

doi: 10.30827/ars.v66i4.33781

Artículos de revisión

Aplicaciones de la Fotofarmacología en Oncología: Una Revisión del Estado del Arte

Applications of Photopharmacology in Oncology: A State-of-the-Art Review

Luis Esteban Jiménez-Sánchez¹  0009-0009-2321-0274

¹Universidad Internacional de las Américas, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Farmacia, San José, Costa Rica.

Correspondencia

Luis Esteban Jiménez Sánchez
ljimenezs@edu.uia.ac.cr

Recibido: 08.05.2025

Aceptado: 21.08.2025

Publicado: 20.09.2025

Agradecimientos

Se le agradece al departamento de investigación de la Universidad Internacional de las Américas por el apoyo para la realización de esta investigación.

Financiación

Universidad Internacional de las Américas.

Conflicto de intereses

El autor hace constar que no existe ningún tipo de conflicto de intereses con la investigación realizada en el presente artículo.

Resumen

Introducción: La fotofarmacología ha emergido como una disciplina clave para el desarrollo de fármacos dirigidos con alta selectividad, permitiendo controlar su activación mediante irradiación específica. Dado el carácter invasivo y poco selectivo de muchas terapias oncológicas tradicionales, se ha generado un creciente interés por este ámbito. En esta revisión se exploran sus aplicaciones más relevantes en el tratamiento del cáncer.

Método: Se realizó una revisión narrativa de la literatura utilizando bases de datos académicas como PubMed, Science Direct, Wiley y Google Scholar. Se incluyeron artículos publicados en inglés o español, de acceso gratuito y texto completo, que relacionaran la fotofarmacología con patologías oncológicas. El análisis incluyó un total de 23 artículos seleccionados tras aplicar criterios de elegibilidad y una lectura crítica de su contenido.

Resultados: Los estudios revisados destacan múltiples aplicaciones de la fotofarmacología en oncología: desde el uso de sistemas activados por luz para liberar agentes terapéuticos de forma localizada, hasta el diseño de profármacos fotoactivables, pasando por el control óptico de microtúbulos y receptores nucleares. Estos avances permiten una modulación espacio-temporal precisa de la acción farmacológica, mostrando resultados prometedores en cáncer de próstata, pulmón, colon y otros.

Conclusiones: La fotofarmacología representa un enfoque terapéutico innovador con alto potencial en oncología, ofreciendo tratamientos más precisos, reversibles y menos tóxicos. Su éxito clínico dependerá del desarrollo de tecnologías de activación más seguras y eficaces, así como del refinamiento de compuestos fotoactivables.

Palabras clave: Fotofarmacología; Agentes antineoplásicos; Sistemas de liberación de medicamentos

Abstract

Introduction: Photopharmacology has emerged as a key discipline for the development of highly selective targeted drugs, enabling control over their activation through specific light irradiation. Given the invasive and non-selective nature of many traditional cancer therapies, there is growing interest in this field. This review explores its most relevant applications in cancer treatment.

Method: A narrative literature review was conducted using academic databases such as PubMed, Science Direct, Wiley, and Google Scholar. Articles published in English or Spanish, with free full-text access and related to photopharmacology and oncological diseases, were included. A total of 23 articles were selected based on eligibility criteria and a critical reading of their content.

Results: The reviewed studies highlight multiple applications of photopharmacology in oncology: from light-activated systems for localized therapeutic agent release, to the design of photoactivatable prodrugs, and optical control of microtubules and nuclear receptors. These advances allow for precise spatiotemporal modulation of pharmacological action, showing promising outcomes in prostate, lung, colon, and other cancers.

Conclusions: Photopharmacology represents an innovative therapeutic approach with high potential in oncology, offering more precise, reversible, and less toxic treatments. Its clinical success will depend on the development of safer and more effective activation technologies, as well as the refinement of photoactivatable compounds.

Keywords: Photopharmacology; Antineoplastic Agents; Drug Delivery Systems

Puntos clave

La fotofarmacología representa una estrategia terapéutica emergente que permite modular la actividad de agentes farmacológicos mediante luz, ofreciendo control espaciotemporal, mayor selectividad y reducción de toxicidades en el tratamiento del cáncer.

Esta revisión consolida la evidencia actual sobre aplicaciones fotofarmacológicas en oncología, destacando enfoques innovadores que optimizan la eficacia terapéutica mediante activación lumínica dirigida.

Los hallazgos refuerzan el potencial clínico de la fotofarmacología como herramienta para terapias oncológicas de precisión, promoviendo futuras investigaciones traslacionales y el diseño racional de fármacos fotoactivables con fines terapéuticos.

