

Resumen

En la presente tesis doctoral se ha desarrollado una metodología multidisciplinar para la evaluación del potencial fotoquímico y fotobiológico *in vitro* de los fármacos inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), combinando tanto estudios fotofísicos y de caracterización como estudios fotobiológicos en biomoléculas modelo y en cultivos celulares, concretamente en queratinocitos humanos inmortalizados (HaCaT). Así, el objetivo general es investigar si estos fármacos, en combinación con la radiación solar, son capaces de inducir reacciones de fotosensibilidad y, por tanto, poder alertar a los oncólogos de estos hallazgos para que puedan indicar pautas de fotoprotección adecuadas a sus pacientes, y así prevenir estos efectos indeseados. Esta tesis se divide en un total de 7 capítulos.

En el primero (introducción), se recogen los hitos más importantes relacionados con los inhibidores de la PARP, así como un resumen acerca de las reacciones de fotosensibilización y de los mecanismos químicos y biológicos involucrados en las mismas. Tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica acerca de estos fármacos, se hizo un primer cribado de los cinco de la tercera y última generación (rucaparib, talazoparib, niraparib, olaparib y veliparib), identificando así tres de ellos como posibles agentes fotosensibilizantes: rucaparib, talazoparib y niraparib, cuyo estudio se describe en profundidad en los capítulos 4, 5 y 6 de la tesis.

En el capítulo 4 se evalúa la fototoxicidad del rucaparib (RCP), un fármaco que, a pesar de tener un cromóforo indol en su estructura química, posee un desplazamiento batocrómico hacia la región UVA de la luz solar, siendo así capaz de inducir reacciones de fotosensibilidad. Se observó mediante experimentos de fluorescencia y fotólisis de destello láser que, tras absorción de luz en esta región del espectro, tiene lugar la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), que podrían ser las responsables de generar un daño fotooxidativo hacia el ADN celular y a las proteínas transmembranales, originando como resultado una foto(geno)toxicidad. Además, se estableció que el mecanismo de la muerte celular fotoinducida por RCP es por apoptosis.

El capítulo 5 se centra en la evaluación del perfil de fotoseguridad de talazoparib (TLZ), el cual, tras su irradiación con luz UVA da lugar a un fotoproducto que, tras su aislamiento y caracterización, resultó no presentar fotorreactividad. Este fotoproducto resultó además ser el responsable de reducir significativamente el potencial fototóxico del fármaco original, ya que no se detectaron especies transitorias tras su irradiación con luz UVA. Además, para el TLZ se reveló la producción *in vitro* de ROS, especies que podrían ser las responsables de generar un daño fotooxidativo tanto hacia el ADN celular como a las proteínas de membrana, originando como resultado una foto(geno)toxicidad.

En el capítulo 6 se evalúa la fototoxicidad del niraparib (NRP) y su principal metabolito (N-M1). A pesar de que ambos compuestos resultaron ser fototóxicos, dicha fototoxicidad no afectó igual a las principales dianas celulares, ya que el daño fotooxidativo de NRP se observó en lípidos, en proteínas transmembranales y en el ADN celular, mientras que en N-M1 se aprecia fundamentalmente en las proteínas de membrana. Además, la toxicidad observada del NRP en células de cáncer de ovario (A2780 y A2780cis) indicó que este fármaco podría contemplarse como candidato para su uso en un futuro en la terapia fotodinámica para el tratamiento del cáncer de ovario.

Finalmente, con todo ello se concluye que estos fármacos de la familia de los inhibidores de la PARP (RCP, TLZ y NRP) son capaces de inducir reacciones de fotosensibilidad, con valores de factor de fotoirritación (PIF) de 41, 7 y 46, respectivamente. Cabe destacar que el TLZ es el fármaco que presenta el menor potencial fototóxico de los tres ensayados. Esto podría atribuirse a su rápida fotoconversión en un fotoproducto que resultó ser no fotorreactivo.

Por todo lo mencionado anteriormente, se pone de manifiesto la necesidad de conocer el potencial foto(geno)tóxico de estos fármacos, utilizados ampliamente para las terapias dirigidas contra el cáncer, con el fin de evitar posibles reacciones de fotosensibilidad, o al menos de minimizar sus efectos no deseados, recomendando pautas de fotoprotección adecuadas.