

Desbalance del sistema antioxidante causado por la exposición a nanopartículas de óxido de zinc y óxido de cobre[◇]

Antioxidant system imbalance caused by exposure to zinc oxide and copper oxide nanoparticles

Jesús Alberto Geraldo León,* Rafael Vázquez-Duhalt** y Karla Oyuky Juárez-Moreno**,[†]

ABSTRACT: Nanomaterials (NM) synthesized from metal oxides, such as zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs), are one of the most widely used in the food industry in coatings for food packaging and excipients and in the cosmetics industry for the manufacture of creams, sunscreens, make-up, and other beauty products. As their use increases, so do the exposure scenarios, thus the interest in studying their possible toxic effects on health and the environment. The route of exposure and the physicochemical properties of NMs define their molecular interactions and toxicity. NMs entering the cell interact with different organelles, inducing oxidative stress and increasing the production of highly reactive oxygen species (ROS), one of the most common mechanisms of nanotoxicity. Furthermore, although there are many studies on the generation of ROS by NPs, little attention has been devoted to whether NPs can alter the antioxidant system of the cell. In this work, we show some examples of how ZnO and CuO NPs alter the antioxidant functions of hepatocytes to provide elements to help explain the molecular mechanisms of NPs-induced cellular toxicity.

KEYWORDS: metal oxide nanoparticles, oxidative stress, ROS, free radicals, nanotoxicology, hepatocytes.

RESUMEN: Los nanomateriales (NM) sintetizados a partir de óxidos metálicos, como las nanopartículas de óxido de zinc (NPsZnO), son uno de los más utilizados en la industria alimentaria como recubrimientos para envases de alimentos y excipientes, y dentro de la industria cosmética en la fabricación de cremas, protectores solares, maquillajes y otros productos de belleza. Al incrementar su uso, también aumentan los escenarios de exposición y potencial efecto a la salud. En consecuencia, el interés por estudiar sus posibles efectos tóxicos y el impacto en el ambiente se ha incrementado. La vía de exposición y las propiedades fisicoquímicas del NM define sus inte-

Recibido: 27 de septiembre, 2021. Aceptado: 7 de febrero, 2022. Publicado: 3 de marzo, 2022.

[◇] Los autores agradecen al Sistema Nacional de Evaluación Toxicológica de Nanomateriales (Sinanotox). Jesús Alberto Geraldo León agradece la beca Conacyt para la realización de una tesis de maestría en nanociencias (CICESE/UNAM) y Karla Juárez-Moreno al Proyecto No. 53 "Nanotoxicología: Evaluación toxicológica de los nanomateriales", del Programa de Cátedras Conacyt.

* Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE), Posgrado en Nanociencias.

** Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Departamento de Bionanotecnología.

[†] Autora de correspondencia: kjuarez@ens.cnyn.unam.mx

racciones moleculares y su toxicidad. Los NM que ingresan a la célula interactúan con diferentes organelos, induciendo estrés oxidativo e incrementando la producción de especies de oxígeno altamente reactivas (ROS), siendo este uno de los mecanismos de nanotoxicidad más frecuentes. Independientemente de la existencia de muchos estudios sobre la generación de ROS por las NPs, poca atención se ha dedicado a conocer si las NPs son capaces de alterar el sistema antioxidante de la célula. En este trabajo mostramos algunos ejemplos de cómo las NPsZnO y CuO, alteran las funciones antioxidantes de los hepatocitos para brindar elementos que ayuden a explicar los mecanismos moleculares de la toxicidad celular inducida por NPs.

PALABRAS CLAVE: nanopartículas de óxidos metálicos, estrés oxidativo, ROS, radicales libres, nanotoxicología, hepatocitos.

Generalidades de las nanopartículas de óxido de zinc

El óxido de zinc existe como mineral zincita en la corteza terrestre, pero la mayor parte de esta es producida por métodos sintéticos que son usados comercialmente (Mirzaei y Darroudi, 2017). El zinc a nanoescala es usado principalmente en la industria del caucho, pigmentos y como conductor de calor (Vayssieres *et al.*, 2001). Las NPsZnO son utilizadas en varios productos como catalizadores, sensores de gas, protectores solares, productos cosméticos, pinturas y semiconductores. Además, debido a que el ZnO absorbe muy bien la luz UV, las nanopartículas de ZnO se utilizan frecuentemente en productos de consumo humano como champús anticapa, tratamientos de telas para protección de luz UV, polvos para bebés y protectores solares en crema (Ma, Williams y Diamond, 2013).

La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (USFDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) consideran que las NPsZnO son una sustancia segura. Sin embargo, muchos estudios demuestran que estas nanopartículas tienen efectos adversos en diferentes tipos de células (Osman *et al.*, 2010; Brunner *et al.*, 2006; Jeng y Swanson, 2006) y el mecanismo de toxicidad frecuentemente observado es un incremento en la generación de ROS (especies reactivas al oxígeno, por sus siglas en inglés), (Osman *et al.*, 2010; Sharma *et al.*, 2009), y una alteración en el sistema antioxidante (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Aumento en la actividad de antioxidantes en diferentes líneas celulares expuestas a NPsZnO.

