

# “SEGÚN PASAN LOS AÑOS” EN LA TOXICOLOGÍA

**Palabras clave:** toxicología, farmacología, mecanismos de toxicidad.  
**Key words:** toxicology, pharmacology, mechanisms of toxicity.

## ■ José Alberto Castro

1. Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX-UNIDEF). CITEDEF.  
J. B. de La Salle 4397, B1603ALO Villa Martelli, provincia de Buenos Aires, Argentina.  
E-mail: [jcastro@citedef.gob.ar](mailto:jcastro@citedef.gob.ar)  
2. Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental. Universidad Nacional de General San Martín (UNSAM). Av. 25 de Mayo y Francia, B1650ANQ San Martín, provincia de Buenos Aires, Argentina.

[jcastro@unsam.edu.ar](mailto:jcastro@unsam.edu.ar)

Nací en Buenos Aires el 28 de agosto de 1933. Mis padres fueron dos inmigrantes gallegos que vinieron a Argentina en momentos muy difíciles en su país de origen. Mi padre vino solo, teniendo 11 años, a principios del siglo veinte. Tenía educación primaria, era muy lector y con un gusto especial por las historias de alquimistas, sus recetas y formulaciones. Mamá también vino sola a los 14 años. Era la hija mayor entre 10 hermanos. Su madre quedó viuda y, con reciente adquisición de tífus, creyó que debía asegurar el futuro de sus hijos y fue así que la enviaron a mi madre sola a Argentina donde había parientes que habían tenido un próspero pasar y con un almacén donde podía trabajar (allí se conocieron con mi padre). No tenía educación primaria completa porque siempre había tenido la limitación de tener que ser la “segunda madre” de sus hermanitos. Tenía una adoración obsesiva por la música y por ver a sus hijos, mi hermana y yo, no solo músicos, sino que además “que ellos (nosotros) no fueran burros como ella”. Por supuesto, am-

bos teníamos que estudiar música, mi hermana piano y yo flauta, en el Conservatorio Municipal. Esa actividad hizo de mi hermana una destacada pianista y, en mi caso, sólo un admirador de la música clásica pero que llegué a ser parte de la Sinfónica Juvenil de Radio del Estado, que fue mi trabajo hasta que terminé mis estudios de la Licenciatura en Química.

Después de casarse y con grandes sacrificios, mis padres llegaron a tener un almacén propio, próspero, en Brasil y Tacuarí (Constitución) enfrente de la Iglesia de Santa Catalina. Allí hice un preescolar donde concurrían también chicos del orfanato adjunto. El almacén tenía además un despacho de bebidas y comedor adjunto (mamá hacía la comida). Por la cercanía del puerto siempre venían a comer o a pasar un rato con amigos tanto marineros de barcos de países lejanos (muchos de ellos de España) y personajes variados que tocaban la cítara o el violín o que tenían historias de sus países para contar. También pasaban por

allí empleados del Ferrocarril de la estación Constitución, que eran irlandeses o ingleses y que me tenían afecto. Yo trataba de oír historias y disfrutarlas. Papá era, para los “modos actuales”, demasiado creyente en la honestidad de la gente; fiaba a todos sus clientes con la famosa libreta que se pagaba a fin de mes, le salía de garante a cuanto vecino se involucraba en un crédito, etc. Vino luego de esa etapa próspera un período de inestabilidad política grave en Argentina y sus clientes estuvieron meses enteros (y los empleados públicos aún más) sin cobrar y no le pagaban. Pero él pagaba a sus proveedores y, por su honestidad, lo hizo a rajatabla. Perdió todo: almacén, muebles, cosas de la casa; se fundió. Fuimos a parar a un conventillo. Papá consiguió un empleo en un almacén en una zona próspera y mi madre lavaba ropa para gente acomodada. No obstante éramos felices. Vivimos unos pocos años en ese lugar (unos 2 ó 3 años, en Boedo). En esa etapa hice segundo y tercer grado de la primaria. Posteriormente tuvimos un cam-

bio que fue central en nuestra vida. A través de parientes, consiguieron que mi mamá pasara a ser portera de una casa de departamentos chica en Palermo, a dos cuadras de Plaza Italia y teníamos un pequeño departamento adjunto a la terraza donde los inquilinos podían lavar y poner a secar su ropa. También tenía un sótano amplio donde había un horno incinerador de residuos y otro a leña para calefacción y un depósito de leña. Como los inquilinos no guardaban cosas en el sótano y usaban muy poco la terraza, esos dos sitios fueron centrales en mi vocación experimental por la físico-química entre los once y los veinte años. En el sótano tenía un escritorio y una silla y escribía mientras atendía el incinerador y la temperatura del calefactor o cortaba la leña que hiciera falta en invierno. En verano era muy fresco y solo necesitaba ir cuando quemaba residuos. En primavera y verano mi “laboratorio” estaba en la terraza.

El colegio primario fue muy bueno para mí. Allí hice 4º, 5º y 6º grados. Fue muy importante para mi futura vocación el maestro de sexto grado. Yo disfrutaba especialmente los días que por grandes lluvias o muchos chicos enfermos, el maestro no enseñaba temas didácticos de programa nuevos. En cambio, nos narraba vidas de personajes centrales de la ciencia, la medicina, el arte, etc., también hacía mostraciones de ejemplares que tenía en un roperito: de plantas, animales, química, etc. Otro chico y yo éramos monitores (una especie de ayudantes del maestro). Allí me enteré de los logros de Leonardo Da Vinci, de Pasteur y muchos otros más. Menciono estos dos casos porque dejaron en mí “marcas” que aún conservo. Del primero, el hábito de anotar en cuadernos especiales cuanta idea loca se me ocurría; del segundo, mi admiración y el deseo de ser útil a la sociedad con sus hallazgos y el

amor a su país y a sus creencias. En esa etapa devoraba los libros de Julio Verne y un libro sobre “Ciencias Físico-químicas y Naturales” que tenía mi padre y que describía experimentos y los libros de alquimia de mi padre. Frecuentaba también con mis amigos la biblioteca popular que estaba en Uriarte y Güemes. En verano los chicos nos quedábamos hasta muy tarde en una esquina de Charcas y Thames discutiendo de política, de religión, de si el hombre podía ir a la luna, etc., etc. También teníamos equipos de fútbol, básquet (en River), béisbol (en Platense) o si no, íbamos al río o a la costanera. Antes de que estuviera tan poblado, en el barrio de Palermo éramos “dueños absolutos” del territorio entre Plaza Italia y el río. Allí jugábamos, pescábamos, nadábamos y hacíamos exploraciones.

Mi vida transcurrió en esta etapa teniendo muy buenos amigos. Con ellos, al crecer, compartimos juegos de ajedrez, billar, etc. El colegio secundario nos dividió un poco. Yo hice los primeros tres años en el Nacional Manuel Belgrano. Este colegio estaba más cercano al Conservatorio Municipal (Cangallo y Pasteur, en esa época) y concurría por la tarde. Por la mañana iba al conservatorio, cuatro veces por semana. En el colegio estaba en la “orquestra del colegio” y, debido a ello, participé en encuentros nacionales de intercambio que se organizaron en La Rioja y en Santa Fe donde concurrían alumnos de todo el país y se discutían formalmente entre ellos solamente temas de interés social y político y se intercambiaban música, baile folklórico, deporte, etc. Fue a mi gusto, algo extraordinario. Nunca había salido de Buenos Aires. El desconocimiento era tan grande que hasta llevé, por imposición dictatorial de mi madre, piloto y paraguas a La Rioja; se empolvaban mucho. Me sentí mucho más argentino al volver.

Cuarto y quinto años del colegio secundario los hice en otro colegio, el Nicolás Avellaneda. La razón del cambio fue que se inauguró allí un sistema de “Bachillerato Especializado” para los dos últimos años de colegio. Había tres opciones: Letras, Biológicas y Exactas. El requerimiento exigido para ser aceptado era tener más de siete puntos de promedio. Yo elegí Exactas. Allí éramos veintiséis alumnos. De ellos, 24 aspiraban a seguir en el futuro “Ingenierías” y dos (entre ellos yo), Química. Había en el grupo cinco alumnos que venían de ser abandonados en sus respectivos colegios. El nivel era excelente. Teníamos todas las mismas materias que en un bachillerato habitual, pero muchas más horas enfatizando las de Exactas (Matemáticas, Física y Química). También efectuábamos experimentos, mostraciones de laboratorio, muy atractivos.

El colegio tenía laboratorios de Física y de Química excelentes, que eran donaciones del Gobierno de Alemania. Yo estaba encantado. Era muy exigente por el rendimiento que se pedía. Si se lograba un puntaje mayor que siete en promedio, se ingresaba directo a la Facultad. Mi madre estaba preocupada porque nunca me había visto estudiar así (dos horas diarias) y temía que yo abandonara la música (no ocurrió). Aparte, absorbía todo lo que leía y me gustaba (si no era así, sufría). Además de las Exactas, recuerdo que sólo me gustaban especialmente Psicología y Lógica. Tuve el segundo promedio de la división en cuarto año y el primero en el quinto y superior a 9 en ambos. En sábados y domingos y en vacaciones la barra de la esquina y deportes con todo. Qué edad espectacular.

Llegó el momento ansiado de empezar la carrera deseada. Éramos en la Licenciatura 135 alum-

nos. Solo dos materias de Química (General e Inorgánica) y Análisis Matemático. Trabajos prácticos muy largos, problemas, etc. Al finalizar marzo solo éramos 35 los regulares completos: aplazos, pero también huelgas, problemas políticos nacionales y latinoamericanos, asambleas, operativos policiales, etc. Hicieron estragos. Un mundo nuevo que no había vivido en el Colegio Nacional. En la Facultad de Ciencias Exactas se empezó a evaluar por encuestas la aparición de futuras especializaciones. Para mi caso esas encuestas fueron, al verlas con los años, graciosas. Cada cosa de la química nueva que veía me encantaba y ya no estaba seguro que la elegida anteriormente era la favorecida. En primer año pensé que la elegida sería química nuclear; luego disfruté en especial cualitativa y orgánica, en los dos años siguientes.

En el ínterin me pasó algo especial, había llegado el momento de hacer el Servicio Militar. Por mi modesto origen familiar, no tenía vínculo alguno para conseguir un destino conveniente como para no perder un año de estudios. Me había tocado Ejército por el número de mi Libreta de Enrolamiento. No sé si creer en los milagros pero sí pasó que un amigo mío sí tenía relaciones con gente de Ejército y me pidieron para revistar en el Hospital Militar Central, en Palermo. Estaba a esa altura de las cosas cursando el tercer año de la Licenciatura. Me tenía que presentar a las 6 de la mañana. De 6 a 7 formación, limpieza de los patios internos, etc., etc. A las 7 al laboratorio, mate y un pan y a revistar en la Sección "Bioquímica Clínica". Al principio hacía solo preparación del material necesario e informes. Posteriormente, y a lo largo de los 14 meses que estuve bajo bandera, terminé ejecutando todas las determinaciones que allí se efectuaban. Eran muy variadas e incluían sólo

medidas menos rutinarias: sangre, plasma o suero, líquido cefalorraquídeo, jugo gástrico, cálculos, etc. Podían ser reacciones dadas o algunas pocas enzimas de las que se medían en esa época o determinaciones colorimétricas propias de los análisis clínicos de esos tiempos. Otro saldo útil fue enterarme de la enorme variedad de enfermedades o variables que terminaban siendo reveladas por esos análisis. Eso se me volvió crítico cuando llegaron las vacaciones y el jefe del servicio estuvo ausente. Quedé junto con una persona técnica con la responsabilidad no sólo en la ejecución de todos los numerosos pedidos, sino que tenía que "poner la cara" cuando algún médico venía a hacer alguna pregunta relacionada con los datos informados. Me ponía a leer desesperado acerca de las interpretaciones de los datos y cuando ellos eran sugerentes de alguna patología relevante repetía las medidas. Tenía claro que iba a tener que "defender" mi resultado tanto frente a un médico que era además oficial militar y que mi condición de soldado y estudiante era demasiado obvia, (una pelada al ras, delantal con pechera y una cara de nene que hoy envidio). Sobreviví al desafío y ello tuvo una fuerte influencia en el futuro. Pude incluso, eligiendo turnos de trabajos prácticos más tardíos, no perder el año en la Facultad. Era el tercero. En las vacaciones incluso pude seguir jugando béisbol como *catcher* en un club de segunda división. Me lesionaron fuertemente un tobillo cuando traté de evitar una "entrada" del equipo contrario y estuve internado un mes con el pie enyesado en el Hospital. No tuve más remedio que estudiar y preparé mi examen de Orgánica con gran detalle. Sobreviví a la lectura de los varios tomos del libro de Zappi, que conseguí prestado y, posteriormente, a los detallados y muy exigentes exámenes.

