

Importancia del tamaño del diámetro de nanopartículas de óxidos metálicos en respuestas celulares de adipocitos

Jesús Daniel Vázquez-Guevara^{1,2} y Karla Oyuky Juárez Moreno^{1,3}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i1.3> Ciudad de México

Resumen

La nanotecnología ofrece nuevos desafíos y enfoques para la creación, aplicación y evaluación de los nanomateriales tomando ventaja de las propiedades únicas de las estructuras en la nanoescala (1 a 100 nm). Es por ello, que surge la necesidad de optimizar la dimensión, morfología y química superficial de las nanopartículas (NPs), permitiendo que sus características se adapten a las diferentes aplicaciones biomédicas. Por lo anterior, revisamos los efectos del tamaño de uno de los tipos de nanomateriales más utilizados en la industria y la biomedicina, y su importancia comercial: las nanopartículas de óxidos metálicos (NPs-OM). En este trabajo se presenta una revisión sistemática sobre la comparación de los efectos toxicológicos de los diámetros de las NPs-OM en

diferentes modelos celulares expuestos a concentraciones de NPs-OM y periodos variables. Los resultados sugieren que existe bioacumulación de las NPs-OM en el tejido adiposo, así como citotoxicidad y alteraciones en la capacidad de diferenciación de preadipocitos (3T3-L1) a adipocitos maduros, también se reportan cambios en los mecanismos moleculares asociados al metabolismo de lípidos y las principales funciones celulares asociadas a los adipocitos.

Palabras clave:

Nanopartículas de óxidos metálicos, adipocitos, preadipocitos, 3T3-L1, nanotoxicología.

1 Departamento de Bionanotecnología, Centro de Nanociencias y Nanotecnología. Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, Ensenada, BC., México.

2 Posgrado en Nanociencias, CICESE.

3 Cátedras CONACYT Centro de Nanociencias y Nanotecnología. Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, Ensenada, BC., México.

*Autor de correspondencia: E-mail: kjuarez@fata.unam.mx ORCID: 0000-0002-6171-8601

Introducción

Las aplicaciones de los nanomateriales (NMs), dependen de sus propiedades fisicoquímicas y sus actividades biológicas, sin embargo, éstas no siempre son bien identificadas, por lo que se requiere de una amplia evaluación toxicológica en modelos *in vitro* e *in vivo* para brindar evidencias que soporten la seguridad de su uso. Esto permitirá realizar una valoración de los riesgos derivados de las exposiciones que surjan durante su fabricación, uso, comercialización y desecho.

Las NPs metálicas y las que contienen óxidos metálicos, son las que más se utilizan en diversos procesos industriales y se encuentran en productos de uso personal como los cosméticos y los alimentos. El uso de productos que contienen este tipo de NPs-OM, hace que se puedan internalizar y bioacumular en distintos órganos como en tejido adiposo, interfiriendo con el metabolismo celular debido a su tamaño, composición química, morfología, propiedades fisicoquímicas, y alta reactividad catalítica en la nanointerfaz.

Además de otros tipos de tejidos, las NPs-OM pueden bioacumularse en el tejido adiposo,

un tejido conjuntivo especializado en donde predominan las células conectivas llamadas adipocitos que almacenan energía en forma de triacilglicéridos (TAG) y pre-adipocitos, células de las etapas tempranas, que contienen marcadores como lipoproteínas y lipasas y aún no acumulan TAG.

Y aunque existen reportes previos de la bioacumulación de las NPs-OM en otros tipos de tejidos, pocas investigaciones reportan los efectos de la bioacumulación de este tipo de nanomateriales y el papel del tamaño de las NPs-OM. Por lo tanto, en esta revisión se compararán las respuestas celulares y moleculares de pre-adipocitos expuestos por diferentes tiempos a NPs-OM de diferente tamaño y composición. Es de particular interés conocer los efectos que las NPs tienen en la citotoxicidad y la capacidad de diferenciación de los preadipocitos así como determinar cuál es el efecto en los mecanismos moleculares asociados al metabolismo de lípidos y las principales funciones celulares asociadas a los adipocitos que han sido expuestos de forma aguda, subcrónica y crónica a las NPs-OM (Figura 1).