Línea celular	Tamaño de NP (nm)	Actividad de enzimas antioxidantes					Referencias
		GSH	GPx	GR	SOD	CAT	
3T3-L1	20-50	Aumenta	Aumenta	Aumenta	Aumenta	Aumenta	(Muthuraman, Ramkumar y Kim 2014)
HaCaT	20	–	Aumenta	–	Aumenta	–	(Lee <i>et al.</i> , 2012)
L929	40	–	Aumenta	Aumenta	Aumenta	–	(Syama <i>et al.</i> , 2013)

Fuente: Elaboración de los autores.

Tabla 2. Disminución en la actividad de antioxidantes en diferentes líneas celulares expuestas a NPsZnO.

Tipo de célula	Tamaño de NP	Actividad de antioxidantes						Referencias
		GSH	GPx	GR	SOD	CAT	GST	
HepG2, A549, BEAS-2B	20	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Disminuye	–	(Akhtar <i>et al.</i> , 2012)
A431	30	Disminuye		–	Disminuye	Disminuye		(Sharma <i>et al.</i> , 2009)
Hepatocitos	80-100	–	Disminuye		Disminuye	Disminuye	Disminuye	(Shrivastava <i>et al.</i> , 2014)

Fuente: Elaboración de los autores.

Generalidades de las nanopartículas de óxido de cobre

Las nanopartículas de óxido de cobre (NPsCuO) son abundantes en la naturaleza y han ganado una atención particular entre las nanopartículas metálicas debido a sus propiedades físicas útiles como la superconductividad a alta temperatura y los efectos de correlación electrónica (El-Trass *et al.*, 2012). Además, las NPsCuO son comúnmente utilizadas en materiales como lubricantes, plásticos, tintas, cosméticos y revestimientos metalúrgicos (Battez *et al.*, 2010), y se usan ampliamente en aplicaciones biomédicas como soportes de catalizador o acarreadores de fármacos (Khan *et al.*, 2017). El cobre existe en dos estados de oxidación Cu^{1+} y Cu^{2+} , esto permite que funcione en reacciones bioquímicas como agente reductor u oxidante. Sin embargo, esta propiedad también hace que el cobre sea potencialmente tóxico, porque sus iones pueden inducir estrés oxidativo (Valko, Morris y Cronin, 2005), producción de radicales libres (Ivask *et al.*, 2010) y genotoxicidad (Ahamed *et al.*, 2010) así como alteración de los niveles de enzimas antioxidantes (tabla 3).

Tabla 3. Perfil de actividad de antioxidantes en diferentes líneas celulares expuestas a NPsCuO.

Tipo de célula	Tamaño de NP nm	Actividad de antioxidantes						Referencias
		GSH	GPx	GR	SOD	CAT	GST	
HepG2,	30	–	Aumenta	Disminuye	–	Disminuye	–	(Fahmy y Cormier, 2009)
A549	78	Aumenta	–	–	Aumenta	–	–	(Fahmy, Ebrahim y Gaber, 2020)
Hígado	40	–	Aumenta			Aumenta	Disminuye	(Canli, Ila y Canli, 2019)

Fuente: Elaboración de los autores.

Estrés oxidativo como mecanismo de toxicidad

Los efectos negativos que se reportan normalmente para indicar si una NP en determinadas condiciones es tóxica o no, son la citotoxicidad y la genotoxici-

dad. Esta última es la capacidad que tiene una sustancia de provocar daño al material genético, mientras que la citotoxicidad es la propiedad de una sustancia para causar una alteración de las funciones celulares que conducirán a la muerte celular. Se han propuesto varios mecanismos que explican los efectos adversos para la salud de las nanopartículas de óxidos metálicos (NPs-OM). Los efectos que han recibido la mayor atención son la sobreproducción de ROS (conjunto de radicales libres de especies de oxígeno altamente reactivas) y la generación de estrés oxidativo.

Los ROS biológicamente relevantes incluyen el anión superóxido (O_2^-), radical hidroxilo ($\text{OH}\cdot$), oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Estos se generan de forma intrínseca o extrínseca dentro de la célula, son bioproductos naturales del metabolismo oxidativo celular, producidos a través de la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias (respiración celular).

Las ROS desempeñan papeles fisiológicos importantes en la modulación de la supervivencia, muerte, diferenciación y señalización celular, así como en la producción de factores que regulan la inflamación (Sharifi *et al.*, 2012). No obstante, la producción anormal y excesiva de ROS puede ser nociva para los organismos. Se le denomina estrés oxidativo a las condiciones en las cuales existe un desbalance entre la producción de ROS y la capacidad de las células para reducir las (figura 1); esto afecta negativamente el mantenimiento y regulación de funciones fisiológicas importantes. Algunos de estos daños en la función celular incluyen la oxidación de proteínas, daños en el ADN (genotoxicidad), peroxidación lipídica e inflamación (Lee *et al.*, 2012). Además, el estrés oxidativo está relacionado con enfermedades degenerativas como esclerosis lateral amiotrófica, artritis, enfermedad cardiovascular, inflamación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, diabetes y cáncer (Tan *et al.*, 2018). Es importante resaltar que los daños en las células y en la salud mencionados anteriormente no dependen solo de la capacidad oxidativa de los ROS, sino que es realmente debido al desbalance intracelular entre los niveles de ROS y la capacidad antioxidante de las células, así que la toxicidad no solo está relacionada con la producción de ROS sino que debe percibirse como desequilibrio redox.