Cuando volví a la "vida civil" podía tener un empleo. Era difícil conseguir uno en esa época si no se tenía el servicio militar cumplido. Además tenía que ser compatible con poder seguir estudiando. Me presenté al concurso para la recién creada Orquesta Sinfónica Juvenil de Radio del Estado y obtuve la vacante de segunda flauta. Los ensayos eran todos los días hábiles de 18 a 20, los sábados la función era en la Radio del Estado, excepto un sábado al mes donde el ámbito era el Auditorio de la Facultad de Derecho. Seguí en esta actividad hasta recibirme en la Facultad. Si bien nunca consideré que la música sería mi futuro (a pesar de mi madre) creo que nos permitió un alivio económico y experimentar un placer especial cuando las partituras eran de particular agrado mío (música rusa, Beethoven y sus sinfonías, etc.).

En 1953 la familia había podido conseguir, con apoyo del Banco Hipotecario, dejar el trabajo de portería y mudarse como propietaria a una pequeña casa en Villa Bosch.

Para esa etapa de mi vida, acompañando mi actividad en la música, también sucedió que debí optar por una "especialidad" dentro de las existentes en ese nuevo esquema de la Licenciatura. Elegí la Analítica y ella fue la que completé durante el cuarto y quinto año. Curiosamente tenía Análisis Biológico, ¡pero no tenía Química Biológica!

¡Finalmente me recibí de Licenciado en Ciencias Químicas! Fue para mí y para mis padres una obsesión completar esa carrera universitaria. Es que cuando estaba por comenzar mis estudios en la Facultad aún los parientes míos más queridos les decían a mis padres (y a mí también) frases que eran muy tristes y desmoralizantes: "¡Alberto (así me llamaban en casa) la Universidad no

es para los pobres (mi familia), déjalo que siga trabajando!" (cosa que también hice luego de completado el servicio militar). Recibirme fue para mí el placer de haber sobrevivido a esa penosa creencia de pobre.

A esa altura de las cosas también sucedió algo personal muy importante y fundamental en mi vida. Ya hacia el final de la carrera había conocido a una compañerita de la Licenciatura, Carmen Rodríguez, que sería mi compañera (y aún lo es a nuestros 80 años, mi esposa y madre de mis dos hijos). También había empezado a intentar tener un trabajo vinculado con la Química (y a dejar la música y el béisbol). Trabajamos, mi futura esposa y yo, en un laboratorio muy conocido que se dedicaba a los análisis industriales, Hickethier y Bachmann, en la Sección Orgánica. Aprendimos muchísimo allí y estábamos ahorrando para casarnos. Este trabajo en Hickethier y Bachmann fue muy formativo, tanto desde el punto de vista profesional como humano.

Dos años antes yo había dado examen para intentar ingresar en la entonces denominada CITEFA (hoy CITEDEF). Un amigo mío de la Facultad trabajaba allí y me sugirió que me presentara. Según él, allí se hacían estudios (importantes para la época) iniciales de coherencia. En su momento me resultó muy interesante teniendo en cuenta mis gustos por la lectura de Verne y los viajes a la luna. Pero pasaron dos años entre el examen y el momento que llegó la vacante, cuando yo pensé que nunca ocurriría.

Graciosamente, me recibí en marzo de 1958 y me casé en abril de ese año, teniendo solamente los sueldos modestos del laboratorio donde Carmen y yo trabajábamos. Aún desde el sitio de nuestra "luna de miel" en Río Tercero, Córdoba,

compraba el diario buscando la aparición de un trabajo con mejor sueldo. Necesitaba ahora, una vivienda para la nueva familia. Al volver me encontré con una carta que anunció algo insólitamente importante. Me salió el nombramiento en CITEFA a partir del 1° de julio de 1958. Increíblemente, los sueldos eran muy buenos para la época. Fui a parar a la División de Química y Metalurgia. En los primeros tiempos trabajaba en ropas y telas protectoras contra compuestos químicos tóxicos, detección de tóxicos y destrucción de algunos tóxicos (entre ellos algunos que eran casi indestructibles, pero que lográbamos destruir a temperatura ambiente y de modo instantáneo, como los famosos PCBs, el 2,4,5-T y el 2,4-D y otros varios pesticidas (Rúveda y cols., 1962). Ese trabajo fue hecho en combinación con el laboratorio de Hickethier y Bachmann. Yo tenía dos trabajos en esa época (CITEFA y ese otro laboratorio), llegaba a casa muy tarde, pero hacía falta el esfuerzo para comprar la vivienda. Ese trabajo con los PCBs y otro sobre valoración de los detergentes aniónicos los presentamos en el primer congreso científico al que concurrí en mi vida (de Santillán y Castro, 1961). Fue en Tucumán, en 1960. Al volver del mismo me esperaba en la estación de trenes de Retiro mi esposa que me anunció que estaba embarazada de mi hijo, Gerardo Daniel. Ella también había ingresado recientemente a CITEFA y trabajábamos juntos otra vez.

Ocurrió algo inesperado por esos tiempos. El jefe del grupo al que pertenecíamos visitó una institución equivalente a CITEFA (a su área de química) en el Reino Unido y al volver dijo que era crítico desarrollar la Enzimología, puesto que allí la mayor parte de las actividades tenían que ver con esa disciplina y su interacción con tóxicos. Ninguno de los otros miembros del grupo quisie-

ron aceptar ese desafío y como yo era el más joven no pude eludir el problema. Pero yo no había hecho Química Biológica (no hacía falta en esa época para la especialidad Analítica), aunque sí, curiosamente, había rozado algo de enzimología clínica durante el servicio militar en el Hospital Militar (en esa época solo se hacía allí amilasa y fosfatasas ácida y alcalina). Pero también debía resolver el problema de lograr una formación teórica en la enzimología. Fui a El Ateneo y encontré que acababa de salir un libro espectacular de Enzimología por parte de Dixon y Webb. Me habían dado un año de plazo para encarar el problema teórico y práctico de concretar un pequeño laboratorio...

En lo teórico me autoimpuse leer hoja por hoja el libro, efectué todas las demostraciones de cinética, efectos de pH, temperatura, etc., y con ese background hacía un seminario para todos los presentes del grupo cada viernes. Paralelamente, conseguí recuperar un espectrofotómetro Beckman DU que era de CITEFA y estaba prestado en otro lado, un colorímetro Klett-Summerson y un baño termostático. Un tiempo largo después conseguí un grafotitulador Radiometer y una centrífuga refrigerada.

Decidimos que la mejor manera de aprender era haciendo medidas de cuanto enzima me pareciera factible. Apareció en esa época un nuevo Director en Química y Metalurgia que tenía un hermano médico, profesor adjunto en facultad de Medicina y me "instó" a trabajar con ese grupo médico. Medíamos una gran variedad de enzimas en sangre, líquido cefalorraquídeo y ocasionalmente en algún tejido. Era tan novedoso todo esto para la época que en 1962, la Academia Nacional de Medicina distinguió este trabajo con un premio (Castro y Castro, 2011). Otro

tanto sucedió posteriormente con la Sociedad de Pediatría (Castro y Castro, 2011). El problema visto por mí era que yo quería que el laboratorio nuestro tuviera proyectos propios y también quería hacer una tesis. Cuando se fue el director que nos ligaba al grupo médico, creí que era oportuno organizar un bioterio y tener animales para experimentación. Tuvimos que aprender a criarlos, manejarlos, obtener muestras y a procesarlas, viviendo los problemas reales. No había cursos específicos. También por lectura y compra de enzimas puras a Sigma o Boehringer, empezamos a hacer estudios híbridos (parte en ratas y parte con muestras humanas de intoxicados, por ejemplo con talio) (Astolfi y col., 1966). También ello fue novedoso y reconocido por la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Castro y Castro, 2011).

En esta etapa de mi vida ya había dejado el trabajo a la tarde-noche en el laboratorio Hicketier y Bachmann. y obtuve, ganando un concurso, una vacante de ayudante en la Cátedra de Toxicología y Química Legal de la FCEN-UBA. En el jurado estaban el Dr. Pedro Cattaneo, el Dr. Fernando Gaudy (titular de toxi) y el Dr. Adolfo Montes. Se había presentado el que tenía el cargo en ese momento. Lo gracioso es que yo no conocía como era el sistema de concursos y había pensado que había una vacante nueva. El tema se conocía recién dos días antes y fue "Leyes de absorción de tóxicos gaseosos no reactivos". Me fue muy bien y hasta el ordenanza (un gallego también) estaba de mi lado. La vacante era para dedicación parcial pero el jurado me preguntó si estaba dispuesto a hacer una dedicación semiexclusiva. Era de 35 horas semanales y había que presentar una tarea de investigación también. Era mi sueño dorado... Fue así que presenté al Dr. Gaudy mi pequeño proyecto. El

Dr. Gaudy me había tomado tanto aprecio que me dejó estudiar lo que yo quería. Se trataba de un problema que habían planteado Dixon y Webb en su capítulo del libro sobre inhibidores enzimáticos. Había que entender cómo los lacrimógenos tipo cloroacetofenona hacían llorar y por qué ese efecto era reversible a pesar de que ellos eran reactivos postulados como "reactivos sulfhidrúlicos" y siendo la enzima blanco supuestamente la colinesterasa cuya naturaleza sulfhidrúlica era dudosa. El proyecto generó un lío grande a nivel de las autoridades de la Facultad que lo vieron como algo malo. El Dr. Cattaneo me convocó personalmente a su laboratorio para conocerme más "como persona", porque se enojó tanto con las autoridades de la Facultad por el rechazo al proyecto mío que renunció a su cargo. Fue un lío terrible. Era un problema puramente enzimológico y toxicológico, no político como se pretendía.

A partir de esa conversación con el Dr. Cattaneo surgió un aprecio mutuo muy grande, que duró hasta su muerte para él y para siempre para mí. Fue así que comencé mis actividades de docencia e investigación. Las docentes incluían un turno hasta los sábados. Las de investigación eran hasta las 9 de la noche (la cátedra en Perú 222 no tenía facilidades para hacerlo, estaba en CITEFA desde las 7 hasta las 21 todos los otros días que investigaba, pero estaba feliz. Sin embargo hubo un problema inesperado. El Dr. Gaudy que era mi padrino de tesis, sólo por su deseo de ayudarme en lo formal, tuvo que concursar su cargo de profesor titular y al hacerlo lo perdió frente al Dr. Omar Guagnini que era jefe del Laboratorio Pericial de la Policía Federal. Para él y buena parte de la gente de la Cátedra, la Toxicología era sólo algo analítico y con un objetivo mayor en lo pericial. Yo, que pensaba algo muy distinto y

más ligado con los mecanismos de la toxicidad, no la pasé muy bien.

Para colmo el Dr. Gaudy al perder el concurso se fue a vivir a EE.UU. donde estaba un hijo suyo y poco tiempo después falleció.