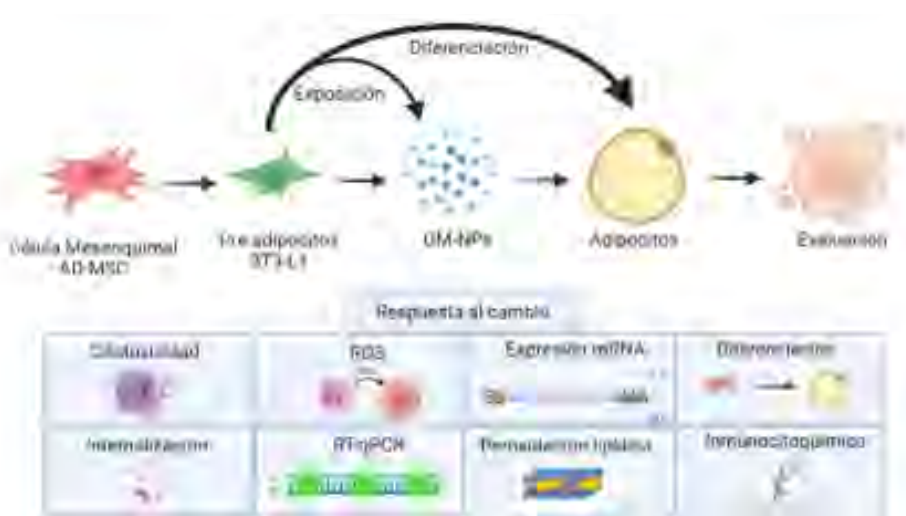
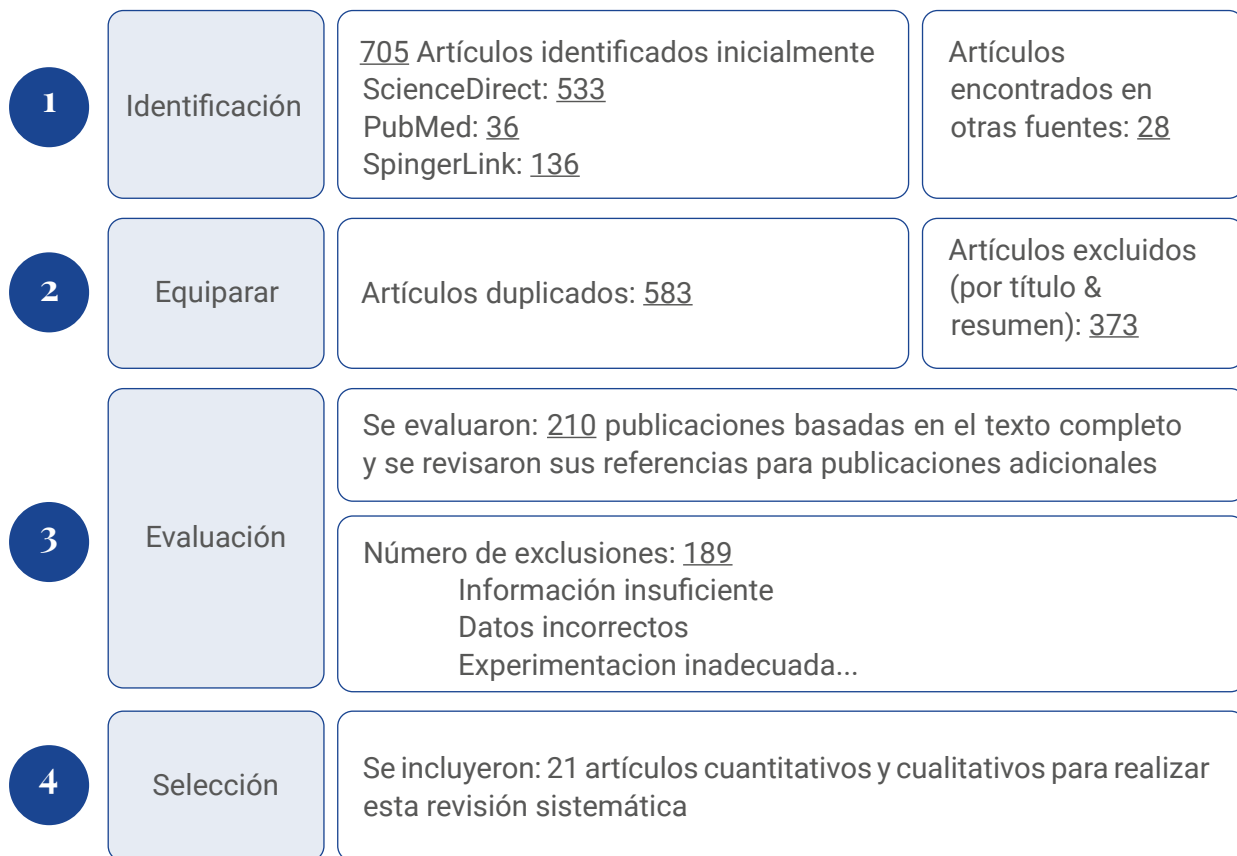


Figura 1. Evaluación de las respuestas celulares y moleculares de los preadipocitos 3T3-L1 expuestos a NPs-OM. Figura generada en Biorender.com

Metodología

Para la elaboración de esta revisión sistemática se siguió la metodología descrita en la Figura 2.