Introducción

La fotofarmacología se ha convertido en una de las áreas de investigación biomédica con mayor relevancia en la actualidad por su gran potencial para lograr una acción farmacológica dirigida con el uso de la luz. Esto se da gracias a fotoconmutadores moleculares que se introducen en la estructura de pequeñas moléculas biológicamente activas, lo que permite crear pro-fármacos cuya actividad biológica esta modulada por la emisión de luz⁽¹⁾.

Las moléculas bioactivas que contienen estos fotoconmutadores moleculares son llamados fotofármacos y se caracterizan por ser moléculas que se encuentran inactivas en su estado natural que no suelen tener una respuesta terapéutica, sin embargo, al ser expuestas a la luz ocurre un cambio en su estructura y propiedades físico-químicas provocando una respuesta farmacológica. El objetivo de trabajar con este tipo de fármacos es obtener el control de cuándo y dónde puedan permanecer activos de manera irreversible o reversible para asegurar la eficacia y prevenir toxicidades⁽²⁾.

El fotocontrol de estas moléculas puede ser extrínseco mediante un estímulo de luz externo o de forma intrínseca irradiando luz en el interior del cuerpo (por ejemplo, mediante la activación de fluorescencia en el sitio de acción). Por lo tanto, algunos factores críticos a tomar en cuenta para el desarrollo de terapias basadas en la fotofarmacología son el suministro de luz, la selección del objetivo y la elección de la unidad fotorresponsiva o fotoconmutador⁽²⁾.

En este contexto, los fotofármacos son considerados potenciales tratamientos innovadores en patologías como el cáncer ya que al tratarse de una patología multifactorial que perjudica el crecimiento y la proliferación normal de las células, se torna necesario atacar los tejidos con selectividad para provocar la destrucción de las células tumorales sin afectar los tejidos sanos y mediante la utilización de un fotofármaco cuya acción se regula por la exposición a la luz proveniente de longitudes de ondas específicas, se podría lograr una mayor selectividad y menor toxicidad^(3,4).

La utilización de compuestos químicos que reaccionan ante estímulos energéticos provenientes de la luz ya ha sido estudiada en algunos tipos de cáncer, por ejemplo, mediante la terapia fotodinámica, la cual se basa en generar fotosensibilidad química en un tejido objetivo mediante el uso de un fotosensibilizador que, al absorber luz a una determinada longitud de onda, produce oxígeno y otros radicales citotóxicos capaces de inducir muerte celular⁽⁴⁾. No obstante, esta estrategia debe distinguirse de la fotofarmacología, ya que esta disciplina se enfoca en el diseño de moléculas bioactivas cuya actividad terapéutica puede ser regulada de manera reversible o irreversible mediante la incorporación de fotoconmutadores sensibles a la luz, sin necesidad de generar especies reactivas de oxígeno⁽¹⁾. La fotofarmacología ofrece un control espacio-temporal más preciso sobre la activación del fármaco, lo que abre nuevas posibilidades para reducir efectos secundarios y mejorar la especificidad terapéutica. En este contexto, y dado su creciente potencial en el tratamiento del cáncer, esta revisión examina los estudios científicos más relevantes sobre las aplicaciones actuales de la fotofarmacología en distintos tipos de cáncer.

Métodos

Metodología

Esta investigación es una revisión bibliográfica de tipo narrativa, la cual ofrece una descripción general y un análisis crítico de la literatura existente sobre la fotofarmacología y su aplicación en el cáncer para proporcionar una visión general del estado actual del conocimiento en esta área.

Para el desarrollo de esta revisión bibliográfica se efectuó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Science Direct, Google Scholar y Wiley. El proceso de selección de la evidencia se rigió por criterios de elegibilidad definidos previamente por el autor con el objetivo de identificar aquellos estudios en donde se aborde la relación entre la fotofarmacología y sus efectos terapéuticos contra el cáncer. Los criterios se especifican a continuación:

- Criterios de Inclusión: Artículos publicados en idioma inglés o español, públicos y de acceso gratuito al texto completo, que se refieran a la aplicación de la fotofarmacología patología oncológica.
- Criterios de exclusión: Artículos en idiomas que no sean español o inglés, estudios que se refieran a la aplicación de la fotofarmacología en patologías distintas al cáncer o artículos sobre terapia fototérmica.

La estrategia de búsqueda bibliográfica no sistemática de artículos científicos implementando operadores booleanos específicos para cada base de datos con el fin de aislar literatura pertinente. La sintaxis utilizada fue la siguiente:

En **Pubmed**, la combinación utilizada fue: Photopharmacology[Title/abstract] and cancer [Title/abstract]

Total de artículos resultado de la búsqueda: 21

Artículos excluidos: 5

En **Science direct** los términos de búsqueda aplicados a buscar en los apartados de título y abstract fueron: Photopharmacology and cancer.