Ahora adulto y pensando en todo esto no entiendo como fue que no sólo no me achiqué sino que seguí con entusiasmo todas las tardes ese proyecto de tesis y cursos de cosas que yo creía útiles (cromatografía gaseosa, métodos manométricos en el laboratorio del Dr. A. Stoppani, técnicas de TLC, etc. y además búsquedas bibliográficas exhaustivas en la AQA, donde yo era socio).

Una anécdota graciosa que me ocurrió en la biblioteca de AQA. Leyendo distintos libros de Enzimología, vi en uno una foto de "un tal famoso" Dr. Luis F. Leloir, de la República Argentina, y yo pensé en ese momento ¿quién será que es tan importante? La foto mostraba una persona joven, con una peinada "Glostora" impecable. Yo no lo conocía, ni tenía idea donde trabajaba.

En ese momento hubo cambios políticos importantes en el país y en la FCEN. Se creó el Departamento de Química Biológica y ese famoso Dr. Leloir y el grupo de trabajo del Instituto Campomar se incorporaron a la FCEN. Él era el jefe del departamento en el que estaban Toxicología, Química Biológica I, una nueva Química Biológica II y Análisis Biológicos. Se convocó a la primera reunión de ese nuevo departamento que iba a tener lugar en los Laboratorios de Campomar, en Monroe y Obligado. Yo había sido elegido por el personal auxiliar de todas las cátedras como su representante en las reuniones de ese nuevo claustro. La planta baja era del IBYME, el laboratorio del Dr. Leloir y su equipo estaban en el primer piso, y tras su

puerta había un largo corredor lleno de equipos, congeladoras, centrífugas, etc. Al fondo, entrando a la derecha había un sitio grande donde estaba la biblioteca, allí se comía al mediodía y se hacían los seminarios al mismo tiempo. Yo no conocía a nadie allí, tampoco al Dr. Leloir que ya estaba bastante en edad del joven pintón de la foto del libro. Cuando fui a esa reunión, subí la escalera caracol al primer piso, golpeé la puerta externa y me dijeron que pase. Había un señor mayor sentado en una silla de esterilla, que tenía un delantal gris y un pantalón estilo *jogging*. Le pregunté por el Dr. Leloir y le mencioné que venía para asistir a la reunión de claustro. Ni él me dijo que el tal Dr. Leloir era él, ni a mí se me ocurrió que alguien que se decía que era muy importante iba a estar con un delantal gris "no del todo nuevo" y en una silla que deseaba mucho que desear. Me dijo que la reunión iba a ser "en ese lugar que estaba al fondo del corredor" y allí me quedé esperando a los profesores. Llegaron los profesores titulares que eran parte del Departamento en ese momento (Dres. Carlos Cardini, Moisés Grinstein, O. Guagnini). Entonces llamaron por el interno al Dr. Leloir y cuando llegó... era el mismo que con su aspecto de ordenanza pobre me había recibido cuando golpeé la puerta principal. Notablemente, esa silla peculiar mucho más tarde se hizo famosa cuando le dieron el Premio Nobel.

Comenzó la reunión y el Dr. Cardini planteó el problema de que en esa reunión de Departamento solo debía haber profesores titulares y que no correspondía que yo (un simple Jefe de TP) estuviera presente. Empezamos mal, pensé yo. Yo aclaré que había ido porque me habían mencionado que en la nueva estructura de los Departamentos correspondía que hubiera un representante del Personal Docente Auxiliar

y que ellos me habían elegido para esa participación. Me preguntaron si yo tenía alguna nota en mano que así lo probara. Yo dije que no, porque ni siquiera se me había ocurrido que pudiera pasar algo así. Pasó que para calmar los ánimos de los titulares, el Dr. Leloir ofreció hablar al Decanato (en Perú 222) para preguntar sobre la cuestión. Le dijeron que sí correspondía y que yo había sido el elegido... qué manera fea de empezar. Para colmo el tema central que planteó el Dr. Cardini fue la reestructuración del Departamento y una de sus propuestas incluía suprimir Toxicología y Química Legal, pues según la veía él era una simple extensión de la Química Analítica que ya se conocía y que era, por lo tanto, innecesaria. Madre mía, se armó una disputa seria conmigo. Recuerdo que fui al lugar de la Biblioteca que había allí mismo, tomé un ejemplar último del *Chemical Abstracts* y señalé lo que en otras partes del mundo los resúmenes mostraban: las "otras cosas" que la toxicología mundial veía importantes aparte de las que yo personalmente creía importantes y que había "mamado" del capítulo de "*inhibitors*" del Dixon y Webb. Fue una manera terrible de empezar mi relación con el nuevo Departamento. Para colmo yo estaba cercano a terminar de escribir mi tesis cuya evaluación ese mismo Departamento tendría en sus manos, sabiendo que el padrino de la misma, el Dr. Gaudy, no estaba en el país y probablemente había fallecido. Se venía la noche...

Los requerimientos para los planes de ejecución de una tesis habían cambiado montones de veces, había que hacer cursos nuevos, etc., etc. Yo había hecho muchos simplemente por inquietud propia y deseo de aprender pero... no había hecho Química Biológica I (porque no era requerimiento en la especialidad Analítica). Decidí enfrentar el pro-

blema, porque no me quedaba otra. Como graduado que ya era (Licenciado) tenía en esa época el derecho a hacer una materia dada sin la obligatoriedad de la correlativa, pero tenía que tener la autorización del Profesor Titular de esa materia. Yo elegí hacer Química Biológica II (pero no tenía la I) y ella se hacía en Campomar y su titular era el mismísimo Dr. Cardini con quien había discutido. Evidentemente, "mi caso era raro" y atípico. Para colmo, el año anterior (cuando se hizo la cursada por primera vez) el Dr. Cardini había tenido una experiencia que había sido horrible. Esa Química Biológica II nueva había sido hecha por docentes de la Biológica I que le generaron conflictos, porque "sus notas finales habían sido menos buenas que las de otros alumnos comunes". Él creyó que yo podría pretender algún privilegio por ser docente y yo le garanticé que yo no pretendía ningún privilegio. Y así fue que me volqué a este curso "a muerte". Era anual. Una primera mitad con teóricas y TPs full time (conseguí autorización en CITEFA) y otra mitad involucrado en alguno de los grupos de trabajo de Campomar. Me fue espectacular. Saqué el máximo de notas. En los TPs yo tenía una experiencia a veces mayor que la de los docentes auxiliares. Al fin y al cabo para esa época yo tenía hasta distinciones por aportes en Enzimología Clínica. Tenía ahora el aprecio personal no sólo de los docentes sino también el afecto personal del Dr. Cardini y del Dr. Leloir. Disfruté de ello todo el resto de mi carrera. Presenté mi tesis atípica y el jurado lo constituyeron el Dr. Stoppani, el Dr. Enrico Cabib y el Dr. Guagnini.

El primer problema fue averiguar en detalle cómo había hecho cada experimento. Esa tarea le quedó al Dr. Cabib y era lógico que así fuera. Mi tesis tenía que ver con colinesterasa y él hacía poco había estado en

el laboratorio del Dr. I.B. Wilson (el que descubrió toda la estructura de su centro activo, la interacción con tóxicos fosforados y aún diseñó los tratamientos en base teórica).

El Dr. Stoppani también conocía a la colinesterasa muy bien, aunque la medía por métodos manométricos (yo había hecho su curso al respecto) pero en mi caso yo empleaba un método mucho mejor, titigráfico. El Dr. Guagnini no compartía conceptualmente mi enfoque de la toxicología. El análisis de mis experimentos con el Dr. Cabib llevó una semana. Tuve que hacer dos seminarios al medio día en Campomar para contar mis conclusiones teóricas. También invitaron a los mismos a los investigadores del Instituto de Neurobiología del segundo piso. Me banqué bien las preguntas. La tesis se aprobó, mis relaciones con Campomar eran excelentes y ahora el otro sueño a cumplir: la beca externa. Me interesaba, en especial, conocer "la otra cara de la luna". Había hurgado sobre lo que "los tóxicos le hacen a las enzimas", pero ahora me parecía crítico aprender "lo que las enzimas le hacen a los tóxicos". En realidad, ese enfoque había comenzado intensamente desde el lado de la farmacología y más bien con un interés como mecanismo de desintoxicación.

Esos estudios habían sido liderados en ese entonces por el Dr. R.T. Williams en el Reino Unido y por el Dr. B.B. Brodie y el Dr. J.R. Gillette en EE.UU. La financiación debía surgir de CONICET o de la UBA. Ambos casos no fueron fáciles y estuvieron llenos de problemas propios de la época (que prefiero no comentar). Me enteré por parte del Dr. Cattaneo muchos años después, que fue crítica la opinión que hizo de mí el Dr. Cardini en una larga carta de recomendación. Tuve también el apoyo

incondicional del Dr. Cattaneo, que tenía claras mis dificultades. Yo había optado por el laboratorio del Dr. Brodie, por un trabajo de él que me había encantado y que tenía que ver con la filogenia y ontogenia del metabolismo de sustancias extrañas al organismo (para él, siempre pensando en fármacos).

La cuestión es que me salió la beca de CONICET y ahora debía ir al *Laboratory of Chemical Pharmacology (LCP)* del *National Heart and Lung Institute*, dependiente del *National Institutes of Health (NIH)* en Bethesda, Maryland, EE.UU.

Ni yo ni mi esposa habíamos viajado al exterior jamás, ni siquiera viajado en avión (ni sabíamos como era el interior de un avión). Yo podía leer razonablemente bien inglés técnico, pero me costaba mucho entender a otros de habla inglesa. Viajábamos los cuatro (mi esposa, los dos chicos de 5 y 3 años y yo). Mi falta de "potrero" viajero era tan grande que me asusté cuando la azafata hizo (mirándonos a nosotros) el *show* del uso del salvavidas y la máscara de oxígeno por si "llegaba a ser necesario". Pero yo no entendía porque nos lo decía (en inglés) a nosotros en especial y en cambio ¡el resto de la cabina apenas le prestaba atención a la azafata y tomaba whisky! El viaje era a Miami con conexión desde allí a Washington, que salía cinco horas después. En Miami nos esperaba el Dr. Eduardo Charreau y su esposa (que ya eran expertos en viajes) y nos llevaron a pasear en ese espacio de espera. Él había viajado el día anterior e iba a Harvard con una beca del NIH. El Dr. Charreau había estado en mi laboratorio durante el Servicio Militar en CITEFA y era un amigo personal. La visión de una ciudad tan lujosa como Miami, me impresionó mucho y me deprimió seriamente acerca de

la diferencia tremenda con el Buenos Aires que dejábamos atrás (para el 5 de noviembre de 1966).

Llegamos al aeropuerto de Baltimore donde nos esperaba el Dr. J.R. Gillette, quien nos llevó a un hotel económico, donde veríamos luego como resolver el problema de la vivienda y "otro" que no se nos había ocurrido: tener un vehículo. Bethesda en esa época era tan auto-dependiente que las calles no tenían veredas, y peor, hacía falta alquilar un auto para poder salir a comprar uno o para elegir vivienda. Allí nos ayudó un tal Dr. G. Krishna muy amistoso y finalmente nos ubicamos en un lugar más económico y cercano (en Rockville), luego compramos a otro becario un auto usado que fue genialmente bueno.

También nos enteramos de algo insólito. Otro argentino, el Dr. Francisco Stefano (discípulo de Houssay) también iba a ir al LCP, en el área dedicada a catecolaminas, histaminas, etc. y trabajaría con el Dr. Brodie. Yo trabajaría con el Dr. Gillette en *Drug Metabolism*. Lo lindo fue que terminamos viviendo en el mismo complejo de departamentos en Rockville y que éramos vecinos. Ello fue además muy bueno para ambas familias. Ellos tenían una hija chiquita y su esposa se llevaba muy bien con la mía.