Palabras clave: oxide nanoparticles, 3T3-L1
Revisión: agosto 2021

Figura 2. Metodología general de búsqueda en literatura especializada.

Resultados

Los resultados de la búsqueda bibliográfica sobre los efectos de las NPs-OM en preadipocitos y adipocitos se presentan a continuación, los datos están ordenados con base a los efectos asociados al tamaño de las NPs-OM.

Respuestas celulares de los adipocitos expuestos a NPs-OM menores de 20 nm

Kobyliak *et al* (1) han investigado las propiedades antiinflamatorias de nanopartículas de dióxido de cerio (CeO_2) a concentraciones de 2.9 mL/kg y con tamaños aproximados a 5 nm durante 10 días en modelos de tejido hígado graso no alcohólico (NAFLD) de ratas asociado con la obesidad. Se reportaron efectos antiobesidad del CeO_2 , así como un cambio una reducción del contenido de citocinas proinflamatorias (IL-1b, IL-12Bp40) en el suero de rata y el restablecimiento de los niveles fisiológicos normales de citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10, TGF-b). En comparación, Rocca *et al* (2) utilizó las NPs de CeO_2 *in vitro* e *in vivo* como una nueva formulación farmacéutica contra la obesidad. Se reportó que la administración intraperitoneal a concentraciones de 0.5 mg/kg de las CeO_2 (5-80 nm) durante 10 días, interferían con la vía adipogénica al reducir la transcripción del ARNm de genes implicados en la adipogénesis, y dificultando la acumulación de triglicéridos. La administración intraperitoneal de las NPs no tuvo efectos tóxicos, pero provocó una reducción significativa del aumento de peso y una disminución de los niveles plasmáticos de insulina, leptina, glucosa y triglicéridos en comparación con el grupo de control.

Biswas *et al* (3) fabricaron nanohíbridos (NH) de óxido de zinc (ZnO) y polifenol de 8 nm de

tamaño, las cuales exhibieron propiedades antioxidantes al ejercer una excelente actividad de eliminación de radicales libres y niveles bajos en la generación de especies de oxígeno altamente reactivas (ROS, por sus siglas en inglés) en adipocitos 3T3-L1 a concentraciones entre 0-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Además, el estudio demostró que el nanohíbrido tenía una actividad citoprotectora sobre el estrés oxidativo inducido por H_2O_2 , lo que indica una posible actividad terapéutica potencial del nanohíbrido sintetizado de ZnO-Polifenol.

Por otro lado, Ali *et al* (4) evaluó el efecto antidiabético a 30 días de nanopartículas de óxido de hierro (Fe_2O_3) con un tamaño de 11.2 nm y concentraciones de 55 mg/kg en ratas con diabetes tipo 2, y comparó su efecto con tratamientos farmacológicos convencionales como la metformina. Interesantemente, se encontró que las NPs de Fe_2O_3 tenían actividades antiglicémica debido a su efecto sobre el contenido del coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma hepático. Además, se midieron niveles significativamente más altos de adiponectina y una disminución significativa de la proteína de unión al retinol 4, en comparación con las ratas diabéticas no tratadas. Por último, los resultados demostraron que las NPs de Fe_2O_3 inducían dislipidemia de una manera dependiente de la dosis y en un grado similar a la metformina o incluso mejor.

Marinozzi *et al* (5) han demostrado que las Fe_2O_3 NPs con un tamaño aproximado de 12.6 nm son absorbidas de manera eficiente y segura por los adipocitos. Con el objetivo de modular el contenido de lípidos, los adipocitos fueron expuestos a tratamientos con concentraciones de

