

* Rodríguez-Mercado *et al.* 2003

generalmente contienen sales y óxidos de este metal en forma de V^V , V^{IV} y V^{III} (Baroch 1983). En 1990 se estimó que la producción mundial fue de 30,700 toneladas con cerca de 22 millones de toneladas métricas de reserva, donde, Sudáfrica, la Ex-uni6n de Republicas Socialistas Sovi6ticas, China, Estados Unidos de Am6rica y Jap6n son los mayores consumidores (IPCS 2001). El vanadio tambi6n se encuentra en grandes cantidades en forma de complejos met6licos y organomet6licos en todos los petr6leos crudos y materiales de origen f6sil (Baroch 1983, IPCS 1988, 2001).

En el gas natural se encuentra poco vanadio. La concentraci6n en los petr6leos del mundo es muy variable y depende del lugar de origen. Los petr6leos de Am6rica son los que contienen m6s vanadio, en crudos provenientes de Venezuela las concentraciones van de 282 a 1,180 $\mu\text{g/g}$, en la variedad atabasca de Canad6 y la maya de M6xico el contenido es de 640 y 243 $\mu\text{g/g}$, respectivamente. En cenizas, residuos s6lidos u holl6n se pueden encontrar de 600 a 700 $\mu\text{g/g}$ (IPCS 1988, Crans *et al.* 1998).

El vanadio es usado en la industria metal6rgica en manufactura de aleaciones de alta resistencia y baja corrosi6n; forma amalgamas principalmente con aluminio (Al), titanio (Ti), boro (B), Cr, Ni, Mn y tungsteno (W). Se utiliza en la preparaci6n de vidrio, de pinturas de aplicaci6n com6n, en colorantes para fotografia y cinematografia. En la industria agr6cola se emplea en la elaboraci6n de fungicidas e insecticidas y como micronutriente en fertilizantes, adem6s en la producci6n de 6cido sulf6rico y caucho sint6tico. Se utiliza en materiales de superconductividad y es importante en la industria de la energa at6mica, en la construcci6n de maquinaria a6rea y tecnologa espacial (Stokinger 1981, Baroch 1983, Lagerkvist *et al.* 1986, Carson *et al.* 1987, Alessio *et al.* 1988, IPCS 1988, 2001).

Contaminaci6n por vanadio

En la naturaleza, el vanadio no se encuentra en forma pura, por sus propiedades intrinsecas es propenso a reaccionar con otros elementos. Sin embargo, su liberaci6n en la atm6sfera es principalmente ocasionada por la actividad humana, por lo que es considerado un contaminante ambiental.

Se ha estimado que de las 64 mil toneladas de vanadio descargadas anualmente, alrededor del 91% son producto de la actividad industrial, de la combusti6n de petr6leo, de carb6n y de aceites pesados y el resto son derivadas de la erosi6n del suelo, emisiones volc6nicas, incendios forestales y otros procesos biog6nicos (IPCS 2001).

Los niveles en el ambiente dependen de las condiciones clim6ticas, la posici6n geogr6fica y las condiciones de urbanizaci6n, entre otros factores. En grandes urbes se han detectado concentraciones en el aire que van de 0.15 a 1.4 $\mu\text{g/m}^3$ y en 6reas rurales cantidades menores a 0.024 $\mu\text{g/m}^3$ (Lagerkvist *et al.* 1986, IPCS 1988). Para la Ciudad de M6xico se han reportado valores que alcanzan 0.114 $\mu\text{g/m}^3$ en aeroparticulas de 10 μm y 0.093 $\mu\text{g/m}^3$ en las de 2.5 μm (Guti6rrez-Castillo *et al.* 2006), datos que coinciden con las cantidades encontradas en otras localidades con intensa actividad industrial de Europa y Estados Unidos de Am6rica.

En el agua para beber se describen valores por debajo de 10 $\mu\text{g/L}$, con un promedio de 4.3 $\mu\text{g/L}$. Cantidades altas, que van de 49.2 a 70 $\mu\text{g/L}$, se han encontrado en r6os cercanos a minas y mantos acuíferos ubicados cerca de zonas industriales (Lagerkvist *et al.* 1986, IPCS 1988). Las concentraciones en agua de mar est6n en un rango de 1 a 3 $\mu\text{g/L}$, con valores m6ximos de 7 $\mu\text{g/L}$ y de hasta 200 $\mu\text{g/kg}$ de peso seco en sedimentos costeros (Miramand y Fowler 1998).

El desgaste de las rocas oce6nicas y de los minerales terrestres libera vanadio en el agua y en el aire. Se considera que la concentraci6n promedio de este metal en el suelo es alrededor de 100 $\mu\text{g/g}$ de peso seco, pero en suelos cercanos a plantas metal6rgicas los valores superan los 400 $\mu\text{g/g}$ (Lagerkvist *et al.* 1986, IPCS 1988, 2001).

Vanadio en los alimentos

En una revisi6n reciente, se examin6 la cantidad de vanadio en los alimentos que se ingieren en la dieta cotidiana y el riesgo toxicol6gico que esto representa (EFSA 2004). En los alimentos se encuentra en los estados de oxidaci6n III y IV. Las concentraciones en peso fresco de grasas, aceites, frutas y vegetales van de 1 a 10 $\mu\text{g/kg}$; en granos, alimentos de mar y carnes de 5 a 40 $\mu\text{g/kg}$; en eneldo o pimienta negra las cantidades detectadas se encuentran en 431 y 987 $\mu\text{g/kg}$, respectivamente y en tabaco para fumar de 1 a 8 $\mu\text{g/g}$. Se ha estimado, que la ingesta de vanadio en la dieta en promedio es de 13 a 15 $\mu\text{g/d}ia$ y algunos autores mencionan que alcanza valores de 60 $\mu\text{g/d}ia$ (French y Jones 1993, EFSA 2004).

Biocin6tica y metabolismo

Para la poblaci6n general, los alimentos representan la mayor fuente de exposici6n a vanadio, seguida de la v6a a6rea. La entrada de vanadio al organismo de los mam6feros ocurre a trav6s de la piel, por el tracto gastrointestinal y por el sistema

respiratorio. La absorción por la piel es mínima, varios reportes coinciden en que el 10 % del vanadio ingerido ó el 25 % inhalado respectivamente, es absorbido y transportado a varios tejidos del cuerpo por el torrente sanguíneo (**Fig. 1**) (Elinder *et al.* 1988, Mukherjee *et al.* 2004).

Una vez que ha sido absorbido, puede encontrarse en estados de oxidación III, IV y V. El V^V es reducido a V^{IV} por el glutatión de los eritrocitos o por el ácido ascórbico, las catecolaminas y otras sustancias reductoras del plasma (Rehder 2003). No se conoce bien la biocinética del V^{III}, pero debido a la presencia de oxígeno en la sangre es posible que pueda ser oxi-

dato a V^{IV} ó V^V y parte permanece como V^{III} unido a diferentes ligandos.

El vanadio es transportado por la albúmina y preferentemente por la transferrina. Las condiciones de pH neutro propician el dominio de V^V en plasma. Se tiene bien establecido que el V^V entra a la célula por mecanismos de transporte aniónico, principalmente por los canales de fosfato. En el interior de la célula el V^V puede ser nuevamente reducido a V^{IV} por el glutatión y otros sustratos donde permanece unido (Cantley *et al.* 1978, Yang *et al.* 2003, 2004).

Algunos estudios de farmacocinética en eritrocitos demuestran que la entrada de vanadio al interior