Finalmente fui al LCP que estaba en el edificio 10 del campus del NIH. El campus tenía en esa época "sólo 37 edificios", muchos miles de empleados, infinitos sitios de estacionamientos para autos, una hermosa cantidad de árboles enormes y para mi sorpresa (y agrado) una inmensa cantidad de simpáticas ardillas, que sin temer a los humanos, andaban por todos lados. El edificio 10 era un monstruo en su tamaño, de alrededor de 14 pisos y de por lo menos,

200 metros de lado. Los corredores parecían infinitamente largos. El laboratorio donde fui a parar era el 8N-113. En otros pisos había partes con investigación clínica. El LCP cubría los pisos 8 y 9 y tenía otra parte separada en otro edificio. Había una cantidad infinita de equipos por los laboratorios y aún en los corredores. Yo no tenía idea en esa época sobre lo que era el NIH. Esa ignorancia tenía su origen en haber actuado en Argentina en un lugar alejado por completo del medio académico médico vinculado con la investigación. ¡Como imaginar que yo iría a parar a la institución más rica del país más rico del mundo! Los primeros meses me sentía perdido. Me costaba mucho entender el inglés norteamericano. Para colmo pronto empezamos a vivir el invierno severo con fuerte nevada (habíamos llegado el 5 de noviembre). Nosotros jamás habíamos visto siquiera la nieve en Argentina. Me llevaba media hora quitar la capa de nieve de arriba del auto y habilitarlo para salir. Había que asegurar que no se enfermaran los hijos y que tuvieran en que entretenerse. El período hasta marzo fue el más complicado profesionalmente en el laboratorio para mí. Posteriormente ya tenía una tarea que podía hacer correctamente, manejaba equipos que necesitaba sin problemas y estudiaba metabolismos de fármacos en distintas especies (rata, ratón, cobayo, mono, conejo). Yo ya medía distintos metabolismos y el citocromo P450. Terminé el primer trabajo que me había encomendado el Dr. Gillette (Castro y Gillette, 1967). Eso fue bueno porque él empezó a confiar en mis posibilidades (solo había publicado *reviews* durante dos años y repletos de *unpublished observations*). Pero mi problema era que yo estaba deseoso de poder hacer algo en Toxicología y de ser posible, con tetracloruro de carbono ¡El Dr. Gillette me dio vía libre para hacerlo! Empezó a pasar que otros miembros

del LCP se llevaban bien conmigo y me apoyaron en los estudios. Primero el Dr. H. Sasame, luego otros más. Para abril ya estaba totalmente aclimatado al LCP y produciendo con todo. Me ofrecieron financiación para ir al Congreso de FASEB en Chicago. Podía ir con el auto y fuimos los cuatro y disfrutamos no sólo el evento, sino la ciudad también. Allí nos encontramos 35 argentinos que habían ido al FASEB (entre ellos estaba también el Dr. Charreau) y cada uno contaba sus experiencias.

El resto del año fue tremendamente productivo y razonablemente agradable. El problema era que las posibilidades de "hacer cosas" en un lugar así eran tantas que siempre pensaba que podía iniciar una nueva. Varios querían trabajar junto conmigo y nos llevábamos muy bien. Terminé en esa estadía cinco trabajos que fueron saliendo. Mi estadía que era por un año se extendió dos meses más con una beca del propio NIH. Mi problema era el futuro. Ahora tenía claro que podía hacer cosas pero también sabía que mi laboratorio en CITEFA no era el NIH. Esa producción fue record para ese período. El Dr. Gillette nos hizo una despedida linda en su casa y me dieron "la lapicera grabada del LCP" al año, cosa que según "los entendidos" ocurría solo después de dos años de estadía. Pero nosotros extrañábamos mucho a la familia y era el momento de volver a casa. Basta de enviar sobres con diapositivas a la familia cada semana que ellos miraban juntos en un proyector.

Una cosa muy importante también ocurrió durante esos catorce meses en NIH-Rockville-Bethesda-Washington DC. Durante ese período vino a Washington el Dr. Houssay por lo menos en tres oportunidades. Él era el vínculo con la Organización Panamericana de la Salud que tiene sede allí. Cada vez que iba

allí nos hablaba por teléfono a casa en algún momento ¡y entre las 6 y las 7 de la mañana! Fue de visita al LCP "a averiguar como andaban sus dos becarios de CONICET" (Stefano y yo) y el detalle de la opinión de quienes eran los que los dirigían. Gracias a Dios fue muy favorable la opinión que recogió de los dos.

¡De vuelta en Argentina! Por un lado la alegría enorme del reencuentro con la familia. Estaban todos esperándonos en Ezeiza: mis padres, mi hermana y mi cuñado, los padres de mi esposa, mis tíos. Al volver me reencontré con el laboratorio y sus lejanas posibilidades con respecto a lo que había vivido en el NIH. Tampoco tenía el auto, que lo había vendido para poder llevar unos dólares, por si tenía problemas inesperados. Dejé amigos en EE.UU., que aún hoy contacto.

¿Que podía hacer? Sabía que existían proyectos que financiaba el NIH en el exterior (por ejemplo, el Dr. Houssay los tuvo, el Dr. Leloir los tuvo, y algunos otros también). Llegué a la conclusión que no tenía alternativa que fuera peor que no tener dinero para trabajar. Logré la autorización del Presidente de CITEFA (el Almirante Fernando Milia) y presenté proyectos al NIH y también al CONICET ¡Salieron los dos! Allí empezó una etapa muy buena del laboratorio. Ahora era inaceptable para mí no hacer. Sabía que sí tenía un proyecto podría tener resultados de interés. El tema elegido era "Mecanismo de la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono". Esta combinación era un sistema modelo de daño celular. Un tóxico de bajo peso molecular y que tiene un metabolismo aparentemente simple y el blanco de daño, el hígado, un órgano cuya bioquímica, función y estructura era la más conocida. Conceptualmente el proyecto podría haberse llamado "Mecanismo de daño



celular por tóxicos”, pues intentaba lograr reglas generales de porqué los tóxicos son tóxicos. Hilando más fino, podía haberse llamado, también, (y en inglés) “*Chemically-induced free radical cell injury*”

Curiosamente, con este proyecto la idea era tratar de explicar paso a paso porque el CCl<sub>4</sub> produce en 24 horas necrosis hepática en un 80-90% y como ese conocimiento podía ser usado para lograr mejores modos diagnósticos y tratamientos preventivos o terapéuticos. El objetivo era luego ver si las reglas de la toxicidad aprendidas y los tratamientos podían extrapolarse a 1) efectos del CCl<sub>4</sub> en otros órganos, 2) otros tóxicos hepáticos, 3) otros tóxicos actuando en otros órganos, 4) otros tóxicos actuando en otros seres vivos.

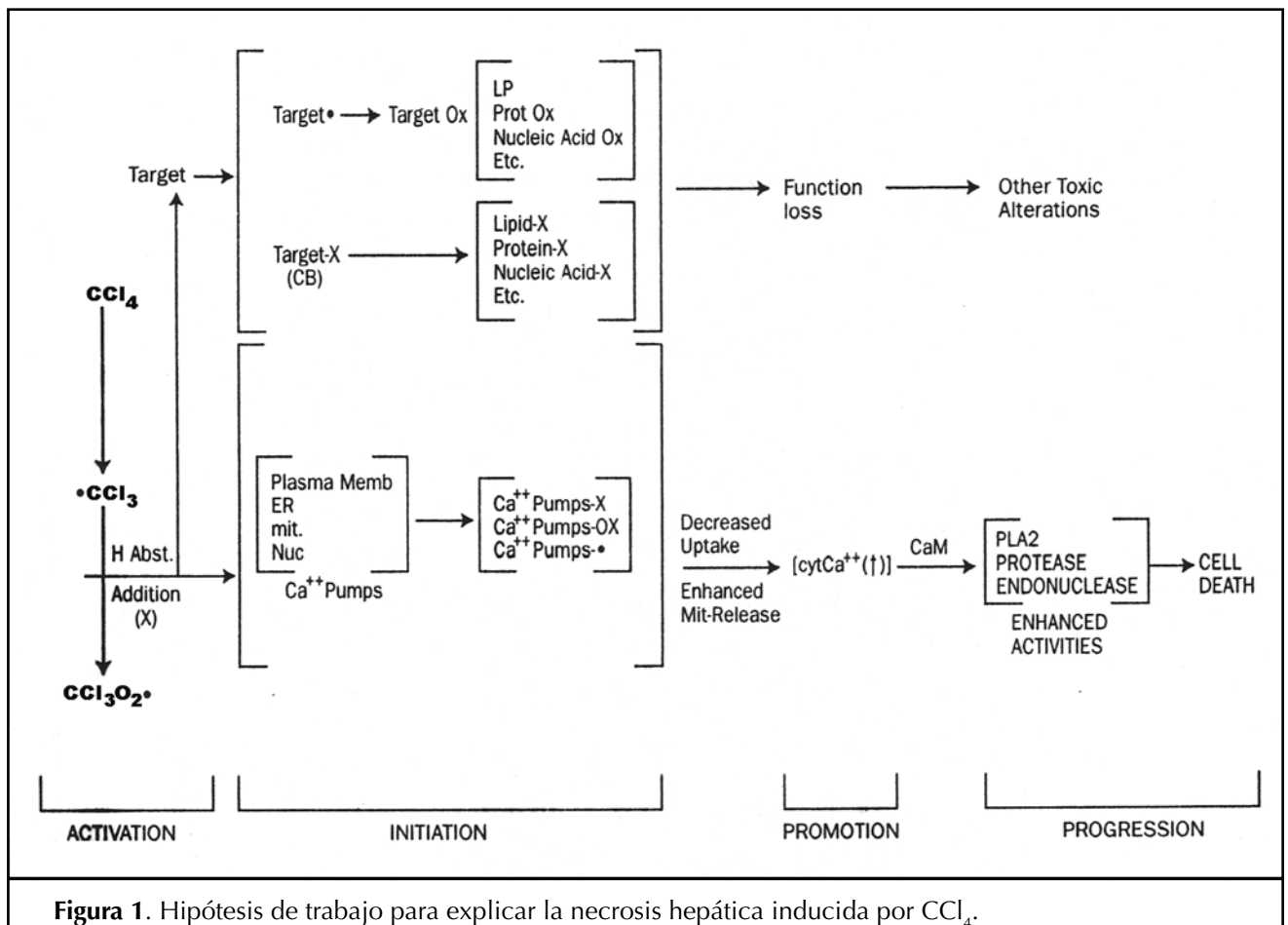
Al estudiar otros tóxicos hepáticos siempre disfruté en incluir algunos carcinógenos potentes (como las N-nitrosaminas), también usé el estudio de los fármacos antichagásicos Nifurtimox y Benznidazol como “otros tóxicos” actuando sobre distintos órganos (ya que era crítico ser entendido acerca de la utilidad de estos estudios). Cuando estudiamos “otros tóxicos” sobre otros seres vivos recurrimos al efecto del Benznidazol y otros compuestos actuando ahora sobre un ser unicelular relevante para ser entendido: el *Trypanosoma cruzi* (en colaboración con el Dr. Juan J. Cazzulo).

Este proyecto con apoyo del NIH tuvo un financiamiento ininterrumpido durante el período 1969-1996. Incluso, tuvimos dos proyectos simultáneamente durante seis años. Uno sobre mecanismos de toxicidad

aguda y otro de carcinogénesis. También tuvimos apoyo del CONICET, de la SECyT y de CITEFA.

Una descripción resumida de nuestros estudios sobre el CCl<sub>4</sub> y de su interés para imaginar explicaciones, hipótesis e intentos de tratamientos eficaces, se ilustra en la Figura 1 para el caso de la necrosis hepática. Se establecieron los procesos de activación enzimática a metabolitos reactivos (radicales libres-CCl<sub>3</sub>) y como sus reacciones de interacción covalente o sus reacciones de abstracción de hidrógeno de blancos celulares hepáticos (proteínas, lípidos, ADN, hemo, etc.) estaban involucrados en el inicio del proceso dañino.