10, 20, 50, y 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de Fe_2O_3 NPs. Los resultados han mostrado una peroxidación lipídica significativa que persistió durante al menos 24 h en ausencia de muerte celular, daño o anaplasia (no diferenciación celular). Curiosamente, la expresión de la transcripción de la lipasa de triglicéridos adiposos (ATGL), un gen clave involucrado en la lipólisis canónica, no se moduló por la exposición a las NPs de Fe_2O_3 , lo que sugiere que éstas NPs tienen una participación en un mecanismo novedoso y alternativo en la lipólisis efectiva observada. En cambio, Zahera *et al* (6) sintetizaron NPs de óxido de cadmio (CdO) con un tamaño de 17 ± 1 nm mediante un método sol-gel, los resultados demostraron que estas NPs son agentes anti glicantes muy eficaces en particular contra los productos finales de la glucosilación avanzada al transcurrir 48 h. No se reportó citotoxicidad significativa para la línea celular 3T3-L1 a concentraciones de 100.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Efectos en los adipocitos ocasionados por la exposición a NPs-OM de tamaños de ≤ 20 nm a ≤ 50 nm

Muthuraman *et al* & Rocca *et al* (7,8); reportaron investigaciones independientes utilizando NPs de ZnO con el mismo tamaño de partícula: 20-50 nm y estudiando los efectos ocasionados en las células a las 48 h de exposición. Demostrando el efecto sobre la actividad y la expresión de enzimas antioxidantes en adipocitos murinos. Muthuraman reportó que la morfología de las células 3T3-L1 se alteró significativamente, pues las NPs de ZnO eran altamente citotóxicas en concentraciones comprendidas entre 10 - 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Por otro lado, Rocca evaluó las NPs de ZnO a concentraciones de 10 a 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e indujeron un aumento en las ROS, la peroxidación de lípidos y formación de malondialdehído (MDA), generando reducción al glutatión (GSH) en los adipocitos

3T3-L1. Además, la actividad de la enzima antioxidante y la cantidad del transcrito también se regularon positivamente en las células 3T3-L1. En conclusión, los presentes estudios demostraron que las NPs de ZnO de tamaño comprendido entre 20–50 nm alteraron significativamente el estrés oxidativo y la actividad de la enzima antioxidante en los adipocitos de manera dosis-dependiente.

Atia *et al* (9) han demostrado el tratamiento de las células mesenquimales (MSC) derivadas de tejido adiposo (AD-MSC) contra la toxicidad grave en las células del hipocampo del cerebro causada por la exposición por 20 días a nanopartículas de óxido de aluminio (NPs de Al_2O_3) con un tamaño de 20 y a una concentración de 6 mg/kg. La administración de NPs de Al_2O_3 aumentaron los niveles de proteína de p53, caspasa-3 escindida, CYP2E1 y beta-amiloide ($\text{A}\beta$); por el contrario, el trasplante de AD-MSC reguló a la baja los niveles de estas proteínas. Además, las células del hipocampo tratadas con AD-MSC fueron protegidas de la toxicidad inducida por NPs de Al_2O_3 . Los resultados de histología revelaron que las AD-MSC aliviaron el daño severo en las células del hipocampo inducido por las NPs. En un estudio reportado por El-Gharbawy (10), han reportado NPs de ZnO de 20 nm conjugadas con estreptozotocina para restaurar la función y estructura de las células beta en un modelo de rata con diabetes tipo 2, las NPs fueron administradas por 10 días en concentraciones de 1, 3 y 10 mg/kg/día. Y se compararon los efectos de los tratamientos con o sin NPs de ZnO contra los efectos del fármaco Vildagliptin, utilizado en el tratamiento contra la diabetes *mellitus* tipo 2. El inhibidor (Vildagliptin) y las NPs de ZnO solos o en combinación disminuyeron significativamente la expresión de microRNA-103 y microRNA-143 en comparación con el grupo de diabéticos, lo

que indica efectos antidiabéticos. Las NPs de ZnO por sí solas dieron como resultado efectos antidiabéticos significativos, mientras que la adición de Vildagliptin resultó en un efecto sinérgico en la terapia de la diabetes.

López-Pascual *et al* (11), han medido la actividad mitocondrial de NPs de CeO₂ con un tamaño de ≤ 25.3 nm en concentraciones de 10, 20, 50 a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ durante 24 h de incubación. Describieron una disminución discreta en la actividad metabólica de los adipocitos, por lo tanto, este tipo de NPs se consideraron no citotóxicas, debido a que la actividad metabólica fue superior al 80%, en comparación con el control de crecimiento celular. Liu *et al* (12) han evaluado los efectos de las NPs de Fe₂O₃@Ru (164 nm, 10 μM) y NPs de Fe₂O₃@Se (130 nm, 10 μM), en adipocitos 3T3-L1 y mioblastos C2C12 durante 72 h. Detectaron que los niveles intracelulares de ROS medidos con el colorante fluorescente diacetato de 2', 7'-diclorofluoresceína (DCFH-DA) no variaban, demostrando así que las RuNPs, Fe₂O₃@Ru y Fe₂O₃@Se no inducen un estrés oxidativo grave en las células después de 72 h de haber sido expuestas a las NPs.