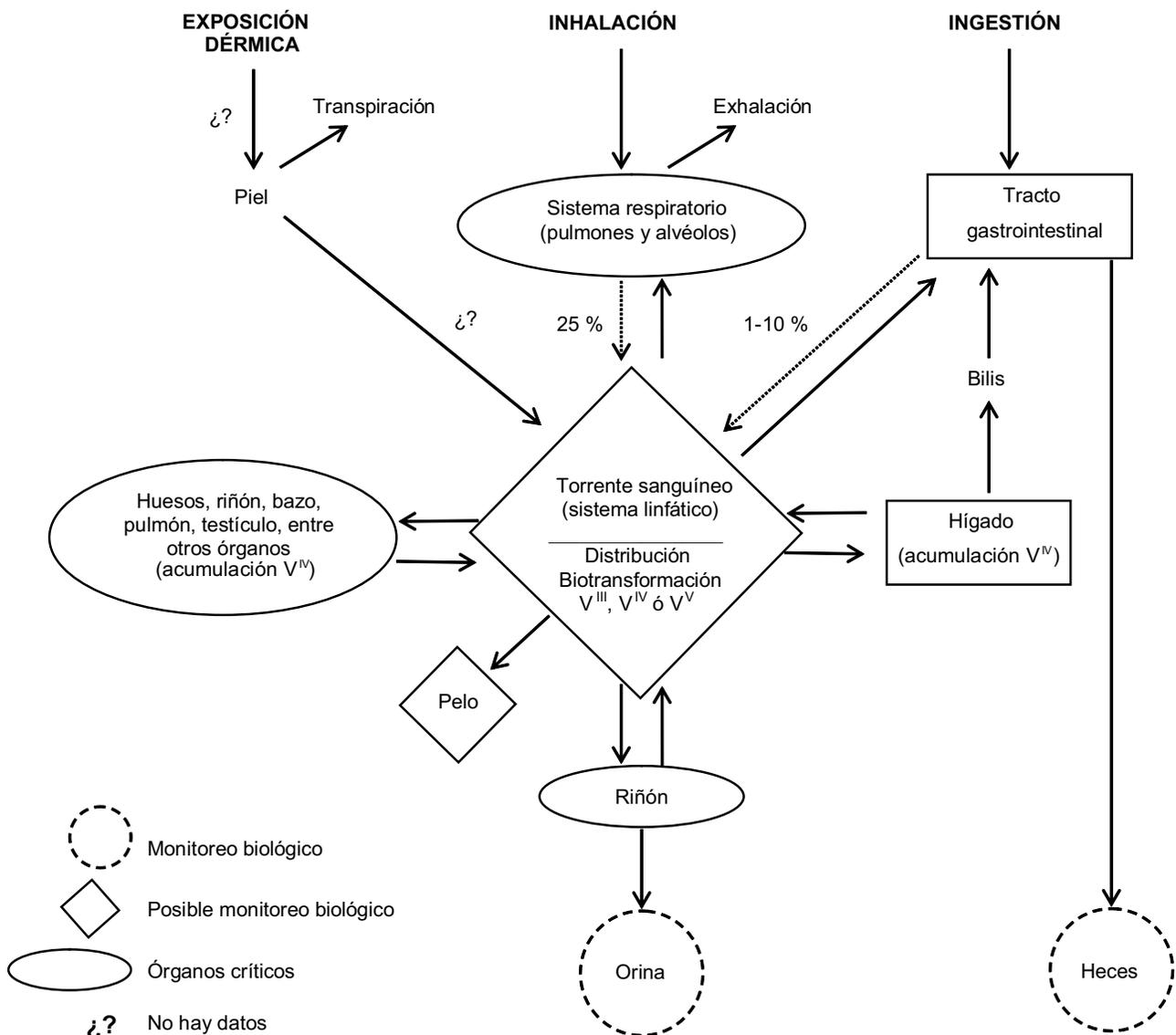


Fig. 1. Toxicocinética del vanadio (modificado de Elinder *et al.* 1988)

de la célula se da en dos etapas, cada una regida por un mecanismo en particular. En la etapa inicial, V^{IV} cruza la membrana celular a través del sistema de intercambio aniónico, en tanto que en la segunda etapa el cruce es mucho más lento e involucra el producto reducido, V^{IV} y un mecanismo de paso semejante al de los cationes divalentes (Heinz *et al.* 1982). De hecho, se ha descrito que el vanadio ingerido es transformado por el estómago a su forma catiónica (VO^{2+}) antes de empezar a ser absorbido en el duodeno, además de que la absorción del VO^{2+} es cinco veces menor en comparación con la presencia de la forma aniónica (VO_4^{3-}) (Evangelou 2002, Mukherjee *et al.* 2004).

En animales de experimentación, la entrada del metal está en función de la ruta de administración, el tipo de tratamiento y las propiedades del compuesto (Domingo 1996). Independientemente de la forma en que se aplique, el vanadio se acumula exclusivamente como V^{IV} (VO^{2+}). Los órganos que lo acumulan son hígado, riñón, hueso y bazo, mientras que en pulmones y testículos se concentra en menor cantidad; también se ha detectado en corazón, tiroides, cerebro, músculo esquelético, médula ósea y tejido graso. Los órganos que no remueven con facilidad el metal son hueso, músculos y pulmón, donde permanece por tiempo prolongado (Sharma *et al.* 1987, Alessio *et al.* 1988, Elinder *et al.* 1988, French y Jones, 1993).

Intracelularmente, el vanadio tiene afinidad por el material genético. El V^{IV} ó V^{V} administrado a ratas vía intratraqueal o intraperitoneal, se distribuye en el núcleo, las mitocondrias, los microsomas y en el citoplasma en células de hígado (Sakurai 1994).

Diversas pruebas bioquímicas demuestran que el vanadio en estados de oxidación IV y V, interactúa en concentraciones de micromoles (μM) con muchas moléculas orgánicas, incluyendo proteínas, péptidos, aminoácidos, nucleótidos y azúcares (Crans *et al.* 1989, Baran 2000). En la célula, el vanadio tiene preferencia por los grupos fosfato, carboxilo y amino de las biomoléculas; se calcula que el 61 % del total de V^{IV} se une a los fosfatos, el 29 % a las proteínas, el 1 % queda libre y el resto a radicales sulfhidrilo y vitaminas, entre otras moléculas (Nechay *et al.* 1986).

En trabajadores expuestos a óxidos de vanadio y en modelos animales, el vanadio absorbido es rápidamente desechado por los riñones o a través de la bilis y excretado en la orina o en las heces. La cinética de eliminación por la orina sigue un comportamiento bifásico, en las 20 primeras horas se excreta la mayor cantidad y de 40 a 50 días la otra parte (Elinder *et al.* 1988).

Un dato importante es que el vanadio en modelos animales puede cruzar las barreras hematotesticular y placentaria e inducir alteraciones en las diferentes células del testículo y en el desarrollo embrionario y fetal (Domingo 1996, Aragón *et al.* 2005).

Exposición y toxicidad

La toxicidad del vanadio en trabajadores laboralmente expuestos está bien documentada (IPCS 1988, 2001, Woodin *et al.* 2000, WHO 2001). Los óxidos de vanadio presentes en las partículas de menos de 10 μm de diámetro de las cenizas y polvos, producto de la quema de combustible fósil, están asociados con efectos adversos a la salud. La exposición crónica por inhalación en ambientes laborales induce cambios en los órganos respiratorios y la aparición de bronquitis, rinitis, laringitis y faringitis, en algunos casos produce cambios en el ritmo cardiaco y la aparición de un color verdoso en la lengua de trabajadores fumadores. También se han reportado alteraciones bioquímicas en sangre como la disminución de grupos sulfhidrilo y cambios en la concentración de la albúmina y del colesterol.

La exposición aguda (de 0.2 a 1 mg/m^3) a polvos de vanadio en personas voluntarias, indujo síntomas como tos, irritación en nariz y mucosa oral, mientras que una fuerte exposición aguda causó irritación sensorial, fiebre, conjuntivitis, aumento del movimiento intestinal, dermatitis, vómito, diarrea, problemas respiratorios, temblores y daño renal. En estudios de los efectos de diversos metales dispersos en el aire urbano sobre la población, se encontraron ligeras correlaciones entre los niveles de vanadio y la mortalidad producida por ciertos cánceres, neumonía y bronconeumonía. De la misma manera, se notó correlación entre los niveles de vanadio en partículas aéreas y la incidencia de enfermedades cardiovasculares (IPCS 1988, 2001)

En un estudio realizado por Fortoul *et al.* (2002), se detectó que la cantidad de vanadio aumentó en pulmón en autopsias practicadas a residentes de la Ciudad de México que vivieron en la década de los 90 ($1.36 \pm 0.08 \mu g/g$ en peso seco de pulmón) en comparación con los que vivieron en la década de los 60 ($1.04 \pm 0.05 \mu g/g$ en peso seco de pulmón). Las concentraciones halladas no correlacionaron con el género, la edad, los hábitos al cigarro, su ocupación o la causa de muerte. Por otro lado, Lin *et al.* (2004) detectaron $0.42 \pm 0.24 ng/mL$ de vanadio en muestras de sangre de estudiantes de la ciudad de Taiwan, cuando en la literatura se reportan valores de 0.10 ± 0.07 en residentes cercanos a zonas industriales y de 0.032 a $0.095 ng/mL$ para la población general. Lo

anterior indica que los taiwanenses están expuestos ambientalmente a elevadas cantidades de vanadio y el aire representa tanto para estos habitantes como para los de la Ciudad de México un riesgo para la salud.

Otra manera de exposición a vanadio para el ser humano la constituyen las amalgamas, usadas en ortodoncia, ortopedia, en válvulas cardiovasculares y en distintos materiales biomédicos (Daley *et al.* 2004, Gioka *et al.* 2004, Narayan 2005). Por ejemplo, el metal soluble de la aleación Ti-6Al-4V, es liberado y redistribuido por el torrente sanguíneo. Algunos efectos que se han encontrado en estos pacientes se muestran como una respuesta inflamatoria local, toxicidad celular y daño cromosómico.