Nos pareció importante luego tratar de entender que eventos críticos eran lo que esos procesos ini-



ciales disparaban vía interacciones covalentes o estrés oxidativo y que constituían los pasos siguientes que conducían a la muerte celular. Fue entonces que necesitamos seguir ese proceso a otros niveles (por ejemplo, estudiándolo detalladamente por microscopía electrónica e histológicamente).

Como se postulaba en la época, los procesos blancos del daño de la siguiente etapa podrían ocurrir sobre las bombas de calcio presentes en microsomas y mitocondrias y ello conduciría a una acumulación nefasta del calcio celular. Decidimos verificar si era factible emplear quelantes de calcio que tuvieran cierto grado de liposolubilidad como tratamiento contra la necrosis. Varios quelantes específicos de calcio fueron efectivos (alizarina sulfato sódico, calción y Arsenazo III) (Castro y Castro, 1997a,b). Como muchas actividades mediadas por calcio requieren la participación de la hormona calmodulina, pensamos que esta última, quizás, también tuviera alguna participación en el proceso de daño celular y así pareció ser. Con conocidos fármacos, con capacidad anticalmodulínica, también pudo prevenirse en buena parte la acción necrogénica del  $\text{CCl}_4$ . También eran efectivos ciertos bloqueantes de la acción del calcio (Castro y Castro, 1997a,b).

¿Qué proceso tan dañino iniciaba esa participación calmodulina-calcio dependiente, que llevaba a la muerte celular? Todos éstos eran tratamientos que eran capaces de actuar aún 6 o diez horas después de administrado el  $\text{CCl}_4$  ¡Nunca hasta esa época se había encontrado tratamiento alguno que fuera efectivo dado después del  $\text{CCl}_4$ ! Era excitante, la microscopía electrónica del hígado, a 6-10 horas después del  $\text{CCl}_4$  ya mostraba daños tremendos

en el retículo endoplásmico y en mitocondrias. Los tratamientos que manejábamos parecían actuar cerca del denominado "punto de no retorno". Pero esa situación es la más común en las intoxicaciones humanas. Pudimos ver que esa acumulación de calcio-calmodulina dependiente estimulaba procesos degradativos de fosfolípidos y proteínas y potencialmente, de ácidos nucleicos. Fue así que encontramos que inhibidores de proteasas y fosfolipasas también eran capaces de prevenir a 6 o 10 horas la necrosis hepática por  $\text{CCl}_4$  (Castro y Castro, 1997a,b). Hicimos extrapolaciones con potencialidad antidótica a otros tóxicos hepáticos como dimetilnitrosamina, tioacetamida, aflatoxina, bromobenceno, alcohol alílico, etc.

Como el  $\text{CCl}_4$  debe su toxicidad a que es capaz de generar radicales libres ( $\cdot\text{CCl}_3$  y  $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$ ) y promover el proceso de estrés oxidativo (donde también se generan radicales libres, las ROS), también estudiamos la capacidad de impedir la necrosis hepática por  $\text{CCl}_4$  con varios compuestos radioprotectores (ej. cistamina, cisteamina, cisteína, WR1605, AET, N-acetilcisteína, glutatión) y todos ellos funcionaron muy bien.

También verificamos la susceptibilidad a la acción tóxica del  $\text{CCl}_4$  en otros órganos que tienen distintos contenidos de CYP2E1 y aún en especies que casi carecen de él (ej. la gallina) y por supuesto, la gallina es resistente a su efecto, a tal punto que en una época se usaba el  $\text{CCl}_4$  como vermífida en estas aves (Castro y Castro, 1997a,b).

En definitiva, el estudio de la acción necrogénica del  $\text{CCl}_4$  fue determinante para nuestra formación en toxicología y, a su vez, permitió tener apoyo internacional del NIH durante 27 años.

## ■ CARCINOGENESIS QUÍMICA AMBIENTAL

Pero había un problema para mí y que era mi viejo deseo de poder hacer alguna cosa útil vinculada con la carcinogénesis. El inicio de ese sentimiento fue el 7 de julio de 1947. Yo tenía 14 años y nunca había oído mucho de la palabra cáncer. Por primera vez, (y única, aunque parezca insólitamente raro) había visto llorar a mi mamá. Un llamado telefónico le hizo saber que la tía Rita estaba muy mal y que se iba a morir porque tenía cáncer. Había sido como una madre para ella y la que la había cuidado tanto cuando vino sola de España a los 14 años. Yo quedé impactado para siempre. Ahora, las cosas me parecían muy distintas. En mis viajes anuales al NIH pasaba largas horas en su biblioteca y en la cercana *National Library of Medicine*. Sacaba centenas (o más) de fotocopias sobre lo que necesitaba para mi proyecto y también sobre carcinogénesis química. Sabía que ahora había un alud de información epidemiológica que claramente indicaba la importancia de factores ambientales en la génesis de los cánceres humanos y que ubicarlos y estudiar las razones de su acción eran importantes para racionalizar una prevención. También había podido seguir el desarrollo de los nuevos tratamientos que se estaban desarrollando en los "*clinical trials*" en el NIH para leucemia (veía en el comedor a mamás con sus hijos peladitos y oía sus expectativas entusiastas desde mi mesa cercana. Muchos eran pacientes de distintos países y de habla hispana).

Traté de mejorar información en aspectos que ahora sabía que iba a necesitar si quería hacer algo útil. Fue así que gané una beca de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC). En ese periodo estuve

aprendiendo procedimientos de aislamiento y análisis de bases de ácidos nucleicos en la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) en Lyon, Francia, bajo la dirección del Dr. R. Montesano. Esa estadía me permitió también aprender más sobre los avances que la epidemiología estaba apuntando a la génesis del cáncer humano.

A lo largo de esos años el laboratorio logró también que otros miembros del grupo se formaran en temas vinculados (la Dra. María I. Díaz Gómez en carcinogénesis química, la Dra. Élica C. de Ferreyra en histoquímica, el Dr. Héctor M. Godoy en análisis de N-nitrosaminas, Carmen en metodologías de microscopía electrónica, María del Carmen Villarruel en análisis de carcinógenos en alimentos y Gerardo en técnicas de GC-MS para el análisis de bases de ADN). Todo ahora parecía factible de algo.

En los últimos seis años contamos con el apoyo del NIH para otro proyecto más, uno sobre el mecanismo de la carcinogenicidad del  $\text{CCl}_4$  (era el inicio más lógico). Este compuesto era nuestro *pet* preferido. Es hepato-carcinogénico y, para colmo, se lo había encontrado presente en aguas de consumo humano junto con su metabolito, el cloroformo.

Tuvimos resultados interesantes en este proyecto. Uno de ellos fue que observamos que la activación a radicales libres  $\cdot\text{CCl}_3$  había sido tan relevante en el caso de la necrosis hepática a nivel del retículo endoplásmico, también podía ocurrir en la membrana externa de preparados de núcleos totalmente libres de contaminación por retículo endoplásmico. La importancia reside en que los  $\cdot\text{CCl}_3$  son tan reactivos que no tienen capacidad de migrar desde el retículo endoplásmico distante (molecularmente) al núcleo. Allí

podimos verificar no solamente la unión al ADN, sino también a lípidos de su membrana y quizás más importante, a las distintas fracciones de las proteínas nucleares (Castro y cols., 1989). También estudiamos la naturaleza química de las interacciones de los  $\cdot\text{CCl}_3$  sobre las bases del ADN, algunos aminoácidos y lípidos (revisión en Castro y Castro, 1997b).

Paralelamente desarrollamos una actividad intensa en el campo de la carcinogénesis por N-nitrosaminas. En contraste con el caso del  $\text{CCl}_4$ , las nitrosaminas (ej.: dimetil; dietil; otras) son carcinógenos potentes y ubicuos en el medio ambiente (alimentos; bebidas alcohólicas; humo de cigarrillo, etc.) ¡En algunos casos pueden producir cáncer después de exponer los animales a una sola dosis! La dimetilnitrosamina era particularmente atractiva para estudiar. Se activa de un modo parecido al  $\text{CCl}_4$  (vía el CYP2E1). Sus efectos dañinos son mediados por la producción de un metabolito reactivo, el ión carbonio  $^+\text{CH}_3$ . Este reacciona con el ADN y las proteínas.

En esa época se consideraba que no había ninguna especie que fuera resistente a la acción tóxica de la dimetilnitrosamina. Nosotros demostramos que no era así para el caso de la gallina (como pasaba con el  $\text{CCl}_4$ ) y aún con otra ave; la paloma. Estas aves tienen una baja capacidad metabolizadora de Fase I (Godoy y cols., 1982).

En los estudios sobre el metabolismo pudimos verificar que la dietilnitrosamina (mucho más potente carcinógeno que la dimetilada) no parecía activarse igual que la dimetilnitrosamina. También verificamos la existencia de un camino metabólico reductivo para la dimetilnitrosamina, que conducía a la hidracina correspondiente (Godoy y cols.,

1983). Ello parecía muy relevante porque se le atribuía en algunos estudios un rol en el cáncer de colon y a su vez se sabía que varias hidracinas producían cáncer de colon. Por ello nos interesó el modelo experimental de los visones, los cuales a pesar de ser carnívoros no habían evidenciado cáncer de colon pero sí de hígado al exponerse a nitrosaminas en su alimento a base de pescadillo (Martino y cols., 1988).

Hicimos estudios en otros órganos de la rata que fueron de interés, por ejemplo en el ovario, donde verificamos interacciones con su ADN y proteínas, derivadas de un metabolismo activamente *in situ*. Ello pareció de alto interés debido a la presencia relevante de dimetilnitrosamina en el humo del tabaco y debido al riesgo que ello implicaba para descendencia que podía involucrar esas interacciones (Díaz Gómez y cols., 1988).

La exposición de la mujer que está amamantando a nitrosaminas fuertemente carcinogénicas presentes en el humo del tabaco (por ejemplo, dimetilnitrosamina; nitrosopirrolidina y nitrosornicotina también puede iniciar el proceso de mutagénesis y carcinogénesis en la cría que amamanta como evidenció la formación de sus metabolitos reactivos con las bases de ADN (Díaz Gómez y cols., 1986).

#### ■ CHAGAS: UNA APLICACIÓN DEL CONOCIMIENTO DE LOS MECANISMOS DE TOXICIDAD

Un hecho que no tenía previsto ocurrió en cierto punto de la vida del laboratorio, que nos llevó a incluir otras actividades experimentales que probaron ser duraderas y exitosas. Se suponía que una de mis obligaciones principales en CITEFA era el desarrollo de la Toxicología en el país; para colmo yo la considera-

ba ligada con una multitud de profesiones y especialidades.

Vecino a nuestro laboratorio había otro que era de síntesis orgánica y que tenía buena capacidad en síntesis de componentes variados (incluyendo organofosforados). Traté de interesarlos en que en vez de guardar el frasquito de lo que sintetizaban y publicaran el *paper* respectivo también intentaran ver si era efectivo frente a una plaga relevante para el país, por ejemplo la vinchuca. Tomaron con entusiasmo e interés esa propuesta, e incorporaron a una bióloga en sus estudios.

Comenzaron a ensayar primero los compuestos que en esa época se empleaban para el control del *Triatoma infestans* en el país – ej., malation – Era el inicio de una "Entomotoxicología" (yo mientras tanto estaba inmerso en el  $\text{CCl}_4$ , las nitrosaminas y esas yerbas). Ellos observaron que las vinchucas aparentaban tolerar cuanto insecticida probaran. Parecía que la vinchuca no absorbía los compuestos que ensayaban. Y este era un insecto que se alimentaba de sangre. Me contaron el problema y recuerdo que les pregunté "¿este bicho respira?" "Sí, tiene espiráculos para ello" me respondieron. Les dije que creía que las podría reventar y quizás a sus huevos también. Sucede que yo empleaba bromuro de metilo para esterilizar la viruta de las camas de las ratas en esa época. Lo probamos y aún muy diluido mató las vinchucas y a sus huevos rápidamente. El anhídrido sulfuroso también lo hacía pero era menos potente. El entusiasmo llegó a que estudiáramos juntos el mecanismo de la alquilación que ocurría en sus componentes tisulares (Castro y cols., 1976).