Total de artículos resultado de la búsqueda: 5

Artículos excluidos: 0

En **Wiley**, se buscaron artículos usando: Photopharmacology [Title/abstract] and cancer [Title/abstract]

Total de artículos resultado de la búsqueda: 2

Artículos excluidos: 0

En **Google Scholar**, se utilizaron los siguientes descriptores: Photopharmacology and cancer.

Artículos incluidos: 3

Se realizó un filtrado inicial de los artículos encontrados en las bases de datos colocando el filtro de libre acceso en todas las bases de datos y los operadores booleanos para identificar las palabras “fotofarmacología” y “cáncer” en los títulos y resúmenes de los artículos, seguido de una revisión más detallada para excluir aquellos que no cumplen con los criterios de inclusión. Posteriormente se realizó un análisis descriptivo de los estudios seleccionados para determinar las tendencias en la literatura y el estado del arte de la fotofarmacología y su aplicación en el cáncer.

Aunque se recopilaron 30 títulos, este trabajo incluye el análisis de las 23 referencias resultantes tras la aplicación de los criterios de inclusión.

Resultados

En esta revisión bibliográfica, se han recopilado y analizado estudios que exploran diferentes aplicaciones de la fotofarmacología en la oncología, destacando la diversidad y la sofisticación de las estrategias desarrolladas para abordar las limitaciones de los tratamientos tradicionales. Las aplicaciones más destacadas en los estudios analizados se basan en la modulación del microambiente tumoral, la estimulación del sistema inmunitario y la aplicación de grupos fotointerruptores en agentes terapéuticos para optimizar la selectividad y mitigar los efectos tóxicos de los fármacos anticancerígenos.

Estos estudios ilustran cómo la fotofarmacología está transformando el panorama del tratamiento del cáncer, ofreciendo nuevas vías para terapias más efectivas y con menos efectos secundarios. A continuación, en la Tabla 1 se presenta la información resumida de los estudios más relevantes sobre las aplicaciones de la fotofarmacología en el tratamiento contra el cáncer.

Tabla 1. Síntesis de hallazgos relevantes sobre aplicaciones de la fotofarmacología en el tratamiento oncológico según la literatura revisada.