Genotoxicidad en células de procariotos

El panorama de los efectos genotóxico y mutagénico causados por el vanadio y sus compuestos en bacterias es ambiguo (**Cuadro II**). En cepas de *Bacillus subtilis* (Rec⁺ y Rec⁻), *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* los compuestos de V^{IV} y V^V (VOCl₂ y NH₄VO₃, V₂O₅), en concentraciones de 0.3 a 0.5 M, muestran en algunos casos una ligera actividad mutagénica y en otros no hay efecto (Kanematsu y Kada 1978, Kanematsu *et al.* 1980, Kada *et al.* 1980, IPCS 1988).

Genotoxicidad en levaduras, plantas e insectos

En el **cuadro II** se resumen los efectos genotóxicos y mutagénicos del vanadio y sus compuestos, en levaduras, plantas e insectos.

En la cepa diploide D7 de *Saccharomyces cerevisiae*, el NH₄VO₃ (V^V) en concentraciones de 7.5 y 110 mM induce conversión de genes mitóticos y mutaciones puntuales reversas; mientras que en cepas en fase estacionaria, el VOSO₄ (V^{IV}) en concentraciones entre 160 y 420 mM no muestra efecto, con o sin la adición de la fracción hepática S9, pero cuando se encuentran en crecimiento exponencial aumentan las células con mutaciones e induce citotoxicidad. Por otro lado, en la cepa D61M ambos estados de oxidación incrementan la frecuencia de células aneuploides (Bronzetti *et al.* 1990, Galli *et al.* 1991).

En polen maduro de *Petunia hybrida* W166K, el bicloruro de vanadio (VCl₂) provoca infidelidad en la síntesis de ADN (Jackson y Linskens, 1982). En células de *Allium cepa*, el V₂O₅ en dosis altas produce picnosis, pérdida de material cromatídico y en dosis bajas actúa como veneno del huso mitótico y el ortovanadato (Na₃VO₄) en concentraciones de 0.01 a 10 mM promueve la formación de células binucleadas y en dosis mayores a 10 mM ocasiona citotoxicidad (Singh 1979, Navas *et al.* 1986).

En insectos, la prueba de mutación y recombinación somática (SMART), evaluada en las alas de *Drosophila melanogaster*, dio positiva al tratar larvas heterocigóticas ⁺flr³/mwh⁺ con sales de vanadio III, IV ó V. Además el V^{IV} como tetróxido de vanadio en concentraciones de 6.5 a 8.5 ppm indujo recombinación mitótica (Abundis 1994, 1996) y en forma de sulfato de vanadilo efectos adversos sobre la reproducción, al mismo tiempo evidenció diferencias en la respuesta mutagénica entre hembras y machos (Barrera y Villalobos 1998).

Genotoxicidad en células de mamíferos expuestas in vitro

En el **cuadro III** se presenta un resumen de los resultados de las investigaciones sobre la genotoxicidad inducida *in vitro* por el vanadio.

Uno de los primeros estudios de la exposición de células en cultivo a vanadio fue el efectuado por Paton y Allison (1972) y Sun (1987), que trataron los leucocitos humanos con vanadato u ortovanadato de sodio (sin especificar sus concentraciones) y no encontraron diferencias en la inducción de aberraciones cromosómicas (AC) estructurales, mientras que en linfocitos cultivados con 0.047, 0.47 y 4.7 moles de pentóxido de vanadio (en la referencia no se especifica más acerca del tratamiento) tampoco hubo modificación en las frecuencias de los intercambios de cromátidas hermanas (ICH).

Roldán y Altamirano (1990), ratificaron que el pentóxido de vanadio en concentraciones de 2, 4 y 6 µg/ml en el mismo sistema de linfocitos humanos, no indujo AC estructurales ó ICH, sin embargo, encontraron que este compuesto incrementó las células poliploides y las asociaciones de satélites (AS) entre cromosomas acrocéntricos, además, causó disminución del índice mitótico (IM) y retraso la duración del ciclo celular.

Algunos compuestos halogenados como el tetrafluoruro (VF₄, V^{IV}) ó el tricloruro de vanadio (VCl₃, V^{III}) en cultivo de linfocitos humanos tratados con 2, 4, 8 y 16 µg/ml, reducen el IM con dependencia de la dosis y sólo el V^{IV} tiende a incrementar la frecuencia de ICH y a extender el tiempo de división celular en más de una concentración (Rodríguez-Mercado 1996).

Migliore *et al.* (1993, 1995, 1999), encontraron que el V^V (NH₄VO₃, NaVO₃ ó Na₃VO₄) y V^{IV} (VOSO₄) aplicado a linfocitos humanos en concentraciones de 2.5, 5, 10, 20, 40 y 80 µM, fue capaz de inducir hipoploidías, asociaciones de satélites (AS) y micronúcleos (MN) con la prueba de centrómero y la sonda para el cromosoma X y β-satélite específica para

CUADRO II. EFECTOS GENOTÓXICOS Y MUTAGÉNICOS DEL VANADIO EN BACTERIAS, LEVADURAS, PLANTAS E INSECTOS

Sistema de prueba	V ^v	Compuesto de vanadio V ^{iv}	V ⁱⁱ	Tratamiento	Efecto	Referencia
Bacterias:						
<i>Bacillus subtilis</i>						
H17 (Rec ⁺ , arg ⁻ , tri ⁻)	V ₂ O ₅	VOCl ₂		0.5 y 0.4 M	Mutagénico	Kanematsu <i>et al.</i> 1980
M45 (Rec ⁻ , arg ⁻ , tri ⁻)	NH ₄ VO ₃			0.3 M	+	
<i>Salmonella typhimurium</i>						
TA100, TA98, TA90, TA89	V ₂ O ₅ ²⁷	VOCl ₂		0.3, 0.4 y 0.5 M	-	Kanematsu y Kada 1978, Kada <i>et al.</i> 1980, IPCS 1988
TA1537	NH ₄ VO ₃					
TA1535	V ₂ O ₅				-	
TA1535	NH ₄ VO ₃				+	
<i>Escherichia coli</i>						
WP2 ó WP2her	V ₂ O ₅ ²⁷			0.3, 0.4 y 0.5 M	-	Kada <i>et al.</i> 1980, IPCS 1988
WP2, WP2uvrA ó Cm981	NH ₄ VO ₃				+	
ND160 ó MR102	V ₂ O ₅				-	
	V ₂ O ₅					
Levaduras:						
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>						
D7 (2n)	NH ₄ VO ₃			7.5 y 110 mM	Mutagénico	Aneuploidógeno Bronzetti <i>et al.</i> 1990, Galli <i>et al.</i> 1991
D7 (2n), fase estacionaria		VOSO ₄		420 mM a 1 M	-	
D7 (2n), fase logarítmica		VOSO ₄		160-420 mM	+	
D61M (2n)				4 y 5 mM		
D61M (2n)	NH ₄ VO ₃			7.5 y 10 mM	+	
Plantas:						
<i>Allium cepa</i>						
	Na ₃ VO ₄			0.01-10 mM	Inhibe la citocinesis	Navas <i>et al.</i> 1986
	V ₂ O ₅			No descrito	Produce pycnosis, pérdida de cromatina y alteraciones en el huso	Singh 1979
<i>Petunia hybrida W166K</i>			VCl ₂	2 mM	Infidelidad en la síntesis de ADN	Jackson y Linskens 1982
Insectos:						
<i>Drosophila melanogaster</i>						
+flr ³ /mwh+	V ₂ O ₅	V ₂ O ₄	VCl ₃	2-125, 2-32 y 2-250 ppm ^a	Prueba de SMART	Abundis 1994, 1996
+flr ³ /mwh+	V ₂ O ₅			respectivamente	+	
+flr ³ /mwh+	V ₂ O ₅			125-500 ppm ^b	+	
TM3, Ser/mwh+	V ₂ O ₅		VCl ₃	4-32 ppm ^c	+	
				6.5 ó 8.5 ppm ^c	+	
				2.5, 2 ó 1 mM ^a	+	Barrera y Villalobos 1998