El entusiasmo hizo incluso que probáramos lo que sabía que se hacía en EE.UU. para el control de

termitas en las casas; "encarpar" un rancho y gasearlo. No se tocaba nada de lo que había adentro (ello sí era un problema serio con el malation). Fuimos todos a Catamarca y se hizo un estudio comparado de ambos procesos (el de malation y el de bromuro de metilo).

Viene a propósito contar lo que fue esta experiencia para mí y como cambió en buena parte a mi laboratorio (no al otro). Nunca había visto un rancho y menos uno lleno de vinchucas y un montón de otros insectos. Como en el procedimiento que empleaba malation insuflado a alta presión debían sacar todas las cosas que había adentro del rancho; pude ver dos cosas terribles: una miráda de vinchucas salió corriendo fuera del catre, colchones, cuadritos, etc., etc. Pero lo peor para mí fue que pude entender que un problema grave era la educación que necesitaba esa gente del rancho. Me preguntaban a mí "¿cuál es la chinche mala?" de todos esos insectos que salían del rancho corriendo. Discutía la mujer con su esposo acerca de cuál era cuál. Volví al laboratorio muy preocupado. El grupo de jóvenes que trataba el tema Entomotoxicología estaba entusiasmado y hoy son un grupo importante especializado al respecto y también sobre otras plagas.

Pero en mi caso sucedió algo medio inesperado; yo había vuelto a mis locuras del  $\text{CCl}_4$ , las nitrosaminas y a mis deseos de encontrar mecanismos básicos de "porqué las cosas son tóxicas" (los insectos habían sido útiles como modelo también). Resulta que mi amigo el Dr. Stefano (a cargo en esa época del Instituto de Investigaciones Farmacológicas de CONICET) me contactó para que yo tratara de completar la formación de una becaria de su instituto en metodologías de biotransformación de fármacos porque ella intentaría

luego completar su formación en EE.UU.

También había llegado al laboratorio recientemente la Dra. Edith G. Díaz, y habiendo tomado conciencia de lo grave que era el problema del Mal de Chagas, creí que lo mejor era aprovechar esta situación y estudiar algo que hiciera falta y que fuera complementario de lo que separadamente hacía el grupo de Entomotoxicología de CITEFA: estudiar los fármacos existentes que se empleaban para tratar la enfermedad. Hacía relativamente poco se habían introducido dos, el Nifurtimox (un nitrofurano) y el Benznidazol (un nitroimidazol). En el caso de Nifurtimox había una publicación exhaustiva sobre los ensayos que efectuó Bayer al comercializar el producto en la década del sesenta. En el caso de Benznidazol (Hoffman La Roche) sólo pude encontrar un trabajo acerca de su efectividad sobre el *Trypanosoma cruzi*.

Mi reflexión fue que en ambos casos era importante ya fuera completar lo que era conveniente actualizar de los ensayos realizados (caso del Nifurtimox) y en el caso del Benznidazol prácticamente era generar una enorme cantidad de información necesaria y que por alguna razón no estaba disponible. Pensaba que por sus estructuras químicas eran de esperar riesgos que no se habían establecido aún, por ser compuestos nitroderivados. Comenzamos estudiando el proceso de metabolización reductiva de ambos compuestos en materia fecal de rata y humana. La nitroreducción fue muy intensa para ambos compuestos y estaba mediada por las bacterias presentes en ellas (revisión en Castro y cols., 2006).

Una preocupación importante fue darse cuenta que hacía falta conocer mucho más sobre el meta-

bolismo nitroreductivo gravitante de ambos fármacos para poder interpolar los datos experimentales que había para el caso del Nifurtimox y para encarar lo necesario a efectuar para el caso del Benznidazol. Fue así que encaramos ese problema durante años. Se estudió ese metabolismo en distintas especies que se habían empleado o que se debieran emplear en distintos órganos y se empezaron a lograr resultados interesantes y más aún aplicaciones potenciales útiles en los tratamientos. Por ejemplo, se verificó que no debían usarse estos compuestos durante el embarazo puesto que los metabolitos reactivos del Benznidazol reaccionaban químicamente tanto con los componentes prácticos de la madre como con los del feto (de Toranzo y cols., 1984). En esa época había quienes creían que podía ser útil tratar a la mujer embarazada para evitar la infección del recién nacido. Estudios posteriores

nuestros evidenciaron que era recomendable hacer los tratamientos en el recién nacido y antes de que las enzimas bioactivantes del Benznidazol o el Nifurtimox a metabolitos tóxicos adquieran mayor actividad. Ello es lo que hoy se hace en la clínica y de hecho la toxicidad de ambos compuestos en los primeros tiempos de vida no es un problema (Aguilar y cols., 1987a, 1990; Bulffer y cols., 2011a).

Los estudios en distintas especies también fueron útiles porque evidenciaron que la especie más adecuada para evaluar la carcinogenicidad potencial de estos compuestos debería haber sido el ratón y no la rata (Aguilar y cols., 1987b). Ello se vio como más relevante cuando en nuestros estudios se pudo verificar que los metabolitos reactivos del Benznidazol reaccionaban covalentemente con el ADN y las proteínas nucleares y que ambos compuestos

tenían propiedades mutagénicas (Gorla y Castro, 1985; Gorla y cols., 1986). También pudo verificarse que estos fármacos pueden pasar vía leche materna al lactante y modificar la respuesta del mismo a los efectos de otros compuestos cuyo metabolismo sea inducido por inductores del tipo del fenobarbital (Aguilar y cols., 1990).

En los estudios efectuados a lo largo de años acerca de los efectos de ambos compuestos sobre distintos órganos pusimos especial énfasis en aquellos vinculados con reproducción (testículos, ovarios), función endocrina (adrenales), tejido mamario y más recientemente sobre páncreas, colon, esófago y corazón (Castro y cols., 2006; Montalto de Mecca, 2008).

Toda esta información que generamos adquirió particular relevancia a partir del hecho de que

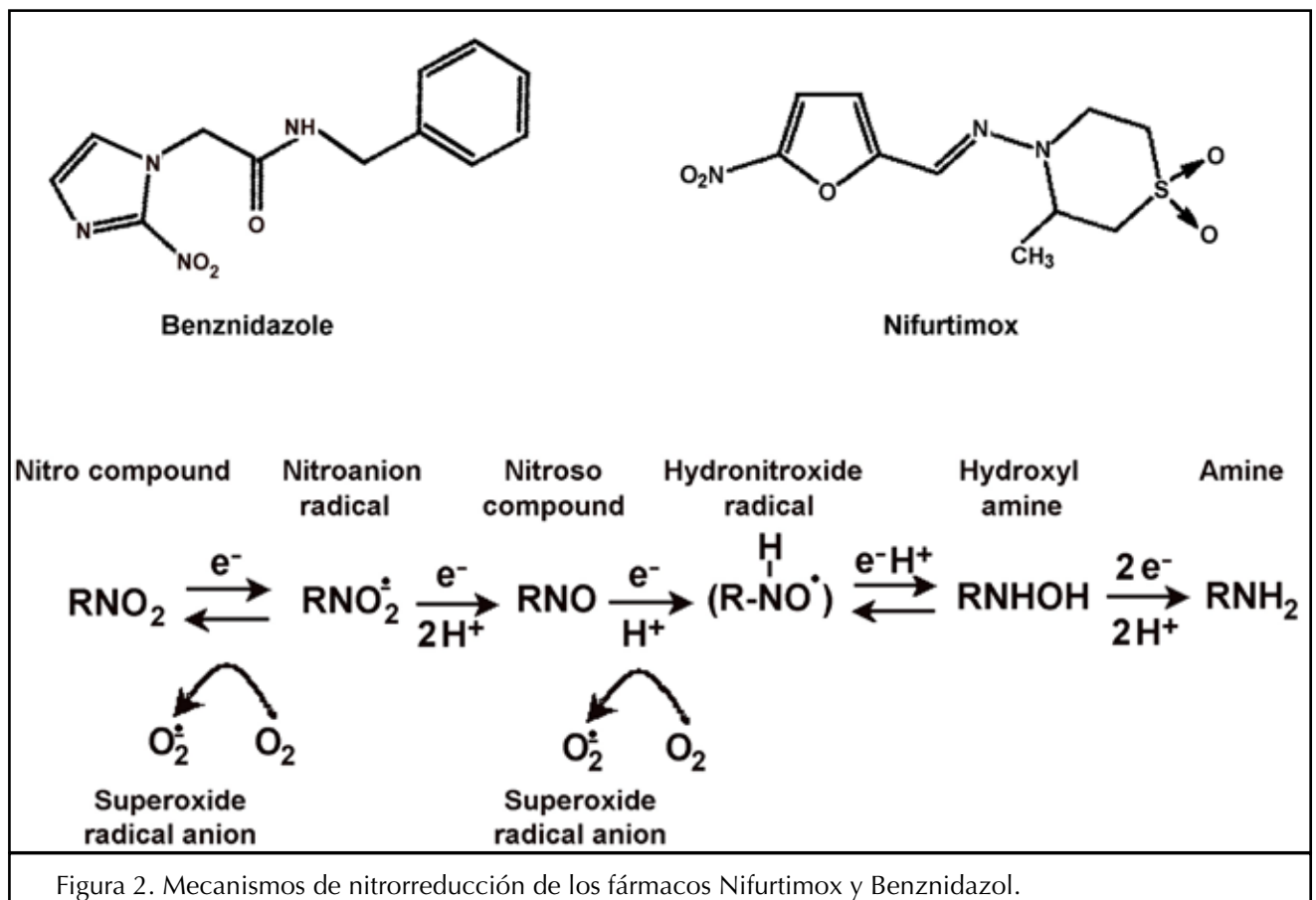


Figura 2. Mecanismos de nitrorreducción de los fármacos Nifurtimox y Benznidazol.

ambos compuestos se empezaron a usar también en etapas crónicas de la enfermedad, en las cuales estos órganos ya tienen alteraciones propias de la enfermedad y que por lo tanto efectos adicionales tóxicos derivados de los tratamientos podrían agravar más la situación. De particular y obvia utilidad resultaron nuestros resultados sobre riesgo cardíaco de tratamiento de Nifurtimox en esa etapa. El Benznidazol no tuvo ese efecto adverso (Montalto de Mecca y cols., 2008).

Completamos más recientemente nuestros aportes tratando de desarrollar metodologías para medir en sangre ambos compuestos en laboratorios que no disponen de equipamiento más sofisticado (Bullffer y cols., 2011b). Los estudios más teóricos sobre el metabolismo efectuados nos permitieron postular que la toxicidad procedía según se ilustra en la Figura 2 y que fue discutida en distintas revisiones de literatura que efectuamos (Castro y cols., 2006).

Un desafío recientemente hecho con el afán de ser útil en este tema se vinculó con el problema de las transfusiones de sangre en áreas donde esta enfermedad es endémica y en situaciones de emergencia en las cuales debe procederse con urgencia y cuando no hay posibilidad de verificar si la sangre está infectada o no hay disponibilidad suficiente de donadores. En esos casos se recomienda el empleo del Violeta de Genciana para efectuar la quimioprofilaxis efectiva. Este aditivo siempre fue visto como un riesgo de carcinogenicidad y mutagenicidad para el recipiente de la transfusión debido a que distintos ensayos de bacterianos mostraron que en efecto este aditivo es mutagénico para leucocitos de la sangre que aporta el dador y además para los del que la recibe (Díaz Gómez y Castro, 2013). Pero

teniendo en cuenta que este compuesto probó ser muy útil en situaciones reales de necesidad, intentamos bloquear ese efecto mutagénico para el recipiente de la transfusión y esto se logró administrándole al que recibe la sangre compuestos como la N-acetil cisteína o el ácido lipoico (esto no tendría problemas, teniendo en cuenta que la sangre ya ha sido liberada del *Trypanosoma cruzi* con el violeta de Genciana previamente) (Díaz Gómez y Castro, 2013).