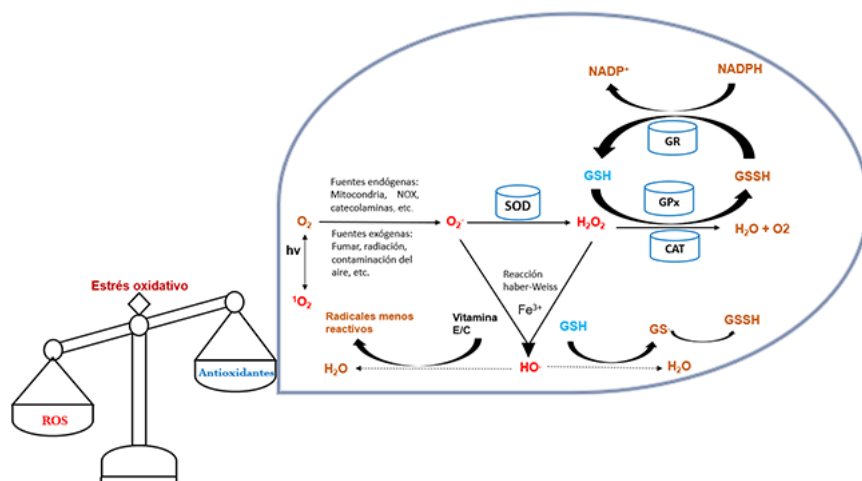
Sistema antioxidante celular

Todos los efectos adversos relacionados con las ROS se deben a que estas son moléculas reactivas deficientes de electrones y capaces de oxidar a casi todos los tipos de biomoléculas. Pueden oxidar componentes estructurales y otros componentes vitales. Para minimizar los riesgos que conlleva el estrés oxidativo, los organismos han desarrollado una gran variedad de sistemas antioxidantes complejos comprendidos por mecanismos de defensa enzimáticos y no enzimáticos que se coordinan cooperativamente (figura 1).

Entre estos sistemas destacan las enzimas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPX) y catalasa (CAT); además de otros mecanismos no enzimáticos como el ácido ascórbico (vitamina C), glutatión (GSH), β -ca-

roteno, vitamina A, flavonoides y ácidos fenólicos. Estas moléculas antioxidantes conceden al organismo una capacidad protectora para contrarrestar los daños oxidativos, permiten que las células funcionen normalmente y previenen su destrucción prematura por mal funcionamiento y citotoxicidad. Los antioxidantes son esencialmente agentes reductores; participan en reacciones de óxido-reducción (redox) al donar electrones o átomos de hidrógeno. De esta manera, el sistema de defensa antioxidante permite que haya un equilibrio entre la producción y eliminación de las ROS.

Figura 1. Principales componentes del sistema antioxidante celular.



Nota: Se muestran las reacciones principales del sistema celular de defensa antioxidante, para reducir y eliminar los radicales libres y las especies de oxígeno altamente reactivas (ROS).
 Fuente: Figura diseñada con el programa Microsoft Powerpoint por Geraldo León, J. A.

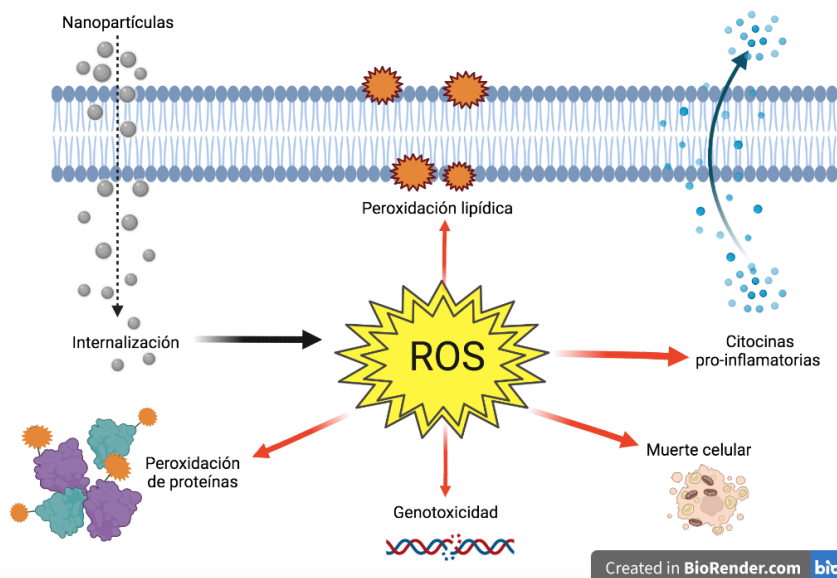
Susceptibilidad diferencial de las células a las nanopartículas de óxidos metálicos

Las nanopartículas (NPs) pueden afectar el mecanismo de defensa antioxidante (tablas 1 y 2) induciendo así la permanencia de las ROS, el inicio de una respuesta inflamatoria y la perturbación y destrucción de las mitocondrias lo que, finalmente, desencadena una muerte celular por apoptosis o necrosis (Ramírez y Rojas, 2010).