^a exposición aguda, ^b exposición subcrónica, ^c exposición crónica

CUADRO III. EFECTOS GENOTÓXICOS Y MUTAGÉNICOS EN CÉLULAS DE MAMÍFERO EXPUESTAS IN VITRO A VANADIO

Sistema de prueba	Compuesto de vanadio		Tratamiento	ACe		MN	ICH	Efecto			Referencia				
	V ^v	V ^{iv}		ACe	ACn			AS	RHS	MP	EC	IM	CC		
<i>Humanos:</i>															
Linfocitos	NaVO ₃		No especificado	-											Paton y Allison, 1972
	Na ₃ VO ₄		No especificado	-											Sun, 1987
	V ₂ O ₅		0.047-4.7 moles				-								
Linfocitos	V ₂ O ₅		2, 4 y 6 µg/ml	-	+		-	+				+			Roldán y Altamirano, 1990
Linfocitos	NH ₄ VO ₃		0.29-9.36 µg/ml	-	+		+	+				+			Migliore <i>et al.</i> , 1993, 1995,
(5-80 µM)	Na ₃ VO ₄		0.41-13.12 µg/ml	-	+		+	+				+			1999
	NaVO ₃		0.28-8.96 µg/ml	-	+		+	+				+			
	VOSO ₄		0.41-13.04 µg/ml	-	+		+	+				+			Rodríguez-Mercado, 1996
Linfocitos	VF ₄		2-16 µg/ml				+					+			
	VCl ₃		2-16 µg/ml				-					+			
Leucocitos y linfocitos	V ₂ O ₅		0.54, 54 y 540 µg/ml												Rojas <i>et al.</i> 1996
Linfocitos	V ₂ O ₅		0.001, 0.01 y 0.1 µM		+										Ramírez <i>et al.</i> 1997
Linfocitos o Fibroblastos	Na ₃ VO ₄		0.25-0.5 µg/ml												Ivancsits <i>et al.</i> 2002
			0.025 µg/ml												
Linfocitos y mucosa	V ₂ O ₅		0.06-0.47 mM												Kleinsasser <i>et al.</i> 2003
Linfocitos y leucocitos	V ₂ O ₄		2-16 µg/ml		+		+	-				+			Rodríguez-Mercado 2001, Rodríguez-Mercado <i>et al.</i> 2003
Linfocitos	VOSO		0.5 y 1 mM												Wozniak y Blasiak 2004
Células HeLa	VOSO ₄		0.05-1 mM												Owusu-Yaw <i>et al.</i> 1990
<i>Criceto chino:</i>															
Células de ovario	NH ₄ VO ₃		0.5-16 µg/ml									+			
			0.5-24 µg/ml									+			
			0.1-18 µg/ml									+			
Células V79		V ₂ O ₃	1-5 mM												Galli <i>et al.</i> 1991
			2-7.5 mM												
Células de ovario	NH ₄ VO ₃		5-50 µM									+			Cohen <i>et al.</i> 1992
Células V79	V ₂ O ₅		1-12 µg/ml												Zong <i>et al.</i> 1994
Células de ovario	NH ₄ VO ₃		0.2 y 1 mM												Cohen <i>et al.</i> 1992
			0.25-2 mM									+			Olin <i>et al.</i> 1996

Aberraciones cromosómicas estructurales (ACe), Aberraciones cromosómicas numéricas (ACn), Micronúcleos (MN), Intercambio de cromátidas hermanas (ICH), Asociaciones de satélites (AS), Mutaciones puntuales (MP), Enlaces cruzados ADN-proteínas (EC), Rupturas de hebra sencilla en el ADN (RHS), Reducción en el índice mitótico o en viabilidad celular (IM), Retrasos en la cinética de división celular (CC).

cromosomas acrocéntricos. En los mismos estudios no se encontró indicio de daño cromosómico con la prueba de AC, únicamente se notó incremento en la frecuencia de ICH y en los tratamientos de 20, 40 y 80 μM disminución de la cinética de división.

Ramírez *et al.* (1997) usando la prueba de ADN α -satélite para cromosomas 1 y 7, mediante la hibridación fluorescente *in situ* en linfocitos humanos, reportaron que el pentóxido de vanadio en concentraciones de 0.001, 0.01 y 0.1 μM incrementó la frecuencia de hiperploidías y en células tratadas con anticuerpos anti- β -tubulina se observó que este metal puede interrumpir la formación del huso mitótico.

Por otro lado, en leucocitos humanos la prueba del cometa reveló que el pentóxido de vanadio en 2 horas de exposición con 0.3, 30 y 3000 μM (iguales a 0.54, 54 y 540 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente) induce rupturas de hebra sencilla y de sitios sensibles al alcali en el ADN, mientras que en linfocitos en proliferación tratados durante 24 horas el daño aumentó sólo en las concentraciones altas (Rojas *et al.* 1996). En otro estudio, con tratamientos de 24 horas con ortovanadato de sodio en concentraciones de 0.5, 1, 5 y 10 μM (iguales a 0.025, 0.05, 0.25 y 0.5 $\mu\text{g/ml}$) sobre leucocitos de sangre completa, linfocitos no estimulados y fibroblastos de piel, este compuesto fue capaz de incrementar la migración del ADN con una repuesta diferencial entre las células de sangre y los fibroblastos, donde los cultivos de piel mostraron mayor sensibilidad para detectar daño en concentraciones bajas (0.025 y 0.05 $\mu\text{g/ml}$), en comparación con los leucocitos (0.25 $\mu\text{g/ml}$) (Ivancsits *et al.* 2002).

En investigaciones realizadas por Kleinsasser *et al.* (2003) se evidenció que los linfocitos humanos son más sensibles a los efectos del vanadio que las células de la mucosa nasal. En sus experimentos, usando la prueba del cometa, observaron que el pentóxido a 60, 120, 240 y 470 μM , produce daño sobre el ADN con una respuesta dependiente de la concentración, en tanto en las células de la mucosa nasal no se presentó dicho efecto.

Con la finalidad de conocer los efectos clastogénicos del vanadio, un estudio conducido con tetróxido de vanadio en leucocitos humanos de sangre periférica mostró que este agente químico inhibe el IM y modifica el índice de replicación (IR) en concentraciones de 2, 4, 8 y 16 $\mu\text{g/ml}$, además, incrementó la frecuencia de AC estructurales y de ICH. Por otro lado, no se detectó daño al ADN con la prueba del cometa cuando las células se expusieron durante 2 horas, debido posiblemente a la capacidad limitada de V^{IV} para cruzar la membrana celular. Los datos de la prueba de AS no reveló diferencias considerables,

pero las evaluaciones de AC de tipo numérico (heteroploidías) mostraron diferencia significativas en las concentraciones altas (Rodríguez-Mercado 2001, Rodríguez-Mercado *et al.* 2003).

El sulfato de vanadilo también indujo daño al ADN en linfocitos humanos y en células con alteraciones en su composición genética. Usando la prueba del cometa, el VOSO_4 en tratamientos de 1 hora con 0.05, 0.01, 0.5 y 1 mM (concentraciones relativamente altas, en comparación con otros estudios que se muestran en el **cuadro III**) produjo rupturas de hebra sencilla y doble en linfocitos humanos con los tratamientos de 0.5 y 1 mM (electroforesis a $\text{pH} > 13$ ó $\text{pH} 12.1$), mientras que en células HeLa sólo provocaron rupturas de hebra sencilla en todas las concentraciones probadas. En el mismo estudio, la cinética de reparación mostró que en los linfocitos el daño se reparó en 120 minutos en concentraciones ≤ 0.5 mM. La aplicación de enzimas que reconocen bases oxidadas como la formamidopiridina-ADN glicosilasa y la endonucleasa III, revelaron que el daño al ADN incrementó de magnitud, el cual disminuye considerablemente cuando las células son pre-incubadas con agentes antioxidantes (Wozniak y Blasiak 2004).

En células de criceto chino y en la línea V79 de ovario, el sulfato de vanadilo (V^{IV}) (1, 2, 5 y 7.5 mM) y el metavanadato de amonio (V^{V}) (0.5, 1, 2 y 5 mM) no causaron mutaciones puntuales en presencia o ausencia de la fracción hepática S9, pero ambos compuestos mostraron alta toxicidad. El V^{V} en comparación al V^{IV} redujo la sobrevivencia en mayor porcentaje, efecto que se aminoró con la presencia de la fracción S9 (Galli *et al.* 1991). En otros experimentos, el metavanadato de amonio en concentraciones no citotóxicas de 5, 10, 20 y 25 μM incrementó la frecuencia de mutaciones puntuales del locus *hprt* en las células V79 expuestas 24 horas en un medio sin suero y de mutaciones en el gen bacteriano *gpt* en células transgénicas G12 en concentraciones de 20 y 40 μM (Cohen *et al.* 1992).

Algunos efectos genotóxicos inducidos por V^{III} , V^{IV} ó V^{V} , se han encontrado en cultivos de células de ovario de criceto chino (línea celular $\text{K}_1\text{-BH}_4$). El trióxido de vanadio, el sulfato de vanadilo y el metavanadato de amonio en varias concentraciones (0.1, 0.5 y 1 $\mu\text{g/ml}$; 0.5, 1 y 6 $\mu\text{g/ml}$; y 0.5, 2 y 4 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente) aumentaron la frecuencia de ICH, efecto que disminuye en presencia de la fracción S9. En aplicaciones ligeramente mayores a las inductoras de ICH (12 y 18 $\mu\text{g/ml}$; 6, 12 y 24 $\mu\text{g/ml}$; 4, 8 y 16 $\mu\text{g/ml}$) después de 2 horas de tratamiento, los tres compuestos incrementaron significativamente las AC

estructurales en presencia o ausencia de la activación metabólica (Owusu-Yaw *et al.* 1990).