Rather *et al* (13) han fabricado una malla de policaprolactona (PCL) funcionalizada con una nanofibra de gelatina (PGNPNF) y con NPs de CeO de tamaño ~ 42 nm mediante electrohilado, en el estudio evaluaron su potencial antioxidante. Se descubrió que la cristalinidad reducida del conjugado favorecía la rápida degradación de las nanofibras y la liberación de las NPs de CeO a concentraciones de 5 mM y 30 mM. La malla indujo una actividad similar de la enzima superóxido dismutasa (SOD), debido a que las NPs de CeO incorporadas, mejoran la proliferación de los adipocitos 3T3-L1 en un $\sim 48\%$, según lo confirmado por el ensayo de azul alamar y las micrografías SEM de células cultivadas.

Se sabe que las nanopartículas de óxido de magnesio (MgO) desempeñan un papel importante en la reducción de la producción de lípidos y glucosa sérica, por lo tanto, se proponen como un posible tratamiento para la diabetes. Es por ello, que Tan *et al* (14) reportaron la síntesis de un sistema de entrega de partículas multifuncional direccionado por aptámeros (DPAP por sus siglas en inglés), que alberga NPs de MgO de un tamaño cercano a los 50 nm en concentraciones entre los 2,500 y 3,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y sintetizadas a través de métodos químicos para dirigir a las células 3T3-L1. La investigación mostró que los sistemas de partículas DPAP mejoraron la captación celular *in vitro*, así como la capacidad de inversión de la resistencia a la insulina de las células 3T3-L1.

La aplicación de un método de liberación celular controlada magnéticamente tiene un enorme potencial para mejorar la capacidad de retención celular en un tejido específico. Para evaluar la eficacia terapéutica de la focalización magnética celular, Wang *et al* (15) han evaluado NPs de Fe₂O₃ en concentraciones de 12.5 a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y con tamaños comprendidos entre 40-60 nm. Los resultados revelaron que el direccionamiento magnético mejoró la tasa de retención de adipocitos trasplantados, facilitando la restauración de su estructura y función del tejido conectivo de acuerdo con los resultados del examen histológico y las pruebas urodinámicas.

Efectos en los adipocitos expuestos a NPs-OM con tamaños ≥ 50 nm

Continuando con la línea de las NPs superparamagnéticas (SPION), Jasmin *et al* (16) reportaron experimentos diseñados para investigar las propiedades biológicas, incluida la proliferación, viabilidad y capacidad de diferenciación de células mesenquimales (MSC) marcadas con

SPION y ferumóxido de tamaño 80-150 nm y concentraciones de 25 µg/mL. Estas NPs inducen la diferenciación celular a 24 h de exposición en adipocitos, osteocitos y condrocitos. Lee *et al* (17) reporta investigaciones utilizando NPs de Fe₂O₃ de tipo SION pero recubiertas por ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA). Estas NPs les confieren desplazamiento a sitios específicos utilizando simultáneamente la capacidad de localización y el magnetismo de las células madre. La exposición a las nanopartículas a una concentración de 40 µg / mL con tamaños promedio de 100 nm durante más de 96 h, no afectó la supervivencia o diferenciación celular, sin embargo, se identificó la vía potencial de internalización celular de las SPION mediante una endocitosis mediada por clatrina. Para finalizar, no se observaron efectos nocivos significativos en las células madre, lo que indica que las MSC pueden actuar como acarreadores de nanopartículas de manera eficaz.

Ramalingam *et al* (18) en su estudio relacionado con la proliferación de adipocitos 3T3-L1 en presencia de nanopartículas zero valentes (ZVZ-NPs) con un tamaño entre 85-95 nm, las células se expusieron durante 2, 5 y 7 días a concentraciones de ZVZ-NPs de 0 a 1000 µg/mL. Los resultados mostraron que el aumento de la concentración de ZVZ-NPs no provocó el crecimiento celular, por lo que exhibieron una baja toxicidad en las células 3T3-L1. Indicaron que las ZVZ-NPs no alteran el crecimiento y la diferenciación de células adipocitos.

