

2

Resumen

Los retinoides tópicos son ampliamente utilizados en el tratamiento de diversas patologías cutáneas como el acné, la psoriasis y el fotoenvejecimiento. Presentan estructuras químicas altamente conjugadas que los hacen susceptibles a provocar reacciones fotoinducidas hacia biomoléculas. Esta particularidad cobra especial relevancia debido a su aplicación directa sobre zonas de la piel expuestas a la radiación solar. En este contexto, la presente tesis se ha centrado en el estudio sistemático de las propiedades fotoquímicas y fotobiológicas de retinoides tópicos de tercera generación, con el propósito de dilucidar los mecanismos moleculares subyacentes a su potencial fotosensibilizante y evaluar sus implicaciones tanto desde una perspectiva toxicológica como terapéutica.

En una primera etapa, en el capítulo 4 se abordó el comportamiento fotofísico de adapaleno, caracterizado por su fluorescencia intrínseca sensible al ambiente. Los estudios espectroscópicos en diversos disolventes y medios biológicos revelaron un fuerte solvatocromismo positivo en la emisión, asociada a la presencia de estados excitados locales cuasi-degenerados de tipo $\pi\text{-}\pi^*$ y de transferencia de carga intramolecular. Sin embargo, los cálculos teóricos indicaron que el estado excitado emisor es predominantemente de carácter local $\pi\text{-}\pi^*$. Estas propiedades fluorescentes permitieron explorar la interacción del adapaleno con biomoléculas como albúmina, ADN y micelas, demostrando su potencial como sonda biológica.

Posteriormente, en el capítulo 5 se evaluó *in vitro* el potencial fototóxico del adapaleno mediante el test de fototoxicidad 3T3 NRU. La formación eficiente de oxígeno singlete, atribuida a un proceso de Tipo II, se confirmó por estudios fotofísicos,

en los que también se observó un cruce intersistema mejorado por oxígeno. Estos hallazgos resaltan la dualidad del adapaleno como agente que podría inducir fotosensibilización no deseada o, alternativamente, ser considerado para aplicaciones en terapia fotodinámica tópica.

En el capítulo 6 se investigaron las propiedades fotobiológicas del tazaroteno y su metabolito activo, el ácido tazaroténico, ambos compuestos con estructuras conjugadas capaces de absorber en la región UVA/UVB. Se confirmó la formación de estados tripletes de vida larga y su desactivación por oxígeno con producción de oxígeno singlete, así como la interacción con triptófano que conlleva a degradación fotoinducida. La reducción de viabilidad celular observada *in vitro* en el test de fototoxicidad 3T3 NRU tras incubación ambos compuestos refuerza la hipótesis de un comportamiento fototóxico relevante. Al mismo tiempo, estos mecanismos podrían explicar la mayor eficacia terapéutica de la fototerapia combinada con tazaroteno y UVB de banda estrecha, observada en tratamientos para psoriasis.

En conjunto, los resultados de esta tesis contribuyen al entendimiento de la fotoquímica de retinoides tópicos modernos, destacando la necesidad de evaluar su fototoxicidad de manera temprana en el desarrollo farmacéutico y proponiendo una nueva perspectiva sobre su uso racional en contextos terapéuticos con exposición a luz.