También hicimos algunos estudios para el desarrollo de nuevos fármacos contra el *Trypanosoma cruzi* mismo. El problema era que en el CEITOX no teníamos cultivos de *T. cruzi*. Pudimos no obstante probar algunas ideas asociándonos con el laboratorio del Dr. Juan J. Cazzulo y con otros. Un punto importante fue que se pudo establecer que la acción tripanomicida del Benznidazol se debería a que el *Trypanosoma cruzi* lo metaboliza a metabolitos reactivos que se unen al ADN, proteínas y lípidos del parásito (de Toranzo y cols., 1988). Pudimos demostrar que en concentraciones micromolares varios inhibidores generales del citocromo P450 eran poderosos tripanomicidas y que interferían con la síntesis de membrana del parásito y con su actividad mitocondrial (Franke de Cazzulo y cols., 1998). También fueron poderosos tripanomicidas varias anticalmodulinas. En el caso de estos fármacos las expectativas de potencial uso clínico quedaron trancas debido a que los efectos sobre el *T. cruzi* ocurrían a muy baja concentración pero también los vinculados con su toxicidad.

#### ■ EL ALCOHOL: UN NUEVO "PET" EN EL LABORATORIO

A pesar de que una fracción importante del tiempo disponible en el laboratorio estaba dedicada a otros proyectos nunca dejamos de

apuntar al área de la carcinogénesis química. Frecuentemente los toxicólogos que estudiaban el tema de la hepatotoxicidad del  $\text{CCl}_4$  mantenían un seguimiento bibliográfico (o experimental a veces) con el tema del efecto del consumo de alcohol sobre el hígado. Yo no fui la excepción y aún durante mi estadía en el NIH hice algún estudio que vinculaba ambos temas. Posteriormente lo seguí leyendo por razones docentes.

Hay razones adicionales que influyeron en mi interés por el tema de la toxicología del alcohol. Entre aquella época de mi beca en NIH en los sesenta y la actualidad, el consumo de alcohol en la Argentina (y en gran parte del mundo) aumentó gravemente. También ello ocurrió en la mujer y dejó hace rato de ser solo problema en los hombres. Además, el hábito de fumar y el consumo de alcohol están entre las causas conocidas más frecuentes de enfermedad y mortalidad. Hay sin embargo aspectos de la gravedad del consumo de alcohol que a mí entender no han tenido atención adecuada por su relevancia: 1) su participación de la promoción de cáncer en distintos órganos; 2) el daño reproductivo que produce en ambos sexos. La población en cambio percibe claramente los efectos sobre el sistema nervioso central y sus consecuencias en la vida diaria (Maciel y cols., 2013; Quintans y cols., 2013).

Para colmo, creo mucho más difícil lograr cambios culturales sobre el abuso del alcohol, como lo que hace poco comenzó a ocurrir con el hábito de fumar. Esto vuelve a la educación algo más crítico para la prevención. También requiere tener que convencer a los usuarios con argumentos que documenten los daños de un modo más convincente y esto solo se logra con estudios sobre los mecanismos de acción tóxica. Eso es de interés de un laboratorio

de investigación. Este tipo de enfoque también dio frutos positivos en el caso del hábito de fumar.

Además del hábito de fumar y de la alimentación, el consumo de alcohol es uno de los tres factores de riesgo más importante para los cánceres humanos. Las localizaciones asociadas con este riesgo incluyen el tracto aerodigestivo superior, el hígado, la mama, el colon y recto y, con algún grado de incertidumbre, estómago, próstata y pulmón (Maciel y cols., 2013). En el CEITOX analizamos el mecanismo por el cual el consumo de alcohol promueve la inducción de cáncer en las tres etapas del proceso: iniciación, promoción y progresión. Se hace énfasis especialmente en la necesidad de una biotransformación del etanol al mutágeno y carcinógeno acetaldehído y de la estimulación de un proceso de generación de radicales libres del propio alcohol (1-hidroxietilo, acetilo) y de especies reactivas de oxígeno (Castro y Castro, 2002). En estudios recientes encontramos nuevas vías metabólicas para la generación de metabolitos reactivos del etanol, en la fracción nuclear de hígado y en órganos relevantes a la carcinogénesis como mama y próstata (Castro y Castro, 2005, 2014). Señalamos posibilidades preventivas a través de la dieta que surgen más allá de evitar el consumo de bebidas alcohólicas (Castro y Castro, 2013, 2014; Castro y cols., 2014).

Visualizamos además el efecto estimulador del consumo de alcohol sobre la activación de otros carcinógenos ambientales (de Mecca y cols., 2013; Díaz Gómez y cols., 2002, 2006), su capacidad para inhibir procesos de reparación de daños en el ADN, sobre el sistema inmune y en la progresión del proceso carcinogénico.

Estamos explorando también en que medida este tipo de biotransformaciones podría ser relevante para explicar daños reproductivos en testículos, en útero y en ovarios (revisiones en Castro y cols., 2014; Maciel y cols., 2013; Quintans y cols., 2013) que se observaron en la epidemiología humana. Estas investigaciones han recibido subsidios de CONICET, de ANPCyT y de UNSAM.

La asociación entre el consumo de alcohol con el hábito de fumar y la alimentación rica en grasa y proteína animales es particularmente perjudicial al respecto. La investigación experimental debe tener como objetivo analizar las razones mecánicas por las cuales estas potenciaciones podrían ocurrir y como es factible disminuir los riesgos por educación y prevención.

### ■ UNA MISIÓN: CONTRIBUIR AL DESARROLLO DE LA TOXICOLOGÍA EN EL PAÍS Y EN EL MUNDO

En 1959, cuando era ayudante en la Cátedra de Toxi en Exactas, los contenidos de la materia tenían un enfoque muy dirigido hacia las químicas forense y analítica vinculadas. Fue en el principio de la década del sesenta que comenzó la preocupación generalizada por los efectos de las sustancias químicas sobre ecosistemas y el medio ambiente. Recuerdo que cuando volví de mi beca externa a principios de 1968 propuse un curso de Toxicología Molecular al claustro de Química Biológica que luego cambié a Toxicología II, que además de los principios básicos (mecanismos) incluía efectos de tóxicos sobre insectos, plantas, hongos, bacterias, etc. Estaba realmente excitado. El claustro aprobó con entusiasmo mi propuesta pero mis colaboradores no compartían totalmente mis puntos de vista por distin-

tas razones y finalmente esa idea no prosperó. Para mí fue muy frustrante ya que ni en EE.UU. había en esa época cursos con este enfoque y fue así que por esto y otras razones del momento que se vivía, dejé mi cargo en la Facultad. No obstante, ese afán por desarrollar la Toxicología siguió siendo una motivación fuerte. Desde 1969 en adelante pero más intensamente entre 1973 y 1976, fui con colegas médicos (las Dras. E. Giménez, N. Vallejo u ocasionalmente con algunos de sus colaboradores del Centro de Intoxicados del Hospital de Niños, con el Dr. A. Grande, del Hospital Posadas, con el Dr. J. Berman de Rosario) por las provincias a tratar de que en distintos lugares de nuestro país hubiera al menos lo siguiente:

- 1) Centros de Tratamiento de Intoxicados.
- 2) Laboratorios que pudieran hacer diagnóstico bioquímico de intoxicaciones.
- 3) Laboratorios capaces de detectar y/o cuantificar tóxicos en el medio ambiente.
- 4) Laboratorios capaces de investigar problemas toxicológicos regionales.

Mirando hoy el mapa de Argentina me doy cuenta que casi no hubo lugar en que no haya estado por lo menos una vez y en algunos casos varias veces. Ello me permitió conocer y apoyar a mucha gente interesada en la Toxicología. De las relaciones surgieron algunas amistades y vínculos que luego en diciembre de 1979 me permitieron atreverme a convocar a todos con la propuesta de fundar una Sociedad Argentina de Toxicología (hoy Asociación Toxicológica Argentina), entidad que fuese multidisciplinaria y cuyos es-

tatutos fuesen democráticos y representativos. La Asociación sigue existiendo, ha hecho muchos congresos y actividades científicas y permitió vínculos antes no imaginables entre la gente de distintas profesiones y para el bien del país. En algún momento en sus comienzos fui elegido su presidente. Otros integrantes del CEITOX ocuparon cargos relevantes en su conducción.

La experiencia adquirida en Argentina me llevó luego a desafíos más importantes. Sucedió que la Unión Internacional de Toxicología (IUTOX) me designó entre 1983 y 1986 como uno de los siete miembros de su Comité Científico y tuvo la arriesgada inquietud de preguntarme: ¿qué cosa yo creía que IUTOX no estaba haciendo y debería hacer? Como yo era el único de los siete directores proveniente de un país en desarrollo, me sentí con la responsabilidad de plantear que había mucho que hacer en estos países e hice una serie de propuestas. Como resultado, hoy IUTOX tiene en su organigrama una división entera para ocuparse de problemas en nuestros países. Otra experiencia parecida me sucedió con la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR), donde fui uno de los Consejeros de la Sección de Toxicología, entre 1979 y 1987 y Consejero en su Comité Ejecutivo entre 1998 y 2001. Hoy los congresos de IUPHAR tienen secciones específicas donde se analizan los problemas toxicológicos de los países en vías de desarrollo.

En 1987 organizamos el Primer Congreso Internacional de Toxicología en los Países en Desarrollo, que ocurrió en el mes de noviembre en Buenos Aires. En este ámbito se analizaron los problemas que vinculan Toxicología con el subdesarrollo y que son muchos. Concurrieron trescientas personas de 29 países y allí

interactuaron idealistas de ambos mundos, el desarrollado y el todavía en desarrollo ¡La llama permaneció encendida! Los siguientes congresos han ocurrido desde entonces en varios países en vías de desarrollo, cada tres años. A partir de 2005 IUTOX consideró tan relevantes a estos congresos que los incorporó como su segunda actividad científica junto a los congresos mundiales (IUTOX, 2007).

### ■ EL CEITOX Y LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN TOXICOLOGÍA

La formación de recursos humanos en Toxicología siempre ocupó un lugar importante dentro del CEITOX. Todos los investigadores del CEITOX hemos tenido la oportunidad, y para varios de nosotros, en más de una ocasión, de perfeccionarnos en el exterior mediante becas postdoctorales otorgadas por organismos nacionales y del exterior. A lo largo de los años muchos profesionales del interior del país y algunos del exterior han concurrido a formarse en temas específicos de investigación mediante el régimen de pasantías. Varios investigadores del CEITOX hemos sido o somos docentes de Toxicología, en FCEN-UBA, en la Universidad J.F. Kennedy, en la UADE, en la Universidad Nacional de La Pampa y otras. En la actualidad tenemos bajo nuestra responsabilidad una carrera de posgrado en la Universidad Nacional de General San Martín (UNSAM), a la que nos referiremos más abajo. En nuestro centro se han desarrollado dieciocho tesis de doctorado y dos de maestría.

La relación entre nuestro laboratorio y la Universidad Nacional de General San Martín (UNSAM) cambió radicalmente la actividad docente en el grupo de investiga-

ción. Primero, con la creación de una carrera de especialización (categorizada "A" por la CONEAU), que desde su comienzo en 1999, ha producido algo más de sesenta especialistas, desde profesiones de base como la medicina, la química y la bioquímica, la biología, la ingeniería química, la farmacia o la higiene y seguridad laboral, entre otras. Más adelante, también con el dictado de varios cursos de posgrado en temas de Toxicología, que a la fecha han realizado más de tres mil quinientos profesionales, muchos de ellos de países de Iberoamérica.

