

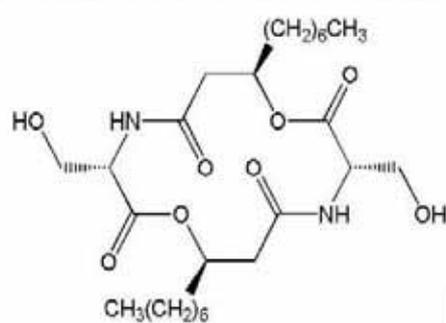
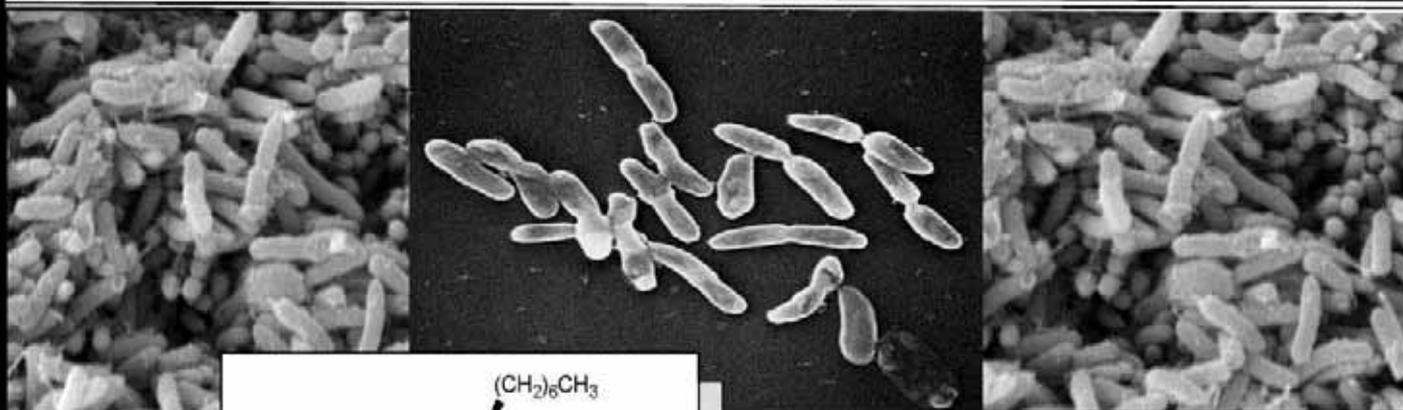
---

---

**CARACTERIZACIÓN DEL EFECTO  
ANTICANCEROSO E IDENTIFICACIÓN DE DIANAS  
MOLECULARES DE PRINCIPIOS ACTIVOS  
PROCEDENTES DE *Serratia marcescens***

---

---



**TESIS DOCTORAL**







UNIVERSITAT DE BARCELONA



**Facultat de Medicina**

**Departament de Patologia i Terapèutica Experimental**

Programa de Doctorat: Biologia i Patologia Cel·lulars

Bienni 2002-2004

**“CARACTERIZACIÓN DEL EFECTO ANTICANCEROSO E  
IDENTIFICACIÓN DE DIANAS MOLECULARES DE PRINCIPIOS  
ACTIVOS PROCEDENTES DE *Serratia marcescens*”**

Memoria presentada por Vanessa Soto Cerrato para optar al grado de Doctor por la Universidad  
de Barcelona

Dr. Ricardo E. Pérez Tomás

Director

Vanessa Soto Cerrato

Doctoranda

2007





UNIVERSITAT DE BARCELONA



Facultat de Medicina - Campus de Bellvitge  
**Dept. Patologia i Terapèutica Experimental**  
Pavelló Central, 5<sup>a</sup> planta  
C. Feixa Llarga s/n  
08907 L'Hospitalet de Llobregat  
Tel. 93 402 42 49 Fax 93 402 90 82

**Ricardo E. Pérez Tomás**, profesor titular del Departamento de Patología y Terapéutica Experimental de la Universidad de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la memoria titulada “Caracterización del efecto anticanceroso e identificación de dianas moleculares de principios activos procedentes de *Serratia marcescens*” que ha dirigido y de la cual es autora VANESSA SOTO CERRATO está en condiciones de ser presentada y defendida ante el Tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor por la Universidad de Barcelona.

Y para que así conste, firmo la presente a 30 de Julio de 2007.