En otro estudio, con la línea V79, el pentóxido de vanadio en tratamientos de 1, 2, 3 y 4 $\mu\text{g/mL}$ durante 24 horas, no elevó la frecuencia de ICH ni de mutaciones puntuales, pero se notó aumento en la frecuencia de células micronucleadas que contienen MN con señal positiva para cinetocoro, además de que se encontraron células endorreduplicadas y una disminución significativa en la viabilidad y en la cinética de división (Zhong *et al.* 1994).

Otros efectos que se han observado en células de criceto y en la línea leucémica de linfocitos T humanos, MOLT4 ($\geq 200 \mu\text{M}$ y de 1 mM, correspondientemente), son los enlaces covalentes entre el ADN y las proteínas (Cohen *et al.* 1992, Olin *et al.* 1996).

Genotoxicidad en mamíferos por exposición in vivo

En el **cuadro IV** se presentan los resultados de los trabajos de genotoxicidad realizados en modelos *in vivo*.

En 49 trabajadores varones expuestos a pentóxido de vanadio no se encontraron cambios en la determinación de bases oxidadas (como la 8-OHdG) en el ADN aislado de células de sangre, ni en el análisis citogenético de ICH ó rupturas de cadena sencilla en el ADN con la prueba del cometa, y sólo se encontraron cantidades mayores de vanadio en suero (5.38 contra 2.54 $\mu\text{g/l}$) y orina (11.25 contra 0.74) con respecto al grupo no expuesto (Ivancsits *et al.* 2002).

En células de médula ósea de ratas, la administración oral de pentóxido de vanadio en dosis de 4 mg/kg durante 21 días, no indujo alteraciones estructurales en los cromosomas pero disminuyó el IM (Giri *et al.* 1979), mientras que cuando se administró pentóxido de vanadio por inyección intraperitoneal en ratones 615 y Kunming albino, en dosis de 0.17, 2.13 y 6.4 mg/kg durante 5 días consecutivos, se observó incremento en la frecuencia de MN. Resultados similares se encontraron al dar tratamientos por inyección subcutánea (0.25, 1 y 54 mg/kg) o por la inhalación de polvos (0.5, 2 ó 8 mg/m³), pero no por la exposición oral de 1.44, 2.83, 5.65 y 11.3 mg/kg por 6 días en la cepa Kunming albino (Sun 1987).

En ratones CD-1, la administración por intubación intragástrica, de una sola dosis de sulfato de vanadilo, ortovanadato de sodio y metavanadato de amonio en dosis de 100, 75 y 50 mg/kg, respectivamente (dosis de vanadio elemental 0.60, 0.40 y 0.42 mM para el VOSO_4 , Na_3VO_4 y NH_4VO_3), incrementó en los eritrocitos policromáticos la frecuencia de MN y en la médula ósea las células hipoploides e hiperploides. Además, el análisis citogenético reveló que sólo el

V^{IV} fue capaz de afectar la estructura cromosómica y disminuir el promedio de la razón de eritrocitos policromáticos/eritrocitos normocromáticos (EPC/ENC) (Ciranni *et al.* 1995). Por otro lado, en ratones machos y hembras de la cepa B6C3F1 la exposición de 1, 2, 3, 8 y 16 mg/m³ a polvos de V^{V} (V_2O_5) durante 3 meses, no incrementó la frecuencia de MN en ENC, ni tampoco hubo indicios de toxicidad celular medida por la relación EPC/ENC (NTP 2002).

En ratones macho la inyección subcutánea de pentóxido de vanadio, en dosis de 0.2, 1 y 4 mg/kg todos los días durante 3 meses, dio resultados negativos con la prueba de letales dominantes (Sun 1987), pero la administración intraperitoneal de 8.5 mg/kg cada tercer día durante 2 meses disminuyó el número de hembras preñadas e incrementó las mutaciones letales dominantes, (LD, medidas por la frecuencia de organismos vivos contra fetos muertos y reabsorbidos después de aparear machos tratados con hembras no tratadas) (Altamirano-Lozano *et al.* 1996).

En ratones macho CD-1 una dosis intraperitoneal durante 24 horas de 5.75, 11.5 y 23 mg/kg, en células de médula ósea no modificó la cinética de ciclo celular, ni la frecuencia de ICH o de AC estructurales, sólo disminuyó el IM en las dosis más altas (Altamirano-Lozano *et al.* 1993, Altamirano-Lozano y Alvarez-Barrera 1996). Sin embargo, con la prueba del cometa se incrementó la longitud de la migración del ADN en células de testículo, riñón, hígado, corazón, pulmón y bazo, mientras que en células de médula no se observaron cambios (Altamirano-Lozano *et al.* 1996, 1999).

El ortovanadato de sodio en dosis intraperitoneal de 5, 15 y 25 mg/kg aplicado a ratones hembra ICR durante 18 horas (tratamientos aplicados dentro de la maduración de los ovocitos), causó diferentes anomalías citogenéticas en los ovocitos en metafase II y en las células de médula ósea. En las hembras tratadas, la cantidad de ovocitos colectados disminuyó en los tratamientos con respecto al testigo, sin embargo estas diferencias no fueron significativas (18.6, 18.2 y 17.9 contra 26.8 % del testigo). En los ovocitos se incrementó la formación prematura de anafases (5.4, 12.4 y 16 contra 0.6 % del testigo), mientras que en médula ósea la frecuencia de células tetraploides (7.3, 16.7 y 30.3 contra 1.3 % del testigo), hiperploides (0.7, 0, 3.3 contra 0 % del testigo) y la separación prematura del centrómero (16.2, 21.6 y 39.2 contra 12.8 del testigo) se elevó de manera importante ($p < 0.05$, excepto para 15 mg/kg en células hiperploides) (Mailhes *et al.* 2003).

En un estudio reciente (Attia *et al.* 2005), utilizando ratones macho F_1 de la cruce 102/E1 x

CUADRO IV. EFECTOS GENOTÓXICOS Y MUTAGÉNICOS DE MAMÍFEROS EXPUESTOS IN VIVO A VANADIO

Sistema de prueba	Compuesto de vanadio V ^v V ^{iv}	Tratamiento	ACe	ACn	MN	ICH	RHS	LD	IM	CC	TC	Referencia
<i>Humano:</i> Trabajadores expuestos		Cantidad de vanadio en suero 5.38 µg/l (de 2.18-46.35 µg/L)				-	-					Ivancsits <i>et al.</i> 2002
<i>Sistemas experimentales</i> <i>Rata:</i> (médula ósea)	V ₂ O ₅	4 mg/kg vía oral, 21 días	-						+			Giri <i>et al.</i> 1979
<i>Ratón:</i> Cepa 615 y Kunming albino MN en eritrocitos policromáticos	V ₂ O ₅	Intraperitoneal Subcutáneo Inhalación Oral (ver texto)			+			-				Sun 1987
Cepa CD-1 AC y MN en médula ósea MN	NH ₄ VO ₃ Na ₃ VO ₄ VOSO ₄	50 mg/kg, intragástrica 75 mg/kg, intragástrica 100 mg/kg, intragástrica	-	+	+	+	+				+	Ciranni <i>et al.</i> 1995
Cepa CD-1 AC, ICH, IM y CC en médula ósea RHS en 6 órganos	V ₂ O ₅	5.75, 11.5 y 23 mg/kg, vía intra peritoneal	-			-	+	+	+	-		Altamirano-Lozano <i>et al.</i> 1993, 1996, 1999, Altamirano-Lozano y Álvarez-Barrera 1996 NTP 2002
Cepa B6C3F1 MN en eritrocitos	V ₂ O ₅	1-16 mg/kg, inhalación por 3 meses			-							
Cepa ICR (ovocitos y médula ósea)	Na ₃ VO ₄	5, 15, 25 mg/kg vía intrape- ritoneal		+								Mailhes <i>et al.</i> 2003
Cepa F (102/E1 x C3H/E1) AC y CC en células germinales MN en médula ósea	Na ₃ VO ₄	1, 5, 15, 25 mg/kg vía intra- peritoneal		+	-					-		Attia <i>et al.</i> 2005
Cepa CD-1 MN en sangre y médula ósea RHS en células de bazo	Na ₃ VO ₄	750, 1500 mg/L, vía oral			+			+				Leopardi <i>et al.</i> 2005

Aberraciones cromosómicas estructurales (ACe), Aberraciones cromosómicas numéricas (ACn), Micronúcleos (MN), Intercambio de cromátidas hermanas (ICH), Rupturas de hebra sencilla en el ADN (RHS), Letales dominantes (LD), Reducción del índice mitótico (IM), Retrasos en la cinética de división celular (CC), Toxicidad celular (TC).