Aplicaciones de la fotofarmacología en el tratamiento contra el cáncer	
Uso de nanosistemas controlados por luz para administración de agentes inmunoterapéuticos selectivamente en área tumoral.	Kang et al., 2023 ⁽⁵⁾ .
Aplicación de grupos protectores fotoremovibles y fotointerruptores selectivos para superar los efectos secundarios tóxicos de los anticancerígenos.	Dunkel et al., 2021 ⁽⁶⁾ .
Fotoenjaulamiento de un inhibidor del proteosoma (MG132) para detener reversiblemente su ciclo celular en la metafase o inducir apoptosis mediante irradiación de luz azul.	Uhl et al., 2021 ⁽⁷⁾ .
Posible actividad inhibitoria de crecimiento contra células del insulinoma mediante la hipericina fotoactivada.	Yi et al., 2015 ⁽⁸⁾ .
Administración de monóxido de carbono inducida por luz desde un complejo de carbonilo de renio luminiscente fotoactivo como agente antineoplásico contra las células de adenocarcinoma colorrectal humano.	Chakraborty et al. 2017 ⁽⁹⁾ .
Uso de complejos de rutenio para liberar un inhibidor citotóxico de nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT) con luz roja en un entorno sin oxígeno.	Lameijer et al., 2017 ⁽¹⁰⁾ .
Evaluación de la potencia in vitro y la eficiencia ex vivo de la fotoactivación de péptidos citotóxicos anti-cancerígenos.	Horbatok et al., 2023 ⁽¹¹⁾ .
Uso de análogos fotoconmutables de agentes antimetabólicos como estabilizadores o desestabilizadores de microtúbulos.	Kirchner et al., 2022 ⁽¹²⁾ .
Inhibición de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3 (17βHSD3) productora de testosterona para detener crecimiento de células tumorales en carcinoma de próstata mediante la activación de diazocinas con luz.	Wages et al., 2024 ⁽¹³⁾ .
La activación por luz de tirosina quinasa del receptor transmembrana (RET) para inhibir la quinasa como mecanismo que promueve el crecimiento tumoral.	Xu et al., 2022 ⁽¹⁴⁾ .
Estudio in vivo de un péptido citotóxico fotoconmutable en carcinoma hepatocelular inducido.	Komarova et al, 2022 ⁽¹⁵⁾ .
Avances moleculares terapéuticos y relación estructura-función en fotofarmacología en canales TRPC3.	Tiapko et al., 2018 ⁽¹⁶⁾ .
Uso de la toxina fragaceatoxina C (FraC) fotocontrolada podría llevar a aplicaciones en fotofarmacología para terapias contra el cáncer provocando la muerte celular.	Mutter et al., 2019 ⁽¹⁷⁾ .
Estudio in vivo del uso de profármacos para su administración controlable a los sitios diana mediante irradiación de la luz.	Long et al., 2022 ⁽¹⁸⁾ .
La conmutación de un anticancerígeno con la luz mediante una fibra óptica y su viabilidad para activar fármacos fotoconmutables.	Palasis et al., 2021 ⁽¹⁹⁾ .
La fotoactivación local de inhibidores de Histone Deacetylase (HDAC) como alternativa para evitar efectos secundarios graves en la quimioterapia.	Szymanski et al, 2015 ⁽²⁰⁾ .
Bloqueadores fotoconmutables de canales de calcio que controlen la señalización relacionada con la proliferación y metástasis en el cáncer de próstata.	Sharma et al., 2020 ⁽²¹⁾ .
La relación entre compuestos de rutenio y quimioterapia fotoactiva como enfoque en terapia fotodinámica.	Bonnet, 2023 ⁽²²⁾ .
La activación de medicamentos fotosensibles por longitudes de ondas específicas para proporcionar un eficiente control espacio-temporal.	Eli et al., 2022 ⁽²³⁾ .
Análisis del uso, eficacia y desafíos de la utilización de la fotofarmacología en los agentes dirigidos a microtúbulos (MTA) para el tratamiento del cáncer	Wang et al., 2023 ⁽²⁴⁾ .
Activación de fotostatinas como inhibidores mediante luz visible para controlar ópticamente los microtúbulos y actuar como nueva clase de quimioterapéuticos.	Borowiak et al., 2025 ⁽²⁵⁾ .
Capturación de la liberación del compuesto anticancerígeno azo-combretastatina A4 como mecanismo de acción de los fármacos desestabilizadores de los microtúbulos.	Wranik et al., 2023 ⁽²⁶⁾ .
La activación por luz del receptor X del hígado (LXR) como estrategia terapéutica contra el cáncer.	Mukhopadhyay et al, 2023 ⁽²⁷⁾ .

Fuente: Elaboración propia

El estado del arte en la fotofarmacología aplicada al tratamiento del cáncer revela una amplia variedad de enfoques innovadores que exploran el uso de la luz para activar y controlar agentes terapéuticos con precisión espacial y temporal. En los últimos años, la investigación se ha centrado en el uso de sistemas controlados por luz para la entrega específica de terapias anticancerígenas en el sitio del tumor^(5, 9, 11, 18, 19), mitigación de los efectos secundarios de los tratamientos tradicionales mediante el uso de luz^(6, 20, 23), desarrollo de terapias capaces de influir directamente en el ciclo celular y la apoptosis de las células cancerosas^(7, 8, 26, 27), el desarrollo de nuevos compuestos fotoconmutables y el uso de metales y complejos luminiscentes para potenciar la efectividad de las terapias fotofarmacológicas^(12, 21, 25).

Como se puede apreciar en la síntesis presentada, la fotofarmacología ofrece una gama diversa de estrategias terapéuticas que van desde la manipulación directa del ciclo celular hasta la activación selectiva de toxinas y receptores nucleares. Esta diversidad evidencia no solo la versatilidad del enfoque, sino también su capacidad para integrarse con otras modalidades terapéuticas, abriendo así nuevas vías para tratamientos oncológicos de precisión.

Discusión

Intervenciones fotofarmacológicas sobre microtúbulos como diana terapéutica

Los microtúbulos son fundamentales en diversas funciones celulares que abarcan la señalización celular, la morfología, el tráfico intracelular y la mitosis. Los agentes dirigidos a microtúbulos (MTA) ejercen sus efectos modulando la dinámica de los microtúbulos, impidiendo la proliferación celular y promoviendo la muerte celular. Se consideran medicamentos muy prometedores para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluidos los de pulmón, mama, ovario y próstata⁽²⁴⁾.

Estos agentes se pueden clasificar en tres categorías principales según sus mecanismos de acción: agentes estabilizadores de microtúbulos (MSA), agentes desestabilizadores de microtúbulos (MDA) y degradadores dirigidos a microtúbulos (MTG). Además, poseen 7 sitios de unión posibles los cuales son: sitio vinca, maytansina, pelorusida A/laulimalida, colchicina, gatorbulina, pironetina y de taxano⁽²⁴⁾.