Hay evidencia donde se muestra que las NPs-OM aumentan la producción de ROS y pueden ocasionar la muerte de diferentes tipos de células cultivadas *in vitro* (Pulskamp *et al.*, 2007) (Park *et al.*, 2007). Otros estudios confirman la sobreproducción de ROS, después de la exposición de NPs-OM incluyendo las fabricadas a base de ZnO y CuO en diferentes tipos de células (Zhang *et al.*, 2017). Por lo tanto, la apoptosis iniciada por las NPs-OM puede

ser el resultado del aumento de la producción de ROS, alteración de la actividad de enzimas antioxidantes y el decremento de la presencia de GSH. Esta serie de factores desencadenarían una disfunción mitocondrial, daño en el ADN (genotoxicidad) y/o aumento de la expresión de los receptores de muerte celular para, finalmente, ocasionar una muerte celular programada (figura2).

Figura 2. Efectos citotóxicos inducidos por las especies de oxígeno altamente reactivas (ROS) producidas por la exposición de las células a nanopartículas de óxidos metálicos.



Fuente: Figura elaborada en www.BioRender.com por J. A. Geraldo León y K. Juárez-Moreno.

La alteración en el contenido del nivel total de GSH, así como en la actividad de enzimas antioxidantes en las células, puede considerarse como una indicación de la respuesta adaptativa celular al daño oxidativo. Por ejemplo, en el trabajo reportado por Fahmy y colaboradores, se expusieron por 72 horas a cultivos de células de pulmón WI-38 y de cáncer de pulmón A549, a diferentes concentraciones de NPs de Cu y CuO. Los resultados del trabajo indicaron que los niveles de GSH incrementaron en las células de cáncer, pero disminuyeron en las células normales de pulmón. Además, la actividad de la enzima SOD disminuyó en las células normales, pero incrementó en las células de cáncer de pulmón (Fahmy, Ebrahim y Gaber, 2020). Las diferencias en la actividad de GSH y SOD entre las células normales y las de cáncer indican que el estado metabólico de la célula tiene un efecto importante en la respuesta antioxidante ante la exposición a nanopartículas de óxidos metálicos.

Por ello, se propone que la susceptibilidad diferencial de las células al daño por la exposición a las NPs, se debe a las distintas actividades metabólicas de cada tipo celular (Chibber, Ansari y Satar, 2013). Por ejemplo, en un estudio realizado en el año 2011 por Pujalté y colaboradores, se expusieron dos líneas celulares diferentes de tejido de riñón humano: mesangial glomerular (IP15) y epitelio proximal (HK-2) a distintos tipos de nanopartículas incluyendo las sintetizadas a base de ZnO; se observó que existe una sensibilidad distinta para cada tipo de nanopartícula, demostrando así que el tipo de célula influye en la respuesta citotóxica (Pujalté *et al.*, 2011).

Otro trabajo evaluó el efecto de la exposición subaguda de nanopartículas de TiO₂, ZnO y Al₂O₃ en hígado y cerebro de ratón. Los resultados del estudio revelaron que todas las NPs inducen una disminución significativa de la actividad de las enzimas SOD, GPx y CAT. Sin embargo, la mayor disminución fue provocada por las NPsZnO, sugiriendo que son más tóxicas que las NPs de TiO₂ y Al₂O₃. La actividad de la enzima GST permaneció inalterada en todos los grupos, excepto aquellos que fueron expuestos a NPsZnO, los cuales tuvieron una disminución significativa en esta actividad enzimática (Shrivastava *et al.*, 2014). Estos datos sugieren que la respuesta antioxidante de las células difiere de acuerdo con las propiedades de las nanopartículas a las que se exponen.

Estos trabajos indican que la respuesta del sistema antioxidante de las células que han sido expuestas a NPs depende de dos variables: 1) del estado metabólico celular, y, 2) de las propiedades fisicoquímicas de las NPs. Ambas variables son importantes de considerar, pues cada resultado sobre la toxicidad de una NP en una determinada línea celular no puede extrapolarse de forma directa a otra línea celular diferente.