Por el contrario, Chandrasekaram *et al* (19) han reportado los efectos de la exposición de células cancerígenas de mioblastoma

C2C12 cocultivado y en células sanas 3T3-L1 durante 36 h a NPs de ZnO (<100 nm). Se determinaron efectos citotóxicos de las NPs de ZnO para las células normales en concentraciones de 64 y 128 mg/L. Por lo tanto, se seleccionaron concentraciones de 0,8, 16 y 32 mg/L como aquellas que no inducían citotoxicidad y podrían ser utilizadas en futuras investigaciones. Hackenberg *et al* (20) han aportado en su investigación efectos citotóxicos de NPs de ZnO y TiO₂ con tamaños mayores a 100 nm (aglomerados) en MSC expuestas durante 3 semanas a concentraciones de 64 mg/L. Los resultados obtenidos fueron citotoxicidad de ZnO-NPs a 625 nm, mientras que no se observó citotoxicidad por TiO₂-NPs. La capacidad de diferenciación de las MSC generó linaje osteogénico y adiposo. La exposición a largo plazo reveló la persistencia de ambas NPs en el citoplasma y la capacidad de formar esferoides no se vio afectada. El análisis de citometría de flujo reveló una clara alteración de los marcadores de superficie celular CD 90 y CD 73. Sin embargo, la migración restringida podría influir críticamente en la capacidad de cicatrización de heridas. Pandurangan *et al* (21) han reportado un aumento en la expresión de mRNA causado por la exposición de NPs de ZnO en adipocitos durante 36 h a concentraciones de 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 12.8 mg/L. Se reportaron alteraciones de entre un 42.5 y 40% en la proteína supresora de temores (p53). Por el contrario, la expresión de Bcl-2 se redujo en un 28.5%, mientras que la expresión de la caspasa-3 se incrementó en un 51.6%. Adicionalmente el contenido de malondialdehído incrementó en un 48% en los adipocitos debido al proceso de peroxidación lipídica generada por las ROS.

Conclusiones y discusión:

De forma general, los efectos que causa la exposición de los adipocitos a las diferentes NPs-OM se pueden resumir en la Tabla 1. Por ejemplo, se destacan los efectos ocasionados por NPs con tamaños menores a 20 nm a una importante reducción de la transcripción de ARNm de los genes de proteínas involucradas en el proceso de diferenciación celular, por ejemplo, la inhibición de la proteína retinol 4, la adiponectina y la leptina. Además, las NPs-OM de tamaños pequeños, inducen una disminución en la acumulación de triglicéridos, peroxidación lipídica y baja citotoxicidad significativa.

Aunque, la baja o nula toxicidad de las OM-NPs puede relacionarse al uso de concentraciones bajas de este tipo de nanomateriales, y a tiempos de incubación de las NPs con las células que van desde las 24 y 48 horas hasta los 10 a 30 días. El mecanismo de internalización de las NPs depende de las vías endocíticas. De este modo es sabido que las NPs con diámetros menores internalizan por endocitosis simple.

Para las NPs-OM de tamaños entre los ≤ 20 nm a ≤ 50 , se ha reportado alteraciones en las funciones enzimáticas antioxidantes, cambios en la expresión de mRNA, aumento

de ROS, peroxidación lipídica, resistencia a insulina y reducción de la producción de lípidos y glucosa sérica para el tratamiento de la diabetes. Los tamaños entre los 20 a los 50 nm no indican una citotoxicidad significativa quizá nuevamente se atribuya al uso de concentraciones bajas de NPs-OM durante 24 horas a 20 días. Se ha reportado que este tamaño de NPs ingresan a las células mediante endocitosis por caveolas.

Por último, los tamaños de NPs ≥ 50 nm tienen efectos claros en la viabilidad y proliferación celular, además de un notable papel en el proceso de diferenciación celular a partir de las AD-MSK. Se ha detectado un cambio significativo en la expresión de ARNm de las proteínas que inducen la muerte celular, peroxidación lipídica y generación de ROS. Así mismo, se reportan concentraciones inhibitorias a las cuales los adipocitos sufren una alta muerte celular en una forma dependiente de la concentración de las NPs utilizadas. Se ha determinado que los tamaños de NPs-OM superiores a los 50 nm son capaces de internalizarse a las células por endocitosis mediada por caveolas para las NPs-OM con tamaños promedio de 60 nm y que para el caso de las NPs-OM de 120 nm el proceso de internalización celular es por endocitosis mediada por clatrina.