Principalmente, estos agentes perturban el ensamblaje de los microtúbulos y la formación del huso, lo que lleva a una división celular deteriorada y a la detención de la fase G2 de la mitosis, lo que resulta en una segregación cromosómica anormal. De igual forma interfieren con la proteína quinasa B de los mamíferos de la vía de señalización de la rapamicina, induciendo autofagia e impidiendo la proliferación de células tumorales. Su potencial anti-angiogénico implica la destrucción selectiva de los vasos sanguíneos tumorales, potencialmente mediada por alteraciones en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular. Es importante destacar que el daño infligido a la vasculatura tumoral por los MTA es reversible, lo que los hace adecuados como inhibidores vasculares. Además, algunos MTA, como el paclitaxel, estimulan la producción de la proteína supresora de tumores p53⁽²⁴⁾.

Se han dedicado grandes esfuerzos al desarrollo de MTA activados por luz, con el objetivo de lograr una modulación precisa de la dinámica de los microtúbulos. Es importante señalar que aún es necesario realizar más investigaciones para optimizar sus propiedades farmacocinéticas, mejorar su selectividad hacia redes de microtúbulos específicas y refinar sus capacidades de fotoconmutación para lograr una modulación más precisa y efectiva de la función de los microtúbulos en contextos de enfermedades⁽²⁴⁾.

Las fotostatinas son inhibidores que pueden activarse y desactivarse in vivo mediante luz visible, para controlar ópticamente la dinámica de los microtúbulos. logrando un control óptico totalmente reversible sobre la mitosis dentro de un organismo vivo y además pueden evitar los efectos secundarios terapéuticamente limitantes de los inhibidores de microtúbulos actuales⁽²⁵⁾.

Modulación fotofarmacológica de agonistas de receptores LXR

Los receptores X del hígado (LXRs) son principalmente factores de transcripción y transportadores del colesterol que suelen ser partícipes de distintos mecanismos de defensa ligados al sistema inmunitario, por lo que se ha estudiado la capacidad de estos para estimular la inmunidad antitumoral. Se ha

profundizado en el uso de la fotofarmacología sobre los agonistas de los LXR mediante la activación local de estos receptores para lograr una reducción de los efectos adversos sistémicos y sensibilizar las células del sitio afectado, esto representa un gran potencial en el tratamiento actual del cáncer al limitar sus efectos secundarios^(27,28).

A partir de la hipótesis de que la activación de LXRs inhibe el crecimiento tumoral y activa la apoptosis, se realizó un estudio evaluando la activación por luz de los isómeros Z y E de un agonista de los LXRs en células cancerosas de pulmón (A549) en conjunto con gefitinib. El tratamiento con gefitinib monoterapia a una baja concentración no logró causar muerte celular del cáncer, mientras que la foto-activación del agonista LXR presentó una ligera inducción a la apoptosis. No obstante, la combinación de gefitinib y el agonista de LXR evidenció una apoptosis mucho mayor a diferencia de ellos como monoterapia lo que se traduce en que el agonista colaboró a la acción del gefitinib para ocasionar la muerte de las células tumorales⁽²⁷⁾.

Respecto a lo anterior, en caso de presencia de muchos efectos secundarios sistémicos resultantes del tratamiento quimioterapéutico por la dosis administrada, se puede reducir su dosis efectiva ya que los LXRs se encargan de un potenciar la apoptosis sin importar la reducción de la dosis. Los agonistas LXRs foto-controlados demuestran potencial como terapia contra el cáncer, sin embargo, su aplicación debe ser como tratamiento complementario ya que logra alterar las células cancerosas de los quimioterápicos pero a modo de sinergismo⁽²⁷⁾.

Control fotofarmacológico reversible del ensamblaje de nanoporos citolíticos

Las toxinas son sustancias venenosas producidas por organismos vivos, entre las cuales encontramos a la familia de las toxinas formadoras de poros, que se producen como monómeros solubles en agua con la capacidad de unirse a membranas objetivo y ensamblarse en un complejo de poros oligoméricos, rompiendo o perforando así la bicapa lipídica. Si bien algunas de estas proteínas inherentemente tóxicas tienen capacidades de ataque, lisan indiscriminadamente todas las membranas que contienen esfingomielina. Para permitir una futura aplicación terapéutica, es clave establecer un control espacio-temporal externo sobre la actividad citolítica de estas toxinas⁽¹⁷⁾.

