

## RESUMEN

En las últimas décadas, la aparición de los inhibidores de la tirosina quinasa (del inglés TKI) como una nueva clase de terapia dirigida ha mejorado la calidad de vida y las tasas de supervivencia de los pacientes con cáncer. Sin embargo, los efectos adversos asociados a éstos, como son las reacciones cutáneas, siguen siendo un desafío para la terapia controlada. De acuerdo con anteriores estudios fotofísicos y fotobiológicos de TKI realizados por el grupo de investigación, esta tesis sigue un enfoque similar para investigar nuevos fármacos fotoactivos dentro de esta familia. En la etapa inicial, se seleccionaron cuatro TKI, gefitinib, axitinib, dasatinib y avapritinib, por su capacidad para absorber luz UVA y su potencial fototóxico. Los estudios fotofísicos y fotobiológicos se enfocaron en estos fármacos.

Gefitinib (GFT), un TKI con un cromóforo quinazolina, experimentó cambios significativos en la fototoxicidad debido a modificaciones metabólicas en su estructura. La desalquilación de la cadena lateral propoxi-morfolina (DMOR-GFT) exhibió el valor más alto de factor de fotoirritación (PIF), aprox. 48, mientras que el metabolito desmetilado (DMT-GFT) mostró un valor de PIF mucho menor ( $\sim 7$ ), casi la mitad del valor de PIF del fármaco inalterado ( $\sim 13$ ). Por el contrario, el metabolito que presenta un grupo hidroxilo en lugar de flúor (DF-GFT) resultó no ser fototóxico. Notablemente, solo se confirmó que DMOR-GFT induce fotoperoxidación lipídica mediante un mecanismo oxidativo de Tipo I, basado en la escasa producción de oxígeno singlete y la eficiente desactivación del estado excitado triplete por un modelo de lípidos. La fotooxidación de proteínas fue evidente para GFT y, en menor medida, para DMOR-GFT, pero resultó insignificante para DMT-GFT. Sin embargo, al igual que el fármaco original, el metabolito desmetilado indujo un daño significativo en el ADN que no se reparó incluso después de varias horas.

Axitinib (AXT), comercialmente disponible como el isómero *E*-AXT, tiende a fotoisomerizar a *Z*-AXT, especialmente en presencia de proteínas. Así, se revelaron dos mecanismos de fototoxicidad. En primer lugar, la conversión del *E*-AXT (no citotóxico) en el *Z*-AXT (citotóxico) tras irradiación. En segundo lugar, la fototoxicidad intrínseca exhibida por *Z*-AXT. Además, la fotooxidación de proteínas se atribuyó al isómero *Z* debido a la similitud en el contenido de carbonilo entre ambos isómeros y la alta afinidad del isómero *Z*

por las proteínas. Finalmente, la fotogenotoxicidad solo se confirmó mediante la detección de histonas  $\gamma$ -H2AX.

Dasatinib (DAS) es un TKI sugerido para el uso tópico en enfermedades cutáneas. Tras establecer un PIF inicial de 5, se confirmó la fototoxicidad de DAS en una emulsión oleoacuosa en epidermis humana reconstruida (RhE), la cual se redujo sustancialmente al incorporar un filtro UV de amplio espectro. DAS, presenta capacidad de generar tanto oxígeno singlete como radicales, desencadenando la fotooxidación tanto en lípidos como en proteínas. Asimismo, se evidenció daño fotoinducido al ADN mediante tanto el ensayo cometa como la detección de  $\gamma$ -H2AX.

Avapritinib (AVP), un TKI de segunda generación, demostró ser un fármaco fototóxico con un valor de PIF de aproximadamente 11. Además, fue capaz de inducir tanto fotooxidación a las proteínas como inducir daño en el ADN.

En definitiva, el estudio de la toxicidad cutánea asociada a la luz de los TKI se llevó a cabo mediante una exhaustiva evaluación de su fotocomportamiento tanto en disolución como en células de piel. El objetivo es proporcionar a los profesionales de la salud información actualizada sobre fototoxicidad y alentarlos a evaluar e implementar estrategias de fotoprotección para los pacientes sometidos a estos tratamientos.