Dr. Ricardo E. Pérez Tomás



***“El éxito consiste en obtener lo que se desea.  
La felicidad, en disfrutar lo que se obtiene.”***

Ralph Waldo Emerson  
(Poeta 1803-1882)



**A mi familia**



Durante estos últimos años en los que he realizado esta tesis doctoral, he tenido la suerte de compartir mi vida con mucha gente. Todos, en mayor o menor grado, habéis contribuido a que este trabajo se haya podido llevar a cabo y no sólo eso, sino que habéis hecho que fuera de una forma amena, enriquecedora y gratificante para mí. Todos y cada uno de vosotros me habéis ayudado de alguna manera y es por ello que os quiero dar las gracias con toda sinceridad.

A mi director de tesis, Dr. Ricardo Pérez. Son muchas las cosas que hemos pasado juntos, épocas buenas y otras no tan buenas, pero al final aquí tenemos el resultado del cual sé que los dos nos sentimos orgullosos. Quiero darte las gracias por ofrecerme la oportunidad de realizar esta tesis en tu laboratorio, por proporcionarme los medios necesarios y por tener siempre en cuenta mis ideas científicas, confiando en mí en todo momento. Gracias también por preocuparte por mi vida personal, permitiéndome compaginar el trabajo con la familia.

A Beatriz Montaner, Tiz... ¡miles de gracias! Gracias por ser tan generosa y por estar siempre dispuesta a ayudar. Gracias por enseñarme tantas cosas, por tantas charlas científicas y por contagiarme tu gran entusiasmo por la ciencia, hasta el punto de hacer que se parase el reloj. Pero aún más te agradezco que hayas sido mi “hermana mayor”, por haber sabido escucharme, por tu complicidad, tu optimismo... Has sido un referente para mí en muchos sentidos y te deseo lo mejor ¡te lo mereces!

A Francesc Viñals. Si hi ha una persona realment imprescindible per a la realització d'aquesta tesi, aquesta ets tu! No només per haver-me ensenyat tantes coses de ciència, sinó per haver-me escoltat, aconsellat, animat, guiat, encoratjat i recolzat en tot moment i fins al final. He après moltes coses de tu i gràcies a això crec que soc millor científic i persona. T'ho agraeixo de tot cor.

A la “quinta de Wellbeach”, ¡qué tiempos aquellos! Gracias a este laboratorio coincidí con un grupo de personas excepcional, con los que he pasado muchos momentos inolvidables... ¡sabéis que os tengo muchísimo aprecio! En especial a Wilmar, mi alma gemela. Creo que es difícil encontrar a dos personas que se entiendan tan bien como nosotras. Te agradezco muchísimo tu amistad, tu comprensión, tu apoyo, tu compañerismo, tu complicidad, tu confianza, tus consejos personales y profesionales, tu preocupación por mí y los míos, y por ser como eres. Creo que somos mucho más que compis y así seguirá siendo. A Esther, compañeras desde el primer día. Dicen que los principios son duros, pero contigo todo fue muy fácil, divertido y enriquecedor. Siempre has sido un gran apoyo y me has enseñado lo importante que es ser paciente y perseverante. Gracias por tu inestimable contribución a este trabajo y por estar siempre ahí, por saber que puedo contar contigo. A la Bet, por ser tan dulce i

simpàtica, a més de bona companya. Gràcies per ajudar-me sempre que ho he necessitat. A la Marta, persona treballadora i generosa. T'agraeixo molt la teva contribució a aquest treball, gràcies a la qual vaig tenir el plaer de treballar més a prop teu. Y por último, al “hombrecito” del grupo, Ricky. Gracias por tu vitalidad y locura contagiosas, por tu apoyo y por estar siempre dispuesto para una charla científica o de lo que fuera...

A mis actuales compañeros de laboratorio, Natalia, Francesca y Marta, por aguantar mis nervios de la última etapa de la tesis, facilitándome en todo momento el trabajo. A l'Alberto, per fer-me riure, pels bons consells i xerrades, per encomanar les ganes de treballar i de fer la feina ben feta, pel seu gran companyerisme i sempre estar disposat a ajudar-me.

A los que recientemente se han ido. L'Oriol, company de tantes i tantes xerrades transcendentals...Gràcies per les bones estones que hem passat i perdona si t'he donat molta canya (ho he fet amb molt d'apreci!). A Eli, gracias porque durante tu corta pero intensa estancia me ayudaste muchísimo con las prácticas y gracias por mostrarme tu amistad más allá de esos meses. También quiero agradecer a los que hace más tiempo que se fueron. A Núria Giménez, por enseñarme algunas técnicas e iniciarme en mi tema de tesis, a Rosa y Susana, técnicos excelentes que nos hicisteis la vida en el laboratorio mucho más sencilla y agradable, a Elson por tu simpatía, y a Núria, por tu compañerismo y buen humor.