Alteración del sistema antioxidante por NPs de ZnO

La exposición a NPsZnO además de inducir estrés oxidativo también puede ser capaz de aumentar la actividad de enzimas antioxidantes. Se ha reportado un incremento de la actividad de GSH, GR, GPx y CAT y de su expresión de mRNA incluyendo SOD en adipocitos (Muthuraman, Ramkumar, y Kim, 2014). En células epidérmicas de piel humana se ha detectado el aumento en la actividad de las enzimas SOD y GPx (Lee *et al.*, 2012) y en fibroblastos el incremento en la actividad de las enzimas GR, GPx y SOD (Syama *et al.*, 2013). En la tabla 1 se muestra el incremento en la actividad de algunas enzimas antioxidantes en diferentes líneas celulares. Estos resultados nos indican que, al incrementar la cantidad de ROS, la célula debe aumentar también la actividad de la defensa antioxidante para contrarrestar el daño oxidativo. En estos estudios la capacidad del sistema antioxidante no fue suficiente para revertir el estrés oxidativo y sus efectos, alcanzando solo a aminorarlos.

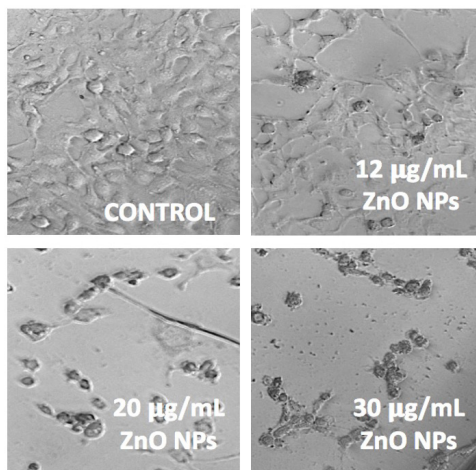
Por otro lado, se ha reportado también que la exposición a NPs de ZnO puede disminuir la actividad de algunas enzimas antioxidantes. En células

de cáncer se presentó una disminución en la actividad de GSH, CAT, SOD, GPx y GR (Akhtar *et al.*, 2012). Algunas de estas, concretamente GSH, CAT y SOD, presentaron también una disminución en su actividad catalítica, pero en células epidérmicas (Sharma *et al.*, 2009). En hepatocitos se ha encontrado también disminución en la actividad de las enzimas SOD, CAT, GPx y GST (Shrivastava *et al.*, 2014). En la tabla 2 se muestran los antioxidantes que disminuyen su actividad en las diferentes células posterior a su exposición a NPsZnO.

Estos sistemas enzimáticos y no enzimáticos forman parte del sistema antioxidante que combate el daño oxidativo, así que una disminución en su actividad puede provocar un desequilibrio redox importante, capaz de desencadenar daños oxidativos en las estructuras celulares y una citotoxicidad intrínseca. En los ejemplos de la tabla 2, se demuestra que la respuesta del sistema antioxidante es inhibida después de una exposición a NPsZnO; lo cual induce un incremento en la producción de ROS. De tal forma que las NPsZnO no solo son capaces de inducir una sobreproducción de ROS, sino también de bloquear las defensas antioxidantes y de esta manera inducir efectos celulares adversos.

Los antioxidantes que se evaluaron tanto en los estudios de la tabla 1 como en los de la tabla 2, presentaron aumento y disminución en su actividad. Es necesario evaluar con más detalle las condiciones en la que determinadas enzimas del sistema antioxidante de la célula disminuyen su actividad, para así poder correlacionar alguna variable que repercuta exclusivamente a la inhibición catalítica y, así, este se estudie como posible factor de toxicidad al bloquear la defensa antioxidante y promover la inducción de estrés oxidativo. En la figura 3, se muestra la morfología de células hepáticas AML-12 expuestas a

Figura 3. Cambios morfológicos de células hepáticas AML-12 expuestas por 24 horas a diferentes concentraciones de nanopartículas de óxido de zinc.



Fuente: Fotografías de J. A. Geraldo León, utilizando el software Lumaview720.

diferentes concentraciones de NPsZnO durante 24 h. Para este experimento se cultivaron 5,000 hepatocitos AML-12 con medio de cultivo HAM-F12 durante 24 h a 37 °C y 5% de CO₂. Después se le adicionaron 12, 20 y 30 µg/mL de NP-sZnO (número de catálogo 721077- 100G) ultrasonificadas, y se incubó durante 24 horas. Las células sin NPsZnO se utilizaron como control para representar el 100% de viabilidad. El cambio en la morfología celular corresponde a un decremento en la viabilidad de las células.

Se observa que la exposición de las células a las diferentes concentraciones de NPsZnO, durante 24 horas, induce una disminución en el número celular, así como cambios morfológicos evidentes al compararlas con el cultivo control (sin ZnO NPs). Por ejemplo, una disminución del tamaño celular, células más redondas y oscuras. Estos cambios morfológicos están asociados con una disminución en la viabilidad celular.

