***Resumen en castellano***

Las fluoroquinolonas (FQ) son los antibióticos más utilizados en la actualidad. Además de ello se ha observado que algunos de sus derivados presentan actividad antitumoral, lo cual ha producido un aumento del interés por esta familia de fármacos durante los últimos años. Tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* se ha demostrado la propiedad anticancerígena de éstos compuestos. Su mecanismo de acción se produce mediante la inhibición de las topoisomerasas (I y II) y de la ADN polimerasa lo que desencadena efectos genotóxicos en sistemas eucarióticos. También se ha observado que radiaciones UV incrementan estos efectos lo que confiere a estas moléculas propiedades fotoquimioterapéuticas.

Esta genotoxicidad fotoinducida ha sido detectada en FQ dihalogenadas como fleroxacino (FLX), 3118BAY y lomefloxacino (LFX), proponiéndose este último compuesto como modelo para estudiar la acción fotomutagénica de fármacos.

Estas FQ muestran una inusual fotodeshalogenación por heterólisis del enlace C8-halógeno, siendo la generación de un catión arilo el intermedio clave para estudiar las propiedades de fotounión de las FQ a biomoléculas. Sin embargo, antes de iniciar el estudio de la interacción entre FQ y biomoléculas, se abordaron algunas lagunas existentes en los procesos fotoquímicos de las FQ tanto monohalogenadas como dihalogenadas. Así, las FQ muestran inusuales fotodeshalogenaciones, y sus estados excitados presentan rehibridaciones y una considerable reactividad con sales inorgánicas como el tampón fosfato (PB). En este contexto, se ha observado por fotolisis de destello laser (FDL) que además de detectarse los estados excitados triplete de las FQ se observa la formación de una especie secundaria proveniente de sus estados excitados triplete. Sin embargo, la naturaleza de esta especie secundaria no parecía estar muy clara y tampoco su participación en los procesos de degradación de las FQ. Con el propósito de poder esclarecer estas incertidumbres se realizaron estudios de FDL con NFX y algunos de sus derivados en presencia y ausencia PB a diferentes pHs. Los resultados descartaron la generación de sus radicales aniónicos y la desprotonación de sus estado excitado tripletes como las especies secundarias (SS) detectadas. Además se pudo determinar de manera inequívoca la naturaleza excímera de SS. Así, mediante el uso de esta técnica con ANFX y su éster metílico se ha podido descartar la participación de procesos de protonación o desprotonación en la generación de las SS. Además, estos resultados han contribuido a entender los procesos fotofisicos de las FQ y el papel del tampón fosfato en ellos.

Por otro lado, desde el punto de vista biológico, los resultados obtenidos evidenciaron que los excímeros triplete de las FQ no deben tener ninguna participación en los efectos fototóxicos asociados con las FQ ya que tienen energías de triplete menores que las sus 3FQ y no intervienen en los procesos de fotodegradación de las FQ.

En cuanto a la controversia existente en la literatura acerca de la naturaleza y reactividad del intermedio que se detecta en la fotodeshalogenación por heterólisis del enlace C8-halógeno de FQ dihalogenadas como LFX (unos autores han asignado al catión arilo carácter triplete (3LFX+)y otros lo atribuyen a un carbocatión con carácter singlete (1LFX+)), se abordó un nuevo estudio fotoquímico sobre el lomefloxacino (LFX) y su derivado N-acetilado (ALFX). En él se estudiaron las propiedades fotofísicas y fotoquímicas de las citadas moléculas y sus intermedios de reacción y se analizaron conjuntamente con sus procesos de fotodegradación, incluyendo la caracterización de los fotoproductos resultantes.

Los resultados mostraron claramente la intervención de los cationes arilo con carácter singlete de ambas moléculas (1LFX+ y 1ALFX+)en sus fotodeshalogenaciones a pHs neutros. También se pudo demostrar que aunque sus cationes arilo con carácter triplete (3(A)LFX+)también intervienen en sus procesos de fotodegradación, los intermedios detectados mediante FDL son 1(A)LFX+.Además se evidenció la gran importancia que tienen sustituyentes periféricos N-alquílicos sobre las propiedades fotoquímicas y fotofísicas de las quinolonas 6,8-dihalogenadas lo cual mostraba una forma de poder modular, además de las propiedades farmacológicas de estos fármacos, la reactividad de los cationes arilo involucrados, lo cual podría servir de base para el diseño una nueva familia de fármacos con propiedades fotoquimioterapéuticas.

Una vez establecida la naturaleza excímera de las especies secundarias (SS) de las FQ y determinadas las propiedades del intermedio reactivo resultante de la fotodeshalogenación de 6,8-difluoroquinolonas, se procedió a evaluar mediante técnicas como las de emisión, fotólisis destello láser (FDL), de radiólisis pulsada (RP), cromatografía líquida y espectrometría de masas los principales procesos implicados en la fotodeshalogenación de FQ en presencia de biomoléculas como el ADNo su basedeoxiguanosina (dGuo) y con una proteína como la albumina y alguno de sus aminoácidos mas reactivos.

La fotolisis de (A)LFX en presencia de dGuo dio lugar a la formación de fotoproductos de unión entre estos compuestos y la base púrica . Sin embargo por la presencia de ADN no se detectó ningún tipo de unión covalente. Este hecho evidenciaba la participación de diferentes procesos en las fotodegradaciones de (A)LFX en presencia de ADN y con su base más reactiva. La participación del complejo (A)LFX--ADN en las fotodegradaciones de estas fluoroquinolonas justificaba las diferencias obtenidas mediante una reacción de transferencia electrónica entre el estado singlete de (A)LFX y ADN.También se observó una disminución en el valor de la constante de asociación entre FQ y ADN cuando la FQ estaba N-acetilada, lo cual demuestra que cambiando sustituyentes de las FQ es posible modular no solo las propiedades farmacológicas y de fotoreactividad, sino también la afinidad por ADN y su fotogenotoxicidad.

Por último se analizaron las propiedades fototóxicas y fotoalérgicas de las FQ mediante el estudio de las fotoreacciones entre (A)LFXy la albumina (ASH) como proteína modelo y también en presencia de algunos de sus aminoácidos más reactivos (Tyr, Trp) Unareacción de transferencia electrónica entre el estado excitado singlete de (A)LFX y aminoácidos de ASH era el proceso responsable de las uniones covalente FQ-Proteína. También se pudo detectar el aumento de la afinidad de las FQ por el efecto de la N-sustitución.