A Pepita, por ser tan atenta, generosa y desinteresada, además de por estar siempre dispuesta a ayudarme por muy ocupada que estuvieras. Al Dr. Manel Chiva per la seva amabilitat. A Laura, por compartir muchos y buenos momentos en el laboratorio, y fuera de él. A l'Alba, per ser tan agradable, treballadora i bona companya. A la Fina, la Cathryn, la Ruth, la Tatiana, la Roser, la Gemma i la Neus, per les vostres xerrades i bona companyia al migdia, i alguna que altra nit, i per fer que hi hagués sempre un bon ambient.

Al Dr. Jordi Domingo, gràcies per preocupar-se per mi, per transmetre'm tranquil·litat i per donar-me bons consells i interessants xerrades. A Sole, por ser tan exigente en el trabajo, porque me has enseñado a querer hacer las cosas lo mejor posible. También te agradezco tu predisposición a ayudarme en todo momento y las charlas amenas que hemos tenido.

Al Dr. Miquel Viñas, pel tracte amable i l'ajuda desinteressada que sempre he rebut d'ell, sempre facilitant-me les coses. A Lidia y César, por vuestra ayuda, por compartir batallitas y por el buen entendimiento que siempre hemos tenido. A Blanca y Neus por vuestra simpatía y buena predisposición.

Al Dr. Celestino Barastegui, siempre atento por si necesitaba algo y dispuesto a “endulzarme” el día con algún caramelo. A Eva, por tus charlas e inestimables consejos en técnicas histológicas.

Al Dr. Santiago Ambrosio, per ser tan agradable amb mi i perquè sempre que l’he necessitat ha tingut una estona per ajudar-me, sobretot amb la part química del treball . A la Roser, per ser tan simpàtica, dolça, amable i atenta. Per prestar-me sempre el teu ajut desinteressat i per saber escoltar.

A tanta gent de la 4<sup>a</sup> planta he de donar les gràcies, en especial a la gent del Departament de Ciències Fisiològiques II i als de la Unitat d’Histologia..., que no us puc citar a tots per por de deixar-me algú! La veritat és que he tingut la sort de coincidir amb gairebé tothom. Sempre que he baixat a demanar alguna cosa de material, algun protocol, algun bon consell, a fer una xerradeta,...m’heu rebut amb un somriure a la boca. Us he d’agrair la vostra amabilitat, disponibilitat i el fer-me sentir tan a gust cada cop que he entrat a un dels vostres laboratoris. Teniu un ambient de treball i companyerisme excepcional i això es nota.

To Dr. George Scheffer and Dr. Jim Lambert, for being so excellent colleagues. I would like to thank you for your contribution to this work, your good advices and for all the things I have learned during our collaborations.

A Milagros González, Mila, por ser tan generosa, entrañable y por contagiarme tus ganas y tu energía positiva. Gracias por enseñarme tantas técnicas de experimentación animal y sobretodo por transmitirme ese sentimiento de respeto y responsabilidad que hay que tener al trabajar con los animales.

A Esther y Benja, de los Servicios Científico-Técnicos de Bellvitge. Gracias por ser tan amables, dar buenos consejos y por esforzaros siempre para que las cosas funcionasen. A l’Àurea, per ser sempre tan agradable amb mi i pels teus bons consells “radioactius” i personals.

A Dra. Verónica Noé y a Silvia Peñuelas, de Farmacia, por prestaros desinteresadamente a enseñarme la técnica de las matrices de ADN. Gracias a vosotras esta técnica laboriosa fue mucho más sencilla.

A la gent de Biologia Cel·lular del Clínic, sobretot a la Montse, la Eulàlia i al Carles Enrich, per la seva amabilitat i bona predisposició sempre que he necessitat ajut seu.

Gràcies a la gent de HCRIB per la seva simpatia i gran companyerisme, a l'Ana, la Laura, la Betiana, la Lourdes, la Judith, la Susana, la Sara, la Isabel, el Patrick, la Virginia, la Elena, l'Esther, la María, la Carla, l'Elvira i l'Elsa. I sobretot a la Gemma, per acollir-me tan bé, ensenyar-me tantes coses i facilitar-me les coses a la fase final de la tesi per poder compaginar les dues feines a l'hora.

A mis amigas “de toda la vida” Yolanda, Dulce, Mireia y Marta. Gracias por haber estado siempre ahí y por hacerme saber que seguiréis estando, por mucho tiempo que pase. Gracias por haber compartido tantos buenos momentos, por saber escuchar, sobretodo mis agobios, y por darme buenos consejos.