NANOPARTÍCULAS	TAMAÑO (NM)	CONCENTRACIÓN	TIEMPO DE EXPOSICIÓN (D)	MODELO CELULAR	RESPUESTA CELULAR	REF.
CdO	17 ± 1	100.0 µg/mL	2	3T3-L1	Citotoxicidad (↓), Antígenos (↑)	[6]
	20	6 mg/kg	20	AD-MSC	P53(↑), caspasa-3 escindida (↑), CYP2E1 (↑), beta-amiloide (Aβ) (↑)	[9]
CeO ₂	50	2,500 – 3,500 µg/m	1	3T3-L1	Captación celular (↑), Resistencia a la insulina (↑)	[14]
	5	2.9 mL/kg	10	Tejido NAFLD (rata wistar)	IL-1b (↑), IL-12Bp40(↑), IL-4 (↑), IL-10 (↑), TGF-b (↓)	[1]
CeO ₂	5-80	0.5 mg/ kg	10	Tejido NAFLD (rata wistar)	Adipogénesis (↓), Acumulación lipídica (↓) Peso corporal (↓) Niveles plasmáticos (↓)	[2]
	≤ 25.3	10, 20, 50-100 µg/mL	1	3T3-L1	Citotoxicidad (↓)	[11]
CeO ₂	~ 42	5 mM y 30 mM	14	3T3-L1	SOD (↑), Viabilidad celular (↑)	[13]
	11.2	55 mg/kg	30	Ratas (Diabetes Tipo 2)	Coactivador 1-α (↓), Adiponectina (↑) Lípidos (dosis dependiente)	[4]
Fe ₂ O ₃	12.6	10, 20, 50, 100	1	3T3-L1	Peroxidación Lipídica (↑), Lipasa (ATGL) (↓)	[5]
Fe ₂ O ₃	40-60	12.5–50 µg/mL	1	AD-MSC	Retención celular (↑)	[15]
Fe ₂ O ₃	80-150	25 µg/mL	1	AD-MSC	Diferenciación (↑), Viabilidad celular (↑)	[16]
PLGA-Fe ₂ O ₃	100	40 µg / mL	4	AD-MSC	Desplazamiento (dosis dependiente) Internalización (↑)	[17]

NANOPARTÍCULAS	TAMAÑO (NM)	CONCENTRACIÓN	TIEMPO DE EXPOSICIÓN (D)	MODELO CELULAR	RESPUESTA CELULAR	REF.
ZNO	8	0 - 100	1	3T3-L1	Antioxidante (↑), ROS (↓) Citotoxicidad (↓)	[3]
ZNO	20-50	10 - 30 µg/mL	2	3T3-L1	Citotoxicidad (dosis dependiente), ROS µg/mL (↑) Peroxidación lipídica (↑), Glutati6n (GSH) (↓), Antioxidantes (↑)	[7]
ZNO	20-50	10 - 80 µg/mL.	2	3T3-L1	Expresi6n mRNA (↑), ROS (↑), Peroxidaci6n lipídica (↑), Enzimas antioxidantes (↑)	[8]
ZNO	20-50	0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 12.8 mg/L	1.5	3T3-L1	P53 (↑), bcl-2 (↓), caspasa-3 (↑), Peroxidaci6n lipídica (↑), ROS (↑)	[21]
ZNO	20	1, 3 y 10 mg/kg/día	10	Ratas (Diabetes Tipo 2)	microARN-103(↓), microARN-143 (↓)	[10]
ZVZ-NPS	85-95	0 a 1000 µg /mL	2,5 y 7	3T3-L1	Citotoxicidad (↓)	[18]
ZNO	<100	0,8, 16 y 32 mg/L	3	3T3-L1	Citotoxicidad (↑),	[13]
ZNO	100	0 a 64 mg/L	21	3T3-L1	Citotoxicidad (↑),	[20]