C3H/E1 y el mismo tipo de tratamiento mencionado en el párrafo anterior, se encontró que el ortovanadato, en una sola administración de 25 mg/kg, no produjo retraso en la meiosis, mientras que en los espermatozoides las hiperploidías se incrementaron significativamente en los tratamientos con 15 y 25 mg/kg (0.092 ± 0.016 y 0.096 ± 0.015 contra 0.058 ± 0.016 del testigo) con la prueba de hibridación *in situ* para los cromosomas X, Y y 8. Los mismos autores no hallaron evidencias de toxicidad celular (en el porcentaje de EPC) ni tampoco genotoxicidad (MN en EPC) en células de la médula ósea después de 24 horas de tratamiento.

Por su parte, Leopardi *et al.* (2005), al investigar los efectos genotóxicos del ortovanadato de sodio en ratones macho CD-1, administrado en el agua para beber durante 5 semanas, en concentraciones de 0.75, 7.5, 75, 750 y 1500 mg/L (0.06, 0.57, 5.49, 20.8 y 33 mg/kg, que representan las cantidades de vanadio elemental consumido al final, respectivamente), mostraron mediante el análisis de MN en reticulocitos de sangre periférica, resultados significativos a partir de 75 mg/L en la tercera y quinta semana de tratamiento, del mismo modo, en la quinta semana reportaron que la frecuencia de MN en EPC de la médula ósea se incrementó en 750 y 1500 mg/L, además, para el daño en el ADN evaluado en el bazo, la médula ósea y los testículos con el ensayo cometa, hubo diferencia significativa en la concentración más alta en las células del bazo.

CONCLUSIONES

Se sabe que varios factores están involucrados en la respuesta celular o tisular y que la toxicidad varía considerablemente no sólo entre compuestos de diferentes metales, sino también entre distintas especies químicas de un mismo metal. Los metales, incluido el vanadio, pueden acumularse en los tejidos como resultado de la contaminación industrial y agrícola, el estilo de vida y la corrosión de prótesis médicas y dentales. Muchos de éstos, como Fe, Co, Ni, Cr y Mg, son micronutrientes, sin embargo diversos compuestos que contienen Pb, Cd, Be, Ni, Co y Cr son considerados carcinógenos para el humano y uno de los mecanismos por los cuales actúan es produciendo alteraciones citogenéticas, daño primario sobre el ADN, mutaciones, alteraciones en los procesos de reparación o replicación, que finalmente pueden conducir a la inestabilidad del genoma, transformación neoplásica, cambios en la progresión del ciclo celular y apoptosis.

La toxicidad del vanadio, al igual que la de otros metales, depende de la estructura química del compuesto, de la solubilidad, del estado de oxidación y de la biotransformación que ocurra por el metabolismo. Los reportes relacionados con la actividad genotóxica y mutagénica en sistemas de mamíferos expuestos a vanadio *in vivo* son insuficientes. No queda claro si el vanadio induce AC estructurales y daño sobre el ADN. El V^{IV} muestra un débil efecto positivo en la formación de AC estructurales, pero no el V^V. En cuanto a la inducción de rupturas de hebra sencilla, el V^V tiene efecto positivo, sin embargo en el caso del V^{IV} no se conoce, por lo que en nuestro laboratorio actualmente se estudia esta posibilidad. Los resultados dan evidencia de que este metal induce toxicidad celular y causa efectos aneuploidógenos.

En su conjunto, los estudios relacionados con la actividad genotóxica y mutagénica en células de mamífero tratadas *in vitro* con vanadio, suman una cantidad considerable pero aún insuficiente. Al igual que en los reportes *in vivo*, en los resultados *in vitro* no es claro si el vanadio produce cambios en la morfología de los cromosomas. En leucocitos y en células epiteliales de humano el V^V no induce AC estructurales, en tanto que el V^{IV} sí lo hace. Los datos relacionados con ICH muestran que ambos estados de oxidación provocan efecto positivo con una diferencia en la intensidad de la respuesta de acuerdo con el compuesto empleado y donde el pentóxido de vanadio no es inductor de ICH. Los datos para el V^{III} son los más escasos y en linfocitos el VCl₃ no incrementa los ICH. No hay datos relacionados con el daño y reparación para el V^{III} ó el V^{IV} en concentraciones bajas, pero se ha reportado que las lesiones provocadas en el ADN por el pentóxido de vanadio son reparables y ayudan a explicar porque en los análisis citogenéticos no se observa un efecto clastógeno contundente cuando se tratan las células con V^V.

En otros sistemas de prueba, como las células de ovario de criceto chino, se observa mayor sensibilidad a este metal, en donde se induce daño citogenético y en concentraciones relativamente elevadas de V^V enlaces cruzados ADN-proteínas.

En resumen, un resultado común tanto *in vivo* como *in vitro* es la presencia de un efecto mutágeno débil y la detección de un claro efecto aneuploidógeno, citotóxico y citostático. Sin embargo, la información relacionada con sus efectos clastogénicos es limitada y controvertida, por lo que es conveniente profundizar en este tópico.

Finalmente, los efectos adversos que provoca el vanadio sobre la célula y el genoma, pueden

involucrar a más de un mecanismo. Este metal, en estados de oxidación III y IV, es considerado un fuerte pro-oxidante, capaz de incrementar los radicales hidroxilo por reacción de tipo Fenton ($\text{Metal}^{n-1} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Metal}^n + \text{OH}^- + \bullet\text{OH}$) y producir estrés oxidante en células de mamífero (Valko *et al.* 2005, Fickl *et al.* 2006). Se tiene bien documentado que cuando se excede la capacidad de la célula para defenderse del ataque de las especies reactivas de oxígeno formadas intracelularmente, los componentes celulares se alteran, modificando la actividad enzimática y dañando el ADN, entre otras consecuencias (Bjelland y Seeberg 2003, Cooke *et al.* 2003). Por otro lado, el V^v posiblemente induce daño sobre el genoma a través de mecanismos distintos, uniéndose a los precursores de los ácidos nucleicos, inhibiendo el metabolismo del ADN (Sabbioni *et al.* 1993) e interviniendo con la maquinaria encargada de la segregación cromosómica durante la división celular y no por la producción de radicales hidroxilo como primer mecanismo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. Sandra Gómez-Arroyo por la revisión crítica de este documento. Durante el desarrollo de este trabajo se contó con el apoyo de DGEP-UNAM y CONACyT como becario con No. de cuenta 08520842-7 y No. de registro 16986, respectivamente, y con el financiamiento de la DGAPA-UNAM proyecto IN-206104, IN-214706).

REFERENCIAS

- Abundis M.H.M. (1994). Valoración de la genotoxicidad del pentóxido de vanadio en células de las alas de *Drosophila melanogaster*. Comparación de tres protocolos. Tesis de Licenciatura. UNAM, México.
- Abundis M.H.M. (1996). Determinación de la mutación y recombinación somáticas en la inducción de efectos genotóxicos por tres sales de vanadio en *Drosophila melanogaster*. Tesis de Maestría. UNAM, México.
- Alessio L., Marinoni M. y Dell'Orto A. (1988). Biological monitoring of vanadium. En: *Biological monitoring of toxic metals*. (W.T. Clarkson, L. Friberg, F. Nordberg y R. Sanger, Eds.) Plenum Press, Nueva York, pp. 427-436.
- Altamirano L.M., Álvarez B.L. y Roldán E.R. (1993). Cytogenetic and teratogenic effects of vanadium pentoxide on mice. *Med. Sci. Res.* 21, 711-713.
- Altamirano-Lozano M.A. y Álvarez-Barrera L. (1996). Genotoxic and reprotoxic effects of vanadium and lithium. En: *Metal Ions in Biology and Medicine* (J. Collery, Ph. Corbella, J.L. Domingo, J.C. Etienne y J.M. Llobert, Eds.). John Libbey Eurotex, París, Vol. 4, pp. 423-425.
- Altamirano-Lozano M.A., Álvarez-Barrera L., Basurto-Alcántara F., Valverde M. y Rojas E. (1996). Reprotoxic and genotoxic studies of vanadium pentoxide in male mice. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 16, 7-17.
- Altamirano-Lozano M., Valverde M., Álvarez-Barrera L., Molina B. y Rojas E. (1999). Genotoxic studies of vanadium pentoxide (V_2O_5) in male mice. II. Effects in several mouse tissues. *Teratogen. Mutagen. Carcinogen.* 19, 243-255.
- Alessio L., Marinoni M. y Dell'Orto A. (1988). Biological monitoring of vanadium. En: *Biological monitoring of toxic metals* (W.T. Clarkson, L. Friberg, F. Nordberg y R. Sanger, Eds.). Plenum Press, Nueva York. pp. 427-436.
- Andrew A.S., Warren A.J., Barchowsky A., Temple K.A., Klei L., Soucy N.V., O'Hara K.A. y Hamilton J.W. (2003). Genomic and proteomic profiling of responses to toxic metals in human lung cells. *Environ Health Perspect.* 111, 825-835.
- Aragón M.A., Ayala M.E., Fortoul T.I., Bizarro P. y Altamirano-Lozano M. (2005). Vanadium induced ultrastructural changes and apoptosis in male germ cells. *Reprod. Toxicol.* 20, 127-134.
- Attia S.M., Badary O.A., Hamada F.M., Hrabé de Angelis M. y Adler I.D. (2005). Orthovanadate increased the frequency of aneuploid mouse sperm without micronucleus induction in mouse bone marrow erythrocytes at the same dose level. *Mutat. Res.* 583, 158-167.
- Bal W. y Kasprzak K.S. (2002). Induction of oxidative DNA damage by carcinogenic metals. *Toxicol. Lett.* 127, 55-62.
- Baran E.J. (2000). Oxovanadium(IV) and oxovanadium(V) complexes relevant to biological systems. *J. Inorg. Biochem.* 80, 1-10.
- Baroch E.F. (1983). Vanadium and vanadium alloys. En: *Encyclopaedia of chemical technology*. Wiley, Nueva York, pp. 673-710.
- Barrera F.S.M. y Villalobos C.H.D. (1998). Genotoxic effects of vanadyl sulfate in *Drosophila melanogaster*. *Invest. Clin.* 39, Suppl. 1, 123-37.
- Bjelland S. y Seeberg E. (2003). Mutagenicity, toxicity and repair of DNA base damage induced by oxidation. *Mutat. Res.* 531, 37-80.
- Bronzetti G., Morchetti E., Della Croce E., del Carratore R., Giromini L. y Galli A. (1990). Vanadium; genetical and biochemical investigations. *Mutagenesis* 5, 293-295.