En este ámbito se han publicado estudios sobre la modificación de fragaceatoxina C (FraC), para realizar un ensamblaje de forma reversible a través de nanoporos con la aplicación de luz ultravioleta y blanca para atacar a las células cancerosas⁽¹⁷⁾. Se ha determinado que FraC modificado con un azobenceno soluble en agua en lugares estratégicos es capaz de lisan células sanguíneas y cancerosas tras la activación mediante luz visible, no obstante la luz ultravioleta no es biocompatible ya que puede dañar los tejidos y mutar el ADN y tiene una profundidad de penetración baja. Por lo tanto, es necesario desarrollar un sistema basado en luz visible⁽²⁹⁾.

En un estudio publicado en 2024 sobre el control de la actividad citolítica de una proteína tóxica formadora de poros mediante luz visible, se realizó un estudio de la toxicidad de las proteínas con un fotointerruptor molecular soluble en agua en células de un carcinoma escamoso hipofaríngeo y se comprobó que FraC modificado con un fotointerruptor soluble en agua puede destruir selectivamente las células cancerosas tras su activación con luz visible⁽²⁹⁾.

Diseño y activación fotocontrolada de profármacos

La homeostasis del calcio intracelular alterada en células cancerosas regula la angiogénesis, la metástasis, el inicio y la progresión del tumor. La quimioterapia tiene graves efectos secundarios que afectan simultáneamente al cáncer y a las células normales. Por lo que se empieza a investigar y hacer estudios sobre la señalización de Ca²⁺ por medio de la fotofarmacología asociada al cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna en los cuales se descubren objetivos prometedores. Las moléculas con potencial anticancerígeno que actúan en la señalización y regulación del calcio inducida por la luz son un nuevo tratamiento con menos efectos secundarios para los pacientes con cáncer⁽²¹⁾.

Se realizó un estudio donde se utilizó la fotofarmacología a modo de tratamiento con láser de helio-neón de baja dimensión para tratar la hiperplasia prostática benigna en una población de pacientes de 167. La terapia consistió en tratar a un grupo de pacientes con un profármaco fotosensible que se

encuentra inactivado en la oscuridad. La irradiación de luz en el área del tumor aseguró que la toxicidad del compuesto inducida por la luz solo se liberara en el lugar de aplicación, en este caso, la irradiación se dirigió al tumor o al tejido prostático agrandado. Se requirieron de doce a quince sesiones diarias de 20 minutos, con dosis de 19,0 a 20,8 J por sesión y la totalidad de los pacientes mostró una mejoría⁽²¹⁾.

En los pacientes con carcinoma de próstata, así como en algunos otros tipos de cáncer, la reducción de los niveles de testosterona es deseable porque la hormona estimula el crecimiento de las células cancerosas. Una diana molecular para este objetivo es la inhibición de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3 (17 β HSD3), que produce testosterona a partir de su precursor directo androstenediona. Las investigaciones recientes en este campo intentan aprovechar las propiedades fotofarmacológicas de ciertos compuestos de modo que el efecto inhibidor pueda activarse y desactivarse mediante irradiación⁽¹³⁾.

En un estudio realizado por Wages et al⁽¹³⁾, los investigadores examinaron la inhibición de 17 β HSD3 mediante diazocinas fotoconmutables. Se realizó a una irradiación a una longitud de onda de 400 nm la cual fue emitida por una lámpara hecha a medida con 5 LEDs con una intensidad del 100% o el 20% colocada a una distancia de 6cm de las placas de cultivo celular. Durante 3 horas de radiación la producción de testosterona no varió entre la muestra irradiada y la que no recibió radiación, no obstante, cuatro de las siete nuevas diazocinas fotoconmutables provocaron una inhibición significativa de la formación de testosterona⁽¹³⁾.

El azobenceno es un compuesto fotoconmutable que fue seleccionado para un estudio donde se demostró que acoplado a un compuesto inhibidor del proteosoma daña selectivamente las células del cáncer colorrectales (HCT-116) después de su activación por la irradiación con luz a 352nm utilizando una lampada UV externa⁽¹⁹⁾.

El grupo funcional azobenceno a modo de fotointerruptor se incorpora a la estructura del compuesto de un fármaco, donde cambia de forma reversible su estructura entre dos estados tras la irradiación con la luz de una longitud de onda específica. Estos estados conocidos como isómeros *trans* y *cis*, donde se demostró que el fármaco activado (*cis*) es el doble eficaz que el fármaco inactivo (*trans*) para causar la muerte de las células cancerígenas⁽¹⁹⁾.

Por otro lado, se ha sintetizado un fotoconmutador basado en carboximetilquitosano (CMC) con un complejo carbonilo fotoactivo, llamado ReCMC, el cual promueve la disminución apoptótica de las células de adenocarcinoma colorrectal humano (HT-29) de manera eficaz. Sus excelentes propiedades mucoadhesivas y potenciadoras de la permeabilidad del ReCMC podrían utilizarse para obtener una acumulación del material dentro de los tumores colónicos y su posterior erradicación inducida por el CO mediante la irradiación de luz⁽⁹⁾.