Alteración del sistema antioxidante por la exposición a nanopartículas de óxido de cobre

En comparación con otras nanopartículas de óxidos metálicos, las NPsCuO han demostrado ser unas de las que presentan mayor toxicidad. En ese sentido, existen evidencias donde se demuestra que la toxicidad de las NPsCuO es mucho mayor que las NPs de otros óxidos metálicos (Karlsson *et al.*, 2008) (Gunawan *et al.*, 2011). Por ejemplo, en el 2012, T. Sun y colaboradores expusieron las líneas celulares de pulmón (A549), cáncer de pulmón (H1650) y carcinoma nasofaríngeo (CNE-2Z) a NPs de óxidos metálicos y encontraron que las NPsCuO eran las más tóxicas; mientras que otras NPs-OM tenían poco efecto sobre la viabilidad celular (Sun *et al.*, 2012). En otro estudio se reportó que las NPsCuO indujeron una mayor citotoxicidad de una manera dependiente de la concentración, a diferencia de las NPs de SiO₂ y de Fe₂O₃ que a concentraciones altas no eran tóxicas para las células epiteliales de las vías respiratorias (HEp-2) (Fahmy y Cormier, 2009).

También se ha demostrado que las NPsCuO alteran la actividad del sistema antioxidante celular. Se ha reportado un aumento en la actividad de GPx en células epiteliales de las vías respiratorias (HEp-2) (Fahmy y Cormier, 2009) e hígado de ratas (Canli, Ila y Canli, 2019). En este último trabajo también se encontró un aumento en la actividad de CAT, pero una disminución de la actividad de GST. En las células HEp-2 también se presentó una disminución de la actividad de las enzimas CAT y GR. Por lo tanto, la actividad de las enzimas antioxidantes, aumenta de manera dependiente a la generación de ROS, lo cual indica que las células de las diferentes líneas celulares evaluadas intentaron neutralizar el efecto de las ROS inducidas por la exposición a NPsCuO con la finalidad de disminuir el daño oxidativo celular.

En todos estos casos se ha observado que cada enzima del sistema antioxidante responde de forma distinta a las condiciones del desequilibrio redox, lo cual sugiere que presentan un mecanismo de regulación particular. Por ejemplo,

una enzima como la SOD y un antioxidante no enzimático como GSH han demostrado ser capaces de variar su actividad según el estado metabólico de la célula. En células normales de pulmón (WI-38) la actividad de estos antioxidantes disminuye, mientras en células de cáncer de pulmón (A549) tienden a aumentar su actividad como se resumen en la tabla 3.

Por otro lado, se ha reportado que la exposición a NPsCuO produce, en células epidérmicas de la piel humana (HaCaT), la disminución en la actividad de GSH (Alarifi *et al.*, 2013). En hígado de ratas también se encontró este mismo efecto, pero acompañado del aumento en la actividad de CAT y SOD. Esta última enzima junto con GSH disminuyó en células normales de pulmón. El comportamiento de la actividad de los antioxidantes celulares de la tabla 4, promueve aún más el estrés oxidativo e indica que la exposición a NPsCuO puede provocar la inhibición en la actividad catalítica de enzimas antioxidantes, que a su vez afecta negativamente la defensa contra el daño oxidativo.

Tabla 4. Disminución en la actividad de antioxidantes en diferentes líneas celulares expuestas a NPsCuO.

Línea de célula	Tamaño de NP (nm)	Antioxidantes					Referencias
		GSH	GPx	GR	SOD	CAT	
HaCaT	50	Disminuye		–	–	–	(Alarifi <i>et al.</i> , 2013)
Hígado	<50	Disminuye	–	–	Disminuye	Disminuye	(Anreddy, 2018)
WI-38	78	Disminuye	–		Disminuye		(Fahmy, Ebrahim y Gaber, 2020)

Fuente: Elaboración de los autores.

Conclusiones

La actividad del sistema antioxidante es un parámetro que repercute directamente en el mantenimiento del equilibrio redox. Las NPs de ZnO y CuO son capaces de alterar las moléculas antioxidantes con una gran variabilidad, ya que depende tanto de las propiedades fisicoquímicas de la NP como de la línea celular y su estado metabólico. Mediante la revisión bibliográfica, se recopilieron datos sobre la capacidad de las NPs de ZnO y CuO para afectar la respuesta celular a los ROS, reflejado en la disminución de la actividad y la inhibición catalítica de la defensa antioxidante de diferentes líneas celulares, lo que puede indicar un mecanismo por el cual las NPs inducen el desbalance redox y de esta manera causar daños a las estructuras y funciones celulares. Uno de los hallazgos de nuestro grupo de investigación demostró que los efectos adversos observados en los cambios en la morfología de los hepatocitos expuestos a NPsZnO pueden tener relación con la afectación del sistema antioxidante, aunque se necesitarían más estudios para corroborar esto. Estos datos muestran

cómo, en conjunto con la producción de ROS, la actividad antioxidante es un parámetro muy importante a considerar en los estudios nanotoxicológicos, al brindar estos una percepción más amplia y clara a nivel molecular de los mecanismos por los cuales las NPs inducen el daño oxidativo.