Para acabar, y en especial, les quiero dar las gracias a las personas que más quiero en este mundo... **¡mi familia!** Ellos son lo mejor que me ha pasado y les debo tantas cosas que no sé por dónde empezar. Mis padres son mi ejemplo a seguir, trabajadores, generosos, comprensivos, desinteresados... y les debo todo lo que soy, ya que siempre me han apoyado y han creído en mí. A mi padre, gracias por ser tan sacrificado, cariñoso y darme siempre ánimos. A mi madre, por preocuparte tanto por mí, facilitarme siempre las cosas y por saber escucharme. Gracias por vuestra ayuda incondicional y desinteresada sin la cual no podría haber llegado hasta aquí. A mi hermana Raquel, amiga durante y para toda la vida, gracias por tu compañía, por tu ayuda siempre a punto, tus consejos y tus críticas, por ser como eres y estar siempre ahí y a Javi, por ser tan agradable y por siempre prestarme tu ayuda. A mis yayas y yayos, por ser tan entrañables, y en especial a mi yaya Manuela y mi yayo Antonio, en paz descansen, por quererme con locura y darme todo por mí. A la meva família política, per tractar-me tan bé i oferir-me sempre el seu ajut. A mis padrinos, por su preocupación, mimos y apoyo durante tantos años. Al Dino, compañero leal que nos ha dejado hace poquito, gracias por tu buena compañía. Y por último, a mi joven familia, la cual he tenido la suerte de formar junto a la persona más especial de este mundo, mi marido, Oriol. Gracias por todos los buenos momentos que me has hecho pasar, por tu generosidad, tu apoyo incondicional, por darme ánimos y fuerzas, por sentirte orgulloso de mí, por ayudarme cuando más lo he necesitado,... y sobretodo por quererme tanto. A mi Núria, mi bichito, gracias por alegrarme el día por muy malo que hubiera sido y gracias a mi pequeñín, Albert, por haber aguantado los nervios y darme fuerzas para haber pegado el último sprint (¡te recompensaré con creces al nacer!).

A todos vosotros, ¡muchas gracias! Y espero que sigamos compartiendo buenos momentos durante mucho más tiempo.

## **I. ÍNDICE**

---



<b>I.</b>	<b>ÍNDICE</b>	<b>I</b>
<b>II.</b>	<b>ABREVIATURAS</b>	<b>VII</b>
<b>III.</b>	<b>PRESENTACIÓN</b>	<b>1</b>
<b>IV.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>1.</b>	<b>El cáncer</b>	<b>7</b>
1.1.	Epidemiología del cáncer	7
1.2.	Carcinogénesis	10
1.3.	Tipos de cáncer	12
1.4.	Cáncer de mama	12
1.4.1.	Glándula mamaria	12
1.4.2.	Tipos de cáncer de mama	13
1.4.3.	Tratamientos contra el cáncer de mama	14
1.5.	Resistencia a múltiples fármacos	16
1.6.	Desarrollo de drogas quimioterapéuticas	19
1.7.	Modelos experimentales de cáncer <i>in vitro</i>	20
<b>2.</b>	<b>Principios activos de origen natural</b>	<b>22</b>
2.1.	Depsipéptidos	22
2.1.1.	Estructura química y organismos productores	22
2.1.2.	Efectos farmacológicos	25
2.1.3.	Mecanismos de acción	27
2.2.	Prodigininas	27
2.2.1.	Estructura química	27
2.2.2.	Organismos productores	28
2.2.3.	Actividad biológica	31
2.2.4.	Mecanismos de acción	32
2.3.	La bacteria <i>Serratia marcescens</i>	33
2.3.1.	Historia	33
2.3.2.	El género <i>Serratia</i>	34
2.3.3.	La toxina de Coley	36
2.3.4.	Serratamolide (Serrawettin W1, AT514)	37
2.3.4.1.	Biosíntesis	38
2.3.4.2.	Localización celular	38
2.3.4.3.	Función en <i>S.marcescens</i>	39
2.3.4.4.	Actividades farmacológicas	39
2.3.5.	Prodigiosina	40
2.3.5.1.	Biosíntesis	41

2.3.5.2. Localización celular	42
2.3.5.3. Función en <i>S.marcescens</i>	43
2.3.5.4. Actividades farmacológicas	44
2.3.5.5. Posibles funciones ecológicas	44
<b>3. Estrategias terapéuticas: citotoxicidad y citostasis</b>	<b>46</b>
3.1. Tipos de muerte celular	46
3.1.1. Apoptosis	47
3.1.1.1. Las caspasas	49
3.1.1.2. La vía intrínseca	52
3.1.1.2.1. Miembros de la familia Bcl-2	52
3.1.1.2.2. Factores apoptogénicos mitocondriales	55
3.1.1.3. La vía extrínseca	56
3.2. Citostasis	58
3.2.1. El gen supresor de tumores p53	58
3.