Si bien los estudios revisados muestran resultados prometedores en diferentes tipos de cáncer, debe señalarse que muchos se basan en modelos preclínicos o pruebas *in vitro*, por lo que su extrapolación clínica aún es limitada. En varios casos, la metodología no detalla aspectos clave como la intensidad lumínica, la duración de la irradiación o la estabilidad de los compuestos en condiciones fisiológicas. Asimismo, existe una carencia general de estudios que comparen directamente la fotofarmacología con tratamientos estándar. Estas limitaciones metodológicas podrían introducir sesgos en la interpretación de los efectos terapéuticos observados, por lo que se requiere una validación rigurosa mediante ensayos clínicos controlados.

Conclusión

La fotofarmacología constituye una estrategia terapéutica innovadora con alto potencial para transformar el abordaje del cáncer. Su capacidad de modular con precisión la actividad de agentes farmacológicos mediante estímulos lumínicos permite una intervención más específica, reversible y con menor toxicidad. Las evidencias revisadas respaldan su aplicabilidad en diversos tipos de cáncer, a través de mecanismos como el control óptico de microtúbulos, la activación localizada de profármacos y la regulación de receptores nucleares.

No obstante, su implementación clínica enfrenta retos significativos: la limitada penetración de la luz en tejidos profundos, la estabilidad química de los compuestos fotoactivables y la necesidad de estandarizar los parámetros de activación. Superar estas barreras exigirá un enfoque interdisciplinario que combine química médica, biología tumoral y tecnologías fotónicas.

Con una validación rigurosa en ensayos clínicos bien diseñados, la fotofarmacología podría consolidarse como una herramienta clave dentro de la oncología de precisión, abriendo nuevas posibilidades para terapias más eficaces, personalizadas y menos invasivas.

Bibliografía

1. Kobauri P, Dekker F, Szymanski W, Feringa B. Rational design in photopharmacology with molecular photoswitches. *Angew Chem Int Ed*. 2023;62(30):e202300681. doi: 10.1002/anie.202300681
2. Mubeen M. Photopharmacology. *Sch Acad J Pharm*. 2020;9(12):336-339. doi: 10.36347/sajp.2020.v09i12.002
3. Sánchez M, Sánchez P, Araña Z, Sánchez P, Santos M. Una mirada al cáncer desde la perspectiva molecular. *Rev Finlay*. 2022;12(2):208-220. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342022000200208
4. Sagué K, Sagué J, Gómez B, Díaz M. Acción biológica de la terapia fotodinámica sobre el cáncer de vejiga. *Correo Científico Médico*. 2020;23(2):585-598. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156043812019000200585
5. Kang W, Liu Y, Wang W. Light-responsive nanomedicine for cancer immunotherapy. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13(6):2346-2368. doi: 10.1016/j.apsb.2023.05.016
6. Dunkel P, Ilaš J. Targeted cancer therapy using compounds activated by light. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3232. doi: 10.3390/cancers13133237
7. Uhl E, Wolff F, Mangal S, Dube H, Zanin E. Light-controlled cell-cycle arrest and apoptosis. *Angew Chem Int Ed*. 2021;60(3):1187-1196. doi: 10.1002/anie.202008267
8. Yi J, Yang X, Zheng L, Yang G, Sun L, Bao Y, et al. Photoactivation of hypericin decreases the viability of RINm5F insulinoma cells through reduction in JNK/ERK phosphorylation and elevation of caspase-9/caspase-3 cleavage and Bax-to-Bcl-2 ratio. *Biosci Rep*. 2015;35(3):e00191. doi: 10.1042/BSR20150028
9. Chakraborty I, Jimenez J, Mascharak P. CO-induced apoptotic death of colorectal cancer cells by a luminescent photoCORM grafted on biocompatible carboxymethyl chitosan. *Chem Commun (Camb)*. 2017;53(40):5519-5522. doi: 10.1039/C7CC02842C
10. Lameijer N, Ernst D, Hopkins S, Meijer M, Askes S, Le Dévédec S, et al. A red-light-activated ruthenium-caged NAMPT inhibitor remains phototoxic in hypoxic cancer cells. *Angew Chem Int Ed*. 2017;56(38):11549-11553. doi: 10.1002/anie.201703890
11. Horbatok K, Makhnii T, Kosach V, Danko V, Kovalenko A, Fatiushchenkov S, et al. In vitro and in vivo evaluation of photocontrolled biologically active compounds: potential drug candidates for cancer photopharmacology. *J Vis Exp*. 2023;(199):e64902. doi: 10.3791/64902
12. Kirchner S, Pianowski Z. Photopharmacology of antimetabolic agents. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5657. doi: 10.3390/ijms23105657
13. Wages F, Brandt T, Martin H, Herges R, Möser E. Light-switchable diazocines as potential inhibitors of testosterone-synthesizing 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Chem Biol Interact*. 2024;383:110872. doi: 10.1016/j.cbi.2024.110872
14. Xu Y, Gao C, Andreasson M, Håversen L, Carrasco M, Fleming C, et al. Design and development of photoswitchable DFG-out RET kinase inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2022;243:114226. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114226

