

# ÍNDICE

<b>Capítulo 1. Introducción.....</b>	<b>25</b>
1.1. El cáncer.....	27
1.2. Inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARPis).....	29
1.2.1. Función reparadora del ADN de la PARP-1.....	30
1.2.2. Desarrollo de inhibidores de la PARP (PARPis).....	33
1.2.3. Mecanismo de acción de los inhibidores PARP.....	37
1.3. Fotoquímica molecular.....	42
1.3.1. Procesos fotofísicos.....	43
1.3.2. Procesos fotoquímicos.....	48
1.3.3. Oxígeno singlete.....	49
1.4. Fotosensibilización.....	52
1.4.1. Daño fotosensibilizado a las biomoléculas.....	52
1.4.2. Reacciones cutáneas fotosensibilizadas.....	54
1.4.3. Fotosensibilidad inducida por fármacos.....	60
1.4.4. Fototoxicidad y fotoalergia.....	64
1.5. Mecanismo de muerte celular.....	68
1.6 Bibliografía.....	70
<b>Capítulo 2. Objetivos.....</b>	<b>79</b>
2.1. Hipótesis inicial.....	81
2.2. Objetivos.....	82
<b>Capítulo 3. Materiales y métodos.....</b>	<b>85</b>
3.1. Reactivos.....	87
3.2. Sección experimental.....	87
3.2.1. Condiciones de cultivo celular.....	87
3.2.2. Medidas espectrofotométricas.....	88
3.2.3. Equipo de irradiación en estado estacionario.....	90
3.2.4. Medidas de resonancia magnética nuclear.....	91
3.2.5. Localización celular por microscopía confocal.....	91

3.2.6. Ensayo de fototoxicidad <i>in vitro</i> : captación de rojo neutro (NRU).....	92
3.2.7. Ensayo de citotoxicidad <i>in vitro</i> MTT.....	93
3.2.8. Detección de especies reactivas de oxígeno (ROS).....	94
3.2.9. Fotoperoxidación lipídica.....	94
3.2.10. Fotooxidación de proteínas.....	98
3.2.11. Fotogenotoxicidad.....	100
3.2.12. Mecanismos de muerte celular.....	103
3.2.13. Análisis de datos y estadística.....	105
3.3. Bibliografía.....	106
<b>Capítulo 4. Rucaparib.....</b>	<b>109</b>
4.1. Introducción.....	111
4.2. Sección experimental.....	113
4.2.1. Irradiación en estado estacionario y aislamiento del fotoproducto. ....	113
4.2.2. Localización celular por microscopía confocal.....	114
4.2.3. Ensayo de fototoxicidad <i>in vitro</i> : captación de rojo neutro (NRU).....	114
4.2.4. Ensayo de fotoperoxidación lipídica.....	114
4.2.5. Detección de especies reactivas de oxígeno (ROS).....	114
4.2.6. Fotooxidación de proteínas.....	115
4.2.7. Daño fotoinducido al ADN: ensayo cometa.....	115
4.2.8. Ensayo de activación de la caspasa-3/7.....	115
4.2.9. Ensayo de detección de la enzima LDH.....	115
4.3 Resultados y discusión.....	116
4.3.1. Internalización celular de rucaparib.....	116
4.3.2. Fotólisis del rucaparib.....	117
4.3.3. Propiedades fotofísicas.....	122
4.3.4. Evaluación de la fototoxicidad <i>in vitro</i> inducida por rucaparib.....	123
4.3.5. Mecanismo de muerte celular.....	134
4.4. Conclusiones.....	136
4.5. Bibliografía.....	137

<b>Capítulo 5. Talazoparib .....</b>	<b>141</b>
5.1. Introducción. ....	143
5.2. Sección experimental. ....	145
5.2.1. Fotólisis en estado estacionario y aislamiento del fotoproducto. ....	145
5.2.2. Ensayo de fototoxicidad <i>in vitro</i> : captación de rojo neutro (NRU).....	146
5.2.3. Detección de especies reactivas de oxígeno (ROS).....	146
5.2.4. Ensayo de fotooxidación de proteínas. ....	147
5.2.5. Ensayo cometa alcalino.....	147
5.3 Resultados y discusión. ....	148
5.3.1. Irradiación del talazoparib en medio acuoso. ....	148
5.3.2. Propiedades fotofísicas. ....	153
5.3.3. Estudios de fototoxicidad <i>in vitro</i> . ....	157
5.4. Conclusiones. ....	168
5.5. Bibliografía. ....	169
<b>Capítulo 6. Niraparib.....</b>	<b>173</b>
6.1. Introducción. ....	175
6.2. Sección experimental. ....	177
6.2.1. Fotólisis en estado estacionario. ....	177
6.2.2. Ensayo de fototoxicidad <i>in vitro</i> : captación de rojo neutro (NRU).....	177
6.2.3. Ensayo de citotoxicidad por MTT. ....	178
6.2.4. Fotooxidación de proteínas. ....	178
6.2.5. Daño fotosensibilizado al ADN plasmídico.....	178
6.2.6. Ensayo cometa alcalino.....	178
6.2.7. Fotoperoxidación lipídica.....	179
6.3 Resultados y discusión. ....	179
6.3.1. Estudios fotofísicos.....	179
6.3.2. Estudios de fototoxicidad celular <i>in vitro</i> . ....	188
6.3.3. Fotooxidación de lípidos. ....	195
6.3.4. Fotooxidación de proteínas. ....	197
6.3.5. Evaluación del daño fotoinducido al ADN. ....	198
6.4. Conclusiones. ....	202

6.5. Bibliografía.....	204
<b>Capítulo 7. Conclusiones.....</b>	<b>207</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>213</b>