Referencias

- Ahamed, Maqsood, Maqsood A. Siddiqui, Mohd J. Akhtar, Iqbal Ahmad, Aditya B. Pant y Hisham A. Alhadlaq. 2010. Genotoxic potential of copper oxide nanoparticles in human lung epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 396(2): 578-83. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.04.156>
- Akhtar, Mohd Javed, Maqsood Ahamed, Sudhir Kumar, M. A. Majeed Khan, Javed Ahmad y Salman A. Alrokayan. 2012. Zinc oxide nanoparticles selectively induce apoptosis in human cancer cells through reactive oxygen species. *International Journal of Nanomedicine*, 7: 845-57. <https://doi.org/10.2147/IJN.S29129>
- Alarifi, Saud, Daoud Ali, Ankit Verma, Saad Alakhtani y Bahy A Ali. 2013. Cytotoxicity and genotoxicity of copper oxide nanoparticles in human skin keratinocytes cells. *International Journal of Toxicology*, 32(4): 296-307. <https://doi.org/10.1177/1091581813487563>
- Anreddy, Rama Narsimha Reddy. 2018. Copper oxide nanoparticles induces oxidative stress and liver toxicity in rats following oral exposure. *Toxicology Reports*, 5: 903-904. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.08.022>
- Battez, A., Hernández, J. L. Viesca, R. González, D. Blanco, E. Asedegbega, A. Osorio, 2010. Friction reduction properties of a CuO nanolubricant used as lubricant for a NiCrBSi Coating. *Wear*, 268(1-2): 325-28. <https://doi.org/10.1016/j.wear.2009.08.018>
- Brunner, T. J., Wick, P., Manser, P., Spohn, P., Grass, R. N., Limbach, L. K., Bruinink, A. y Stark, W. J. 2006. *In vitro* cytotoxicity of oxide nanoparticles: comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility. *Environmental Science & Technology*, 40(14): 4374-4381. <https://doi.org/10.1021/es052069i>
- Canli, Esin G., Hasan B. Ila y Mustafa Canli. 2019. Response of the antioxidant enzymes of rats following oral administration of metal-oxide nanoparticles (Al₂O₃, CuO, TiO₂). *Environmental Science and Pollution Research*, 26(1): 938-45. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3592-8>
- Chibber, Sandesh, Shakeel Ahmed Ansari y Rukhsana Satar. 2013. New vision to CuO, ZnO, and TiO₂ nanoparticles: their outcome and effects. *Journal of Nanoparticle Research*, 15(4). <https://doi.org/10.1007/s11051-013-1492-x>
- El-Trass, A., H ElShamy, I. El-Mehasseb y M. El-Kemary. 2012. CuO nanoparticles: synthesis, characterization, optical properties and interaction with amino acids. *Applied Surface Science* 258(7): 2997-3001. <https://doi.org/10.1016/j.apusc.2011.11.025>
- Fahmy, Baher y Stephanía A. Cormier. 2009. Copper oxide nanoparticles induce oxidative stress and cytotoxicity in airway epithelial cells. *Toxicology in Vitro* 23(7): 1365-71. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.08.005>

- Fahmy, Heba Mohamed, Nashwa Moatez Ebrahim y Mohamed Hassaneen Gaber. 2020. *In-vitro* evaluation of copper/copper oxide nanoparticles cytotoxicity and genotoxicity in normal and cancer lung cell lines. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 60 (febr.): 126481. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126481>
- Gunawan, Cindy, Wey Yang Teoh, Christopher P. Marquis y Rose Amal. 2011. Cytotoxic origin of copper (II) oxide nanoparticles: comparative studies with micron-sized particles, leachate, and metal salts. *ACS Nano*, 5(9): 7214-25. <https://doi.org/10.1021/nn2020248>
- Ivask, Angela, O. Bondarenko, N. Jepihhina y A. Kahru. 2010. Profiling of the reactive oxygen species-related ecotoxicity of CuO, ZnO, TiO₂, silver and fullerene nanoparticles using a set of recombinant luminescent escherichia coli strains: differentiating the impact of particles and solubilised metals. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 398(2): 701-16. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-3962-7>
- Jeng, H. A. y Swanson, J. 2006. Toxicity of metal oxide nanoparticles in mammalian cells. *Journal of Environmental Science and Health Part A*, 41(12): 2699-2711. <https://doi.org/10.1080/10934520600966177>
- Karlsson, Hanna L., Pontus Cronholm, Johanna Gustafsson y Lennart Moller. 2008. Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. *Chemical Research in Toxicology*, 21(9): 1726-32. <https://doi.org/10.1021/tx800064j>
- Khan, S. A. *et al.* 2017. Biogenic synthesis of CuO nanoparticles and their biomedical applications: a current review. *Int J Adv Res*, 5(6): 925-46. <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/4495>
- Lee, Seung Ho, Jae Eun Pie, Yu Ri Kim, Hee Ra Lee, Sang Wook Son y Meyoung Kon Kim. 2012. Effects of zinc oxide nanoparticles on gene expression profile in human keratinocytes. *Molecular and Cellular Toxicology*, 8(2): 113-18. <https://doi.org/10.1007/s13273-012-0014-8>
- Ma, Hongbo, Phillip L. Williams y Stephen A. Diamond. 2013. Ecotoxicity of manufactured ZnO nanoparticles - A review. *Environmental Pollution*. Environ Pollut. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.08.011>
- Mirzaei, Hamed y Majid Darroudi. 2017. Zinc oxide nanoparticles: biological synthesis and biomedical applications. *Ceramics International*, 43(1): 907-14. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.10.051>
- Muthuraman, Pandurangan, Kothandam Ramkumar y Doo Hwan Kim. 2014. Analysis of dose-dependent effect of zinc oxide nanoparticles on the oxidative stress and antioxidant enzyme activity in adipocytes. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 174(8): 2851-63. <https://doi.org/10.1007/s12010-014-1231-5>
- Osman, I. F., Baumgartner, A., Cemeli, E., Fletcher, J. N. y Anderson, D. (2010). Genotoxicity and cytotoxicity of zinc oxide and titanium dioxide in HEp-2 cells. *Nanomedicine*, 5(8): 1193-1203. <https://doi.org/10.2217/nnm.10.52>
- Park, Seoyoung, Yong Kwon Lee, Moonju Jung, Ki Heon Kim, Namhyun Chung, Eun Kyung Ahn, Young Lim y Kweon Haeng Lee. 2007. Cellular toxicity of various inhalable metal nanoparticles on human alveolar epithelial cells. *Inhalation Toxicology*, 19: 59-65. *Inhal Toxicol*. <https://doi.org/10.1080/08958370701493282>