- 15.** Komarova I, Tolstanova G, Kuznietsova H, Dziubenko N, Yanchuka P, Shtanova L, et al. Towards in vivo photomediated delivery of anticancer peptides: insights from pharmacokinetic and -dynamic data. *J Photochem Photobiol B.* 2022;233:112479. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2022.112479
- 16.** Tiapko O, Groschner K. TRPC3 as a target of novel therapeutic interventions. *Cells.* 2018;7(7):83. doi: 10.3390/cells7070083
- 17.** Mutter N, Volaric J, Szymanski W, Maglia G, Feringa B. Reversible photocontrolled nanopore assembly. *J Am Chem Soc.* 2019;141(36):14356-14363. doi: 10.1021/jacs.9b06998
- 18.** Long K, Wang Y, Lv W, Yang Y, Xu S, Zhan C, et al. Photoresponsive prodrug-dye nanoassembly for in-situ monitorable cancer therapy. *Bioeng Transl Med.* 2022;7(3):e10311. doi: 10.1002/btm2.10311
- 19.** Palasis K, Lokman N, Quirk B, Adwal A, Scolaro L, Huang W. Optical fibre-enabled photoswitching for localised activation of an anti-cancer therapeutic drug. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10844. doi: 10.3390/ijms221910844
- 20.** Szymanski W, Ourailidou M, Velema W, Dekker F, Feringa B. Light-controlled histone deacetylase (HDAC) inhibitors: towards photopharmacological chemotherapy. *Chem Eur J.* 2015;21(46):16517-16524. doi: 10.1002/chem.201502809
- 21.** Sharma V, Rana R, Baksi R, Borse S, Nivsarkar M. Light-controlled calcium signalling in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Futur J Pharm Sci.* 2020;6(1):28. doi: 10.1186/s43094-020-00046-w
- 22.** Bonnet S. Ruthenium-based photoactivated chemotherapy. *J Am Chem Soc.* 2023;145(43):23397-23415. doi: 10.1021/jacs.3c01135
- 23.** Eli S, Castagna R, Mapelli M, Parisini E. Recent approaches to the identification of novel microtubule-targeting agents. *Front Mol Biosci.* 2022;9:841777. doi: 10.3389/fmolb.2022.841777
- 24.** Wang X, Gigant B, Zheng X, Chen Q. Microtubule-targeting agents for cancer treatment: seven binding sites and three strategies. *MedComm Oncol.* 2023;2(3):e46. doi: 10.1002/mog2.46
- 25.** Borowiak M, Nahaboo W, Reynders M, Nekolla K, Jalinot P, Hasserodt J, et al. Photoswitchable inhibitors of microtubule dynamics optically control mitosis and cell death. *Cell.* 2015;162(2):403-411. doi: 10.1016/j.cell.2015.06.049
- 26.** Wranik M, Weinert T, Slavov C, Masini T, Furrer A, Gaillard N, et al. Watching the release of a photopharmacological drug from tubulin using time-resolved serial crystallography. *Nat Commun.* 2023;14(1):599. doi: 10.1038/s41467-023-36481-5
- 27.** Mukhopadhyay T, Willems S, Arp C, Morstein J, Haake C, Merk D, et al. Development of light-activated LXR agonists. *Chem Med Chem.* 2023;18(11):e202200647. doi: 10.1002/cmdc.202200647
- 28.** Zhou J, Wang G, Chen Y, Wang H, Hua Y, Cai Z. Immunogenic cell death in cancer therapy: present and emerging inducers. *J Cell Mol Med.* 2019;23(8):4854-4865. doi: 10.1111/jcmm.14356
- 29.** Volaric J, van der Heide N, Mutter N, Samplonius D, Helfrich W, Maglia G, et al. Visible light control over the cytolytic activity of a toxic pore-forming protein. *ACS Chem Biol.* 2024;19(2):451-461. doi: 10.1021/acscchembio.3c00640