- Budavari S., O'Neil M.J., Smith A., Heckelman P.E. y Kinneary J.F. (1996). *The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*. Edición 12. Whiehouse Station, Merck, Nueva Jersey.
- Cantley L.C., Cantley L.G. y Josephson L. (1978). Vanadate inhibits the red cell (Na⁺, K⁺) ATPase from the cytoplasmic side. *Nature* 272, 552-4.
- Carson B.L., Ellis H.V. y McCann J.L. (1987). *Toxicology and biological monitoring of metals in humans*. Lewis Publishers, Nueva York, pp. 276-289.
- Ciranni R., Antonetti M. y Migliore L. (1995). Vanadium salts induce cytogenetic effects *in vivo* treated mice. *Mutat. Res.* 343, 53-60.
- Cohen M.D., Klein C.B. y Costa M. (1992). Forward mutations and DNA-protein crosslinks induced by ammonium metavanadate in cultured mammalian cells. *Mutat. Res.* 269, 141-148.
- Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroglu M. y Lunec J. (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 17, 1195-1214.
- Crans D.C., Robin I. y Theisen L.A. (1989). Interaction of trace levels of vanadium(IV) and vanadium(V) in biological systems. *J. Am. Chem. Soc.* 111, 7597-7607.
- Crans D.C., Amin S.S. y Keramidias A.D. (1998). Chemistry of relevance to vanadium in the environment. En: *Vanadium in the Environment*. Primera parte: Chemistry and Biochemistry (J.O. Nriagu, Ed.). Wiley, Nueva York, pp. 73-96.
- Crans D.C., Smee J.J., Gaidamauskas E. y Yang L. (2004). The chemistry and biochemistry of vanadium and biological activities exerted by vanadium compounds. *Chem. Rev.* 104, 849-902.
- Daley B., Doherty A.T., Fairman B. y Case C.P. (2004). Wear debris from hip or knee replacements causes chromosomal damage in human cells in tissue culture. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 86, 598-606.
- D'Cruz O.J. y Uckun F.M. (2005). Vaginal contraceptive activity of a chelated vanadocene. *Contraception* 72, 146-156.
- Domingo J.L. (1996). Vanadium: a review of the reproductive and developmental toxicity. *Reprod. Toxicol.* 10, 175-182.
- EFSA. European Food Safety Authority. (2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission Related to the Tolerable Upper Intake Level of Vanadium. *EFSA J.* 33, 1-22.
- Elinder C.G., Gerhardsson L. y Oberdoerster G. (1988). Biological monitoring of toxic metals-overview. En: *Biological monitoring of toxic metals* (W.T. Clarkson, L. Friberg, F. Nordberg y R. Sanger, Eds.). Plenum Press, Nueva York, pp. 1-71.
- Evangelou A.M. (2002). Vanadium in cancer treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 42, 249-265.
- Fickl H., Theron A.J., Grimmer H., Oommen J., Ramafi G.J., Steel H.C., Visser S.S. y Anderson R. (2006). Vanadium promotes hydroxyl radical formation by activated human neutrophils. *Free Radic. Biol. Med.* 40, 146-155.
- Fortoul T.I., Quan-Torres A., Sanchez I., Lopez I.E., Bizarro P., Mendoza M.L., Osorio L.S., Espejel-Maya G., Avila-Casado M. del C., Avila-Costa M.R., Colin-Barenque L., Villanueva D.N. y Olaiz-Fernandez G. (2002). Vanadium in ambient air: concentrations in lung tissue from autopsies of Mexico City residents in the 1960s and 1990s. *Arch. Environ. Health* 57, 446-449.
- French R.J. y Jones J.H. (1993). Role of vanadium in nutrition: metabolism, essentiality and dietary considerations. *Lif. Sci.* 52, 339-346.
- Galli A., Velloso R., Fiorio R., Della Croce C., del Carratore R., Morichetti E., Giromini L., Rosellini D. y Bronzetti G. (1991). Genotoxicity of vanadium compounds in yeast and cultured mammalian cells. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 11, 175-183.
- Gioka C., Bourauel C., Zinelis S., Eliades T., Silikas N. y Eliades G. (2004). Titanium orthodontic brackets: structure, composition, hardness and ionic release. *Dent. Mater.* 20, 693-700.
- Giri A.K., Sanyal R., Sharna A. y Talukder G. (1979). Cytological and cytochemical changes induced through certain heavy metals in mammalian systems. *Natl. Acad. Sci. Lett.* 2, 391-394.
- Gutiérrez-Castillo M.E., Roubicek D.A., Cebrián-García M.E., De Vizcaya-Ruiz A., Sordo-Cedeño M. y Ostrosky-Wegman P. (2006). Effect of chemical composition on the induction DNA damage by airborne particulate matter. *Environ. Mol. Mutagen.* 47, 199-211.
- Hartwig A. (1995). Current aspects in metal genotoxicity. *Biometals* 8, 3-11.
- Hartwig A., Asmuss M., Blessing H., Hoffmann S., Jahnke G., Khandelwal S., Pelzer A. y Burkle A. (2002). Interference by toxic metal ions with zinc-dependent proteins involved in maintaining genomic stability. *Food Chem. Toxicol.* 40, 1179-1184.
- Heinz A., Rubinson K.A. y Grantham J.J. (1982). The transport and accumulation of oxovanadium compounds in human erythrocytes *in vitro*. *J. Lab. Clin. Med.* 100, 593-612.
- Hirao T. (2000). Redox reactions via vanadium-induced electron transfer. *J. Inorg. Biochem.* 80, 27-33.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. (2006). Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Cobalt in hard-metals and cobalt sulfate,

- gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. Lyon, Vol. 86.
- IPCS. International Programme on Chemical Safety. (1988). Vanadium. Environmental Health Criteria, World Health Organisation, Ginebra, No. 81.
- IPCS. International Programme on Chemical Safety. (2001). Vanadium pentoxide and other inorganic vanadium compounds, World Health Organisation, Ginebra, No. 29.
- Ivancsits S., Pilger A., Diem E., Schaffer A. y Rüdiger H.W. (2002). Vanadate induces DNA strand breaks in cultured fibroblasts at doses relevant to occupational exposure. *Mutat. Res.* 519, 25-35.
- Jackson J.F. y Linskens H.F. (1982). Metal ion induced unscheduled DNA synthesis in *Petunia* pollen. *Mol. Gen. Genet.* 187, 112-115.
- Kada T., Hirano K. y Shirasu Y. (1980). Screening of environmental chemical mutagens by the rec-assay system with *Bacillus subtilis*. En: *Chemical mutagens: Principles and methods for their detection* (F.J. de Serres y A. Hollaender, Eds.). Plenum Press, Nueva York, Vol. 5, pp. 149-173.
- Kanematsu N. y Kada I. (1978). Mutagenicity of metal compounds. *Mutat. Res.* 53, 207-208.
- Kanematsu N., Hare M. y Kada I. (1980). Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.* 77, 109-116.
- Kleinsasser N., Dirschedl P., Staudenmaier R., Harreus U., Wallner B. (2003). Genotoxic effects of vanadium pentoxide on human peripheral lymphocytes and mucosal cells of the upper aerodigestive tract. *Int. J. Environ. Health Res.* 13, 373-379.
- Lagerkvist G., Nordberg G.F. y Vouk V. (1986). Vanadium. En: *Handbook on the toxicology of metals*. Elsevier Science Publishing, Amsterdam, Vol. II, pp. 638-663.
- Léonard A. (1988). Mechanisms in metal genotoxicity: the significance of *in vitro* approaches. *Mutat. Res.* 198, 321-326.
- Leopardi P., Villani P., Cordelli E., Siniscalchi E., Veschetti E. y Crebelli R. (2005). Assessment of the *in vivo* genotoxicity of vanadate: analysis of micronuclei and DNA damage induced in mice by oral exposure. *Toxicol. Lett.* 158, 39-49
- Lewin B. (2000). *Genes VII*. Oxford University Press. Oxford, UK.
- Lin T.S., Chang C.L. y Shen F.M. (2004). Whole blood vanadium in Taiwanese college students. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 73, 781-786.
- Mailhes J.B., Hilliard C., Fuseler J.W. y London S.N. (2003). Vanadate, an inhibitor of tyrosine phosphatases, induced premature anaphase in oocytes and aneuploidy and polyploidy in mouse bone marrow cells. *Mutat. Res.* 538, 101-107.
- Migliore L., Bocciardi R., Macri C. y Jacono F.L. (1993). Cytogenetic damage induced in human lymphocytes by four vanadium compounds and micronucleus analysis by fluorescence *in situ* hybridization with a centromeric probe. *Mutat. Res.* 319, 205-213.
- Migliore L., Scarpato R., Falco P. (1995). The use of fluorescence *in situ* hybridization with a beta-satellite DNA probe for the detection of acrocentric chromosomes in vanadium-induced micronuclei. *Cytogenet. Cell Genet.* 69, 215-219.
- Migliore L., Zotti-Martelli L. y Scarpato R. (1999). Detection of chromosome loss and gain induced by griseofulvin, estramustine an vanadate in binucleated lymphocytes using FISH analysis. *Environ. Mol. Mutagen.* 34, 64-68.
- Miramand P. y Fowler S. (1998). Bioaccumulation and transfer of vanadium in marine organism. En: *Vanadium in the environmental*. Parte I y II (J.O. Nriagu, Ed.). Wiley, Nueva York.
- Mukherjee B., Patra B., Mahapatra S., Banerjee P., Tiwari A. y Chatterjee M. (2004). Vanadium-an element of atypical biological significance. *Toxicol. Lett.* 21, 135-143.
- Narayan R.J. (2005). Nanostructured diamondlike carbon thin films medical applications. *Materials Sci. Engin. C* 25, 405-416.
- Navas P., Hidalgo A. y García-Herdugo G. (1986). Cytokinesis in onion roots: inhibition by vanadate and caffeine. *Cell. Mol. Life Sc.* 42, 437-439.
- Nechay N.R., Nanninga L.B. y Nechay S.E. (1986). Vanadyl (VI) and vanadate (V) binding to selected endogenous phosphate, carboxyl, and amino ligand; calculations of cellular vanadium species distribution. *Arch. Biochem. Biophys.* 251, 128-138.
- Nelson D.L. y Cox M.M. (2004). *Lehninger principles of biochemistry*. Freeman W.H., 4ª, Nueva York.
- NTP. National Toxicology Program. (2002). NTP toxicology and carcinogenesis studies of vanadium pentoxide (CAS No. 1314-62-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation). *Natl. Toxicol. Program. Tech. Rep. Ser.* 507, 1-343.
- Olin K.L., Cherr G.N., Rifkin E. y Keen C.L. (1996). The effects of some redox-active metals and reactive aldehydes on DNA-protein cross-links *in vitro*. *Toxicology* 110, 1-8.
- Owusu-Yaw J., Choen M.D., Fernando S.Y. y Wei C.I. (1990). An assessment of the genotoxicity of vanadium. *Toxicol. Lett.* 50, 327-336.
- Paton G.R. y Allison A.C. (1972). Chromosome damage in human cell cultures induced by metal salts. *Mutat. Res.* 16, 332-336.
- Ramírez P., Eastmond D.A., Laclette J.P. y Ostrosky-Wegman P. (1997). Disruption of microtubule assembly and spindle formation as a mechanism for the

- induction of aneuploidy cells by sodium arsenite and vanadium pentoxide. *Mutat. Res.* 386, 291-298.
- Rehder D. (1991). The bioinorganic chemistry of vanadium. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30, 148-167.
- Rehder D. (2003). Biological and medicinal aspects of vanadium. *Inorg. Chem. Commun.* 6, 604-617.
- Rodríguez-Mercado J.J. (1996). Genotoxicidad inducida *in vitro* por sales de vanadio en cromosomas de linfocitos humanos. Tesis de Licenciatura, UNAM. México.
- Rodríguez-Mercado J.J. (2001). Evaluación de los efectos genotóxico y citotóxico inducidos en cultivos de células de sangre periférica expuestas a tetraóxido de vanadio. Tesis de Maestría. UNAM. México.
- Rodríguez-Mercado J.J., Roldán-Reyes E., Altamirano-Lozano M. (2003). Genotoxic effects of vanadium (IV) in human peripheral blood cells. *Toxicol. Lett.* 144, 359-369.
- Rojas E., Valverde M., Herrera L.A., Altamirano-Lozano M.A. y Ostrosky-Wegman P. (1996). Genotoxicity of vanadium pentoxide evaluate by the single cell gel electrophoresis assay in human lymphocytes. *Mutat. Res.* 359, 77-84.
- Roldán E. y Altamirano M. (1990). Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, cell-cycle kinetics and satellite association in human lymphocytes culture exposed to vanadium pentoxide. *Mutat. Res.* 245, 61-65.
- Sabbioni E., Pozzi G., Devos S., Pintar A., Casella L. y Fischbach M. (1993). The intensity of vanadium (V)-induced cytotoxicity and morphological transformation in BALB/3T3 cell is dependent on glutathione-mediated bioreduction to vanadium (IV). *Carcinogenesis* 14, 2565-2568.
- Sakurai H. (1994). Vanadium distribution in rats and ADN cleavage by vanadyl complex: implication for vanadium toxicity and biological effects. *Environ. Health Perspect.* 102, 35-36.
- Scior T., Guevara-García A., Bernard P., Do Q.T., Domeyer D. y Laufer S. (2005). Are vanadium compounds druggable? Structures and effects of antidiabetic vanadium compounds: a critical review. *Mini Rev. Med. Chem.* 5, 995-1008.
- Sharma R.P., Flora J.S., Drown D.B. y Oberg S.G. (1987). Persistence of vanadium compounds in lungs after intracheal instillation in rats. *Toxicol. Ind. Health* 3, 321-329.
- Singh O.P. (1979). Effects of certain metallic pollutants on plant chromosomes. Tesis Doctoral. Universidad de Calcuta, India.
- Stokinger H.E. (1981). The metals. En: *Patty's industrial hygiene and toxicology* (G.D. Clayton y F.E. Clayton, Eds.) 3ª ed., Wiley, Nueva York, Vol. II A, pp. 1493-1583.
- Sun P. (1987). Toxicity of vanadium and its environmental health standard. Reporte de: Changdu West China University of Medical Sciences, China.
- Thompson K.H. y Orvig C. (2004). Vanadium compounds in the treatment of diabetes. *Met. Ions Biol. Syst.* 41, 221-252.
- Valko M., Morris H. y Cronin M.T.D. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 12, 1161-1208.
- WHO. World Health Organization. (2001). Air quality guidelines for Europe. Copenhagen, No. 91.
- Woodin M.A., Liu Y., Neuberg D., Hauser R., Smith T.J. y Christiani D.C. (2000). Acute respiratory symptoms in workers exposed to vanadium-rich fuel-oil ash. *Am. J. Ind. Med.* 37, 353-363.
- Wozniak K. y Blasiak J. (2004). Vanadyl sulfate can differentially damage DNA in human lymphocytes and HeLa cells. *Arch. Toxicol.* 78, 7-15.
- Yang X-G., Wang K., Lu J. y Crans D.C. (2003). Membrane transport of vanadium compounds and the interaction with the erythrocyte membrane. *Coordination Chem. Res.* 237, 103-111.
- Yang X-G., Yang X-D., Yuan L., Wang K. y Crans D.C. (2004). The permeability and cytotoxicity of insulin-mimetic vanadium compounds. *Pharmaceutical Res.* 21, 1026-1033.
- Zhong B.Z., Gu Z.W., Wallace W.E., Whong W.Z. y Ong T. (1994). Genotoxicity of vanadium pentoxide in Chinese hamster V79 cells. *Mutat. Res.* 321, 35-42.