La formación en distintos aspectos de la Toxicología, de profesionales involucrados con la salud y el medio ambiente, contribuye a la educación de la sociedad toda y a impulsar los cambios que se necesitan. Las actividades docentes del CEITOX con la UNSAM pretenden ser un aporte en tal sentido.

### ■ CERRANDO CON UNAS REFLEXIONES...

Hay reflexiones mucho más personales que fui elaborando al evocar aquí hechos de mi vida o vinculados directamente con mi actividad científica.

Argentina es un país que gracias a disponer de un sistema educativo gratuito en todos sus niveles permite a sus ciudadanos intentar educarse, a tal punto que sus necesidades o sueños lo requieran. Mis padres y los de mi esposa no lograron disfrutar de esas posibilidades, pero sí lograron apoyar a sus hijos y a sus nietos para que consiguieran títulos universitarios o alcanzar logros artísticos y culturales, a pesar de no tener siempre todos los medios económicos a su alcance. Seguramente hay que hacer esfuerzos adicionales muy intensos para ir avanzando,



pero no son imposibles. Ser pobre no es un impedimento para realizar estudios universitarios o avanzados (como a mi me quisieron hacer creer algunos). Es solo una dificultad que es factible superar en Argentina.

La facultad me prestaba libros o yo concurría a la biblioteca a leerlos; había apuntes que hacían los centros de estudiantes o que me acercaron amigos que podían concurrir a las clases teóricas. Hubo y hay becas y apoyo que el Estado pone al alcance de los estudiantes y aún becas externas para el perfeccionamiento de los graduados, de CONICET o aún de otros entes nacionales o internacionales.

El camino no se cierra por ser pobre, ni alguien me preguntó si lo era; mis padres estaban muy agradecidos a la Argentina por las oportunidades que el país les dio a sus hijos y nietos (y aún llegaron a ver iniciados sus estudios a sus bisnietos).

Es importante que los jóvenes entiendan lo relevante que es todo esto y que si bien hoy lo vemos como un "derecho adquirido" (y lo es) es importante que sepan no sólo que esto no siempre fue así y peor aún, que aún hoy tampoco es igual en otros países. Siempre puede haber riesgo de que "algún iluminado" crea que es bueno volver a "aquellos tiempos" y lo que sería bastante peor, que con falsos argumentos logre convencer a otros. Hay que evitar a toda costa que eso vuelva a suceder.

Quiero expresar mi eterno agradecimiento a aquellos que nos ayudaron a superar momentos difíciles y problemas de todo tipo. Un recuerdo especial para mi amigo el Capitán de Navío Ing. Jorge Chichizola, recientemente fallecido, que tanto hizo por nosotros.

## ■ REFERENCIAS

- Aguilar E.G., de Arranz C.K., de Toranzo E.G.D., Castro J.A. (1987a). Liver microsomal benznidazole and nifurtimox nitroreductase activity in male rats of different age. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 289, 11-17.
- Aguilar E.G., Koldobsky C., de Toranzo E.G.D., Castro J.A. (1987b). Species and sex differences in the liver microsomal nitroreductive biotransformation of nifurtimox and benznidazole. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 287, 181-187.
- Aguilar, E.G., Díaz de Toranzo, E.G., Castro, J.A. (1990). Pasaje del antichagásico Benznidazol vía leche materna a ratas lactantes. Efectos sobre el metabolismo de xenobióticos. *Acta Bioquim. Clin. Latinoam.*, 24, 371-374.
- Astolfi E., Calabrese A., Castro J.A., Donnewald H. (1966). Thallium poisoning. *Ind. Med. Surg.* 35, 7 (584).
- Bulffer R.F., Castro J.A., Fanelli S.L. (2011a). Benznidazole levels in blood vary with age in rats. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 106, 374-377.
- Bulffer R.F., Castro J.A., Fanelli S.L. (2011b). Metodología UV para la determinación de los antichagásicos Nifurtimox y Benznidazol en sangre. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.* 45, 463-470.
- Castro G.D., Castro J.A. (2013). Metabolism of ethanol to acetaldehyde in the rat mammary tissue. Inhibitory effects of plant polyphenols and folic acid. En: *Alcohol, Nutrition and Health Consequences* (Preedy V.R., Watson R.R., Zibadi S., Eds.). New York: Springer-Humana Press, pp. 145-154.
- Castro G.D., Castro J.A. Alcohol drinking and mammary cancer. (2014). Pathogenesis and potential dietary preventive alternatives. *World J. Clin. Oncol.*, en prensa.
- Castro G.D., Díaz Gómez M.I., Castro J.A. (1989). Species differences in the interaction between CCl<sub>4</sub> reactive metabolites and liver DNA or nuclear protein fractions. *Carcinogenesis* 10, 289-294.
- Castro G.D., Quintans L.N., Maciel M.E., Castro J.A. (2014). Preventive effects of plant polyphenols in the promotion of mammary cancer and testicular damage induced by alcohol drinking. En: *Polyphenols in Human Health and Disease* (Watson R.R., Preedy V.R., Zibadi S., Eds.). San Diego: Elsevier-Academic Press, 1181-1190.
- Castro J.A., Castro G.D. (1997a). Carbon tetrachloride. En: *Comprehensive Toxicology*, volume 9 (Sipes I.G., Mac Queen C.A., Gandolfi A.J., Eds.). New York: Elsevier-Pergamon, pp. 251-271.
- Castro J.A., Castro G.D. (1997b). Treatment of chemically induced free radical mediated cell injury. *Anales Soc. Ci. Argent.* 227, 37-50.
- Castro J.A., Castro G.D. (2002). Hydroxyl and 1-hydroxyethyl radical detection by spin trapping and GC-MS. En: *Oxidative Stress Biomarkers and Antioxidant Protocols* (Armstrong D., Ed.), Methods in Molecular Biology Series. Totowa: Humana Press, pp. 89-99.

- Castro J.A., Castro G.D. (2005). Mechanisms in prostate damage by alcohol. En: *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology* (Preedy V.R., Watson R.R., Eds.). New York: Elsevier-Academic Press, pp. 1007-1015.
- Castro J.A., Castro G.D. (2011). El CEITOX y su contribución al desarrollo de la Toxicología. En: *La Química en la Argentina*, Galagovsky L. (Directora). Buenos Aires: Asociación Química Argentina, pp. 231-240.
- Castro J.A., Gillette J.R. (1967). Species and sex differences in the kinetic constants for the N-demethylation of ethyl-morphine by liver microsomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 28, 426-430.
- Castro J.A., Montalto de Mecca M., Bartel L.C. (2006). Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Human Exp. Toxicol.* 25, 471-479.
- Castro J.A., Zerba E.N., de Licastro S.A., Picollo M.I., Wood E.J., Ruveda M.A., de Moutier Aldao E.M., Libertella R. (1976). Toxicity of methyl bromide and other gaseous insecticides to *Triatoma infestans*. *Acta Physiol. Latinoam.* 26, 106-114.
- de Mecca M.M., Bartel L.C., Castro J.A. (2013). Effect of chronic alcohol drinking on rat liver microsomal nitroreductive metabolism of nifurtimox and benznidazole. *Hum. Exp. Toxicol.* 32, 1305-1310.
- de Toranzo E.G.D., Masana M., Castro J.A. (1984). Administration of benznidazole, a chemotherapeutic agent against Chagas' disease to pregnant rats. covalent binding of reactive metabolites to fetal and maternal proteins. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 272, 17-23.
- de Toranzo E.G.D., Castro J.A., Franke de Cazzulo B.M., Cazzulo J.J. (1988). Interaction of benznidazole reactive metabolites with nuclear and kinetoplasmic DNA, proteins and lipids from *Trypanosoma cruzi*. *Experientia* 44, 880-881.
- de Santillan M.M., Castro J.A. (1961). Análisis de detergentes aniónicos. *Industria y Química* 21, 176-178.
- Díaz Gómez M.I., Castro, J.A. (2013). Genotoxicidad en leucocitos por la quimioprolifaxis de sangre con Violeta de Genciana y su prevención con antioxidantes. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.* 47, 719-726.
- Díaz Gómez M.I., Fanelli S.L., Delgado de Layño A.M.A., Castro J.A., Castro G.D. (2006). Liver nuclear and microsomal CYP2E1-mediated metabolism of xenobiotics in rats chronically drinking an alcohol-containing liquid diet. *Toxicol. Ind. Health* 22, 367-374.
- Díaz Gómez M.I., Tamayo D., Castro J.A. (1986). Administration of N-nitrosodimethylamine, N-nitrosopyrrolidine or N'-nitrosornicotine to nursing rats: Their interaction with liver and kidney nucleic acids from sucklings. *J. Natl. Cancer Inst.* 76, 1133-1136.
- Díaz Gómez M.I., Tamayo D., Castro J.A. (1988). Nitrosodimethylamine metabolism in rat ovaries. Interactions of its metabolites with nucleic acids and proteins. *Cancer Lett.* 41, 257-263.
- Díaz Gómez M.I., Valles E., Fanelli S.L., Delgado de Layño A.M.A., Castro G.D., Castro J.A. (2002). Alcohol induction of liver nuclear ethanol and N-nitrosodimethylamine metabolism to reactive metabolites. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 22, 139-145.
- Franke de Cazzulo B.M., Bernacchi A., Esteva M.I., Ruiz A.M., Castro J.A., Cazzulo J.J. (1998). Trypanocidal effect of SKF 525A, proadifen, on different developmental forms of *Trypanosoma cruzi*. *Medicina* 58, 415-418.
- Godoy H.M., Díaz Gómez M.I., Castro J.A. (1983). Metabolism and activation of 1,1-dimethylhydrazine and methylhydrazine, two products of nitrosodimethylamine reductive biotransformation, in rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 71, 1047-1051.
- Godoy H.M., Díaz Gómez M.I., Marzi A., de Ferreyra E.C., de Fenos O.M., Castro J.A. (1982). Chicken resistance to dimethylnitrosamine acute effects on the liver: A comparative study with other species. *J. Natl. Cancer Inst.* 69, 687-691.
- Gorla N B., Castro J.A. (1985). Micronucleus formation in bone marrow of mice treated with nifurtimox or benznidazole. *Toxicol. Lett.* 25, 259-263.
- Gorla N., Díaz Gómez M.I., Castro J.A. (1986). Interaction of benznidazole reactive metabolites with rat liver deoxyribonucleic acid and nuclear proteins. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 280, 22-31.
- IUTOX. (2007). History of IUTOX. International Union of Toxicology, 1977-2007. <http://www.iutox.org/downloads/Historical-Notes2007.pdf>

- Maciel M.E., Castro G.D. (2013). Consumo de alcohol y su relación con los cánceres de mama y próstata. Un aspecto menos conocido de la toxicidad del etanol. *Ciencia e Investigación* 63(4), 49-66.
- Martino P.E., Díaz Gómez M.I., Tamayo D., López A.J., Castro J.A. (1988). Studies on the mechanism of the acute and carcinogenic effects of N-nitrosodimethylamine on mink liver. *J. Toxicol. Environ. Health* 23, 183-192.
- Montalto de Mecca M., Bartel L.C., Rodríguez de Castro C., Castro J.A. (2008). Benznidazole biotransformation in rat heart microsomal fraction without observable ultrastructural alterations. Comparison to Nifurtimox induced cardiac effects. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 103, 549-553.
- Quintans L.N., Castro G.D. (2013). Alcohol y toxicidad reproductiva. *Ciencia e Investigación* 63(4), 39-47.
- Rueda M.A., Castro J.A., de Moutier Aldao E.M. (1962). Valoración de pesticidas y otros productos químicos clorados. *Industria y Química* 22, 37-41.