Tabla 1. Interacci6n de diferentes 6xido metal nanopartículas con adipocitos

Referencias

1. Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T, Kondro M, Beregova T, Bodnar P, et al. Cerium dioxide nanoparticles possess anti-inflammatory properties in the conditions of the obesity-associated NAFLD in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017 1; 90:608–14.
2. Rocca A, Mattoli V, Mazzolai B, Ciofani G. Cerium oxide nanoparticles inhibit adipogenesis in rat mesenchymal stem cells: Potential therapeutic implications. *Pharmaceutical Research*. 2014; 31(11):2952–62.
3. Biswas P, Adhikari A, Mondal S, Das M, Sankar Bhattacharya S, Pal D, et al. Synthesis and spectroscopic characterization of a zinc oxide-polyphenol nanohybrid from natural resources for enhanced antioxidant activity with less cytotoxicity. In: *Materials Today: Proceedings*. Elsevier Ltd; 2020. p. 3481–6.
4. Ali LMA, Shaker SA, Pinol R, Millan A, Hanafy MY, Helmy MH, et al. Effect of superparamagnetic iron oxide nanoparticles on glucose homeostasis on type 2 diabetes experimental model. *Life Sciences*. 2020 15;245.
5. Marinozzi MR, Pandolfi L, Malatesta M, Colombo M, Collico V, Lievens PMJ, et al. Innovative approach to safely induce controlled lipolysis by superparamagnetic iron oxide nanoparticles-mediated hyperthermic treatment. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2017 1; 93:62–73.
6. Zahera M, Khan SA, Khan IA, Sharma RK, Sinha N, Al-Shwaiman HA, et al. Cadmium oxide nanoparticles: An attractive candidate for novel therapeutic approaches. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2020 20;585.
7. Rocca A, Moscato S, Ronca F, Nitti S, Mattoli V, Giorgi M, et al. Pilot in vivo investigation of cerium oxide nanoparticles as a novel anti-obesity pharmaceutical formulation. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2015 1; 11(7):1725–34.
8. Muthuraman P, Ramkumar K, Kim DH. Analysis of Dose-Dependent Effect of Zinc Oxide Nanoparticles on the Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activity in Adipocytes. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2014 20; 174(8):2851–63.
9. Atia MM, Alghriany AAI. Adipose-derived mesenchymal stem cells rescue rat hippocampal cells from aluminum oxide nanoparticle-induced apoptosis via regulation of P53, A β , SOX2, OCT4, and CYP2E1. *Toxicology Reports*. 2021 1; 8:1156–68.
10. El-Gharbawy RM, Emara AM, Abu-Risha SES. Zinc oxide nanoparticles and a standard antidiabetic drug restore the function and structure of beta cells in Type-2 diabetes. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2016 1; 84:810–20.
11. Lopez-Pascual A, Urrutia-Sarratea A, Lorente-Cebrián S, Martínez JA, González-Muniesa P. Cerium oxide nanoparticles regulate insulin sensitivity and oxidative markers in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myotubes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019.
12. Liu Y, Liu Y, Zheng C, Huang N, Chen X, Zhu X, et al. Ru nanoparticles coated with γ -Fe₂O₃ promoting and monitoring the differentiation of human mesenchymal stem cells via MRI tracking. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2018 1;170:701–11.

13. Rather HA, Thakore R, Singh R, Jhala D, Singh S, Vasita R. Antioxidative study of Cerium Oxide nanoparticle functionalised PCL-Gelatin electrospun fibers for wound healing application. *Bioactive Materials*. 2018 1;3(2):201–11.
14. Tan KX, Jeevanandam J, Pan S, Yon LS, Danquah MK. Aptamer-navigated copolymeric drug carrier system for in vitro delivery of MgO nanoparticles as insulin resistance reversal drug candidate in Type 2 diabetes. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020 1;57.
15. Wang Y, Zhou S, Yang R, Rahman M, Sequeira RC, Cao N, et al. Magnetic targeting of super-paramagnetic iron oxide nanoparticle labeled myogenic-induced adipose-derived stem cells in a rat model of stress urinary incontinence. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2020 1;30.
16. Jasmin, Torres ALM, Nunes HMP, Passipieri JA, Jelicks LA, Gasparetto EL, et al. Optimized labeling of bone marrow mesenchymal cells with superparamagnetic iron oxide nanoparticles and in vivo visualization by magnetic resonance imaging. *Journal of Nanobiotechnology*. 2011 9;9.
17. Lee SH, Park DJ, Yun WS, Park JE, Choi JS, Key J, et al. Endocytic trafficking of polymeric clustered superparamagnetic iron oxide nanoparticles in mesenchymal stem cells. *Journal of Controlled Release*. 2020 10;326:408–18.
18. Ramalingam V, Hwang I. Zero valent zinc regulates adipocyte differentiation through calpain family protein and peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling in mouse 3T3-L1 cells. *Process Biochemistry*. 2021 1;101:285–93.
19. Chandrasekaran M, Pandurangan M. In Vitro Selective Anti-Proliferative Effect of Zinc Oxide Nanoparticles Against Co-Cultured C2C12 Myoblastoma Cancer and 3T3-L1 Normal Cells. *Biological Trace Element Research*. 2016 1;172(1):148–54.
20. Hackenberg S, Scherzed A, Technau A, Froelich K, Hagen R, Kleinsasser N. Functional responses of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to metal oxide nanoparticles in vitro. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2013; 9(1):86–95.
21. Pandurangan M, Veerappan M, Kim DH. Cytotoxicity of Zinc Oxide Nanoparticles on Antioxidant Enzyme Activities and mRNA Expression in the Cocultured C2C12 and 3T3-L1 Cells. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2015 1;175(3):1270–80.