

Los estudios sobre los daños en el ADN se han incrementado en las últimas décadas con el fin de profundizar en su implicación en la aparición del cáncer. Entre el gran número de lesiones del ADN, los aductos de eteno han sido objeto de interés debido a su presencia en los tejidos humanos crónicamente inflamados, lo que hace que su cuantificación sea útil como potenciales biomarcadores del cáncer de colon, próstata, pulmón, etc. Además, estas lesiones presentan propiedades altamente mutagénicas e inducen transiciones de bases o transversiones en las células de los mamíferos. Los aductos tipo eteno se forman principalmente de forma endógena como resultado de la peroxidación de los lípidos. Este proceso bioquímico produce aldehídos reactivos como el malondialdehído (MDA), que pueden combinarse con las bases del ADN creando un anillo exocíclico.

Este anillo exocíclico proporciona a la nucleobase un sistema extendido π -conjugado que puede conferirles propiedades ópticas diferentes a las de las bases canónicas que pueden suponer una amenaza para la fotoestabilidad del ADN.

Las bases canónicas tienen la capacidad de disipar la mayor parte de la energía de excitación a través de canales no radiativos eficientes que conducen de nuevo al estado básico. Sin embargo, los estudios sobre las propiedades ópticas de estos aductos etenos son básicos sin dejar claro si estas lesiones pueden poner en peligro esta relajación eficiente y desencadenar una fotorreactividad indeseada del ADN.

La primera parte de la tesis trata de estimar el potencial de fotoactividad de estas lesiones del ADN mediante un estudio espectroscópico. En el capítulo 3 se combinan experimentos de conversión ascendente de fluorescencia de femtosegundos y cálculos teóricos (en los niveles PCM-TD-DFT y CASPT2/CASSCF) para proporcionar una imagen completa de la relajación de los estados excitados del aducto mutagénico 3,N4-eteno-2'-deoxycitidina (ϵ dC).

Los estudios de fotofísica mostraron que el puente de eteno afecta significativamente a las propiedades ópticas del ϵ dC respecto a su base canónica dC. En efecto, el rendimiento cuántico de fluorescencia (F) y el tiempo de vida medio $\langle \tau \rangle$ aumentan notablemente. A pesar de que el anillo extra no afecta a la vía común de desactivación radiativa de la pirimidina, este cambio estructural disminuye la eficiencia de la desactivación no radiativa alargando el tiempo de vida del estado excitado.

El capítulo 4 aborda las propiedades fotofísicas de los aductos restantes junto con su fotorreactividad en presencia de algunos fotosensibilizadores comunes como la Rosa de Bengala (RB) y la 4-carboxibenzofenona (CBP), prestando especial atención a la interacción con el $^1\text{O}_2$. Se observa la interacción con $^1\text{O}_2$ para los tres aductos estudiados, lo que lleva a su conversión en la base reparada. Curiosamente, se observa la misma formación de nucleobases para la irradiación en condiciones anaeróbicas, abriendo la posibilidad de un mecanismo mixto de Tipo I y Tipo II cuando se utiliza Rosa de Bengala como fotosensibilizador, y de Tipo I para la 4-carboxibenzofenona.

Los estudios de fotólisis en estado estacionario realizados junto con algunos experimentos de fotólisis láser permiten establecer que el ϵ dG es sensible a ambos tipos de procesos (tipo I y II), y que el ϵ dA se descompone principalmente a través de un mecanismo de transferencia de electrones.

Finalmente, el último capítulo trata de unir todos los conocimientos adquiridos sobre la fotorreactividad de los e-aductos para elegir el mejor cromóforo tratando de optimizar el proceso de reparación observado en el capítulo 4.

Para ello se utilizan sistemas híbridos de nanopartículas metálicas de Ag como matriz de soporte para la Rosa de Bengala. Las NPs metálicas, como la Ag NP, poseen resonancia plasmónica superficial localizada (LSPR), este efecto amplifica una gran variedad de

fenómenos ópticos que pueden mejorar las propiedades ópticas de la Rosa de Bengala. Para estudiar este fenómeno se han sintetizado dos tipos de nanopartículas: una NP SiO₂ no óptica y una NP Ag metálica óptica cubierta con 14nm de SiO₂. A continuación, se realizaron estudios de fotólisis en estado estacionario con ambas nanopartículas en condiciones aeróbicas y anaeróbicas y para ambas NP de Ag presentan una cinética de reparación más rápida junto con rendimientos de reparación más altos que las NP de control. Demostrando que las LSPR mejoran el proceso de fotorreparación de los eteno adductos en este sistema.