- Pujalté, Igor, Isabelle Passagne, Brigitte Brouillaud, Mona Tréguer, Etienne Durand, Céline Ohayon-Courtès y Béatrice l'Azou. 2011. Cytotoxicity and oxidative stress induced by different metallic nanoparticles on human kidney cells. *Particle and Fibre Toxicology*, 8(1): 10. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-8-10>
- Pulskamp, Karin, Jörg M. Wörle-Knirsch, Frank Hennrich, Katrin Kern y Harald F. Krug. 2007. Human lung epithelial cells show biphasic oxidative burst after single-walled carbon nanotube contact. *Carbon*, 45(11): 2241-49. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2007.06.054>
- Ramírez Agudelo, María Elena y Mauricio Rojas López. 2010. La necrosis, un mecanismo regulado de muerte celular. *Iatreia*, 23(2): 166-77. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932010000200008&lng=en&tlng=es
- Sharifi, Shahriar *et al.* 2012. Toxicity of nanomaterials. *Chemical Society Reviews*, 41(6): 2323-43. <https://doi.org/10.1039/C1CS15188F>
- Sharma, Vyom, Ritesh K. Shukla, Neha Saxena, Devendra Parmar, Mukul Das y Alok Dhawan. 2009. DNA damaging potential of zinc oxide nanoparticles in human epidermal cells. *Toxicology Letters*, 185(3): 211-18. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.01.008>
- Shrivastava, Rupal, Saimah Raza, Abhishek Yadav, Pramod Kushwaha y Swaran J. S. Flora. 2014. Effects of sub-acute exposure to TiO₂, ZnO and Al₂O₃ nanoparticles on oxidative stress and histological changes in mouse liver and brain. *Drug and Chemical Toxicology*, 37(3): 336-47. <https://doi.org/10.3109/01480545.2013.866134>
- Sun, Tingting, Yiwu Yan, Yan Zhao, Feng Guo y Chengyu Jiang. 2012. Copper oxide nanoparticles induce autophagic cell death in A549 cells. *PLoS One*, 7(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043442>
- Syama, S., S. C. Reshma, P. J. Sreekanth, H. K. Varma y P. V. Mohanan. 2013. Effect of zinc oxide nanoparticles on cellular oxidative stress and antioxidant defense mechanisms in mouse liver. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 95(3): 495-503. <https://doi.org/10.1080/02772248.2013.789606>
- Tan, Bee Ling, Mohd Esa Norhaizan, Winnie-Pui-Pui Liew y Heshu Sulaiman Rahman. 2018. Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age-related diseases. *Frontiers in pharmacology*, 9: 1162. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01162>
- Valko, M., H. Morris y M. Cronin. 2005. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 12(10): 1161-1208. <https://doi.org/10.2174/0929867053764635>
- Vayssieres, L., K. Keis, A. Hagfeldt y S. E. Lindquist. 2001. Three-dimensional array of highly oriented crystalline ZnO microtubes. *Chemistry of Materials*, 13(12): 4395-98. <https://doi.org/10.1021/cm011160s>
- Zhang, Zheng Zhe, Jia Jia Xu, Zhi Jian Shi, Ya Fei Cheng, Zheng Quan Ji, Rui Deng y Ren Cun Jin. 2017. Short-term impacts of Cu, CuO, ZnO and Ag nanoparticles (NPs) on anammox sludge CuNPs make a difference. *Bioresource Technology*, 235: 281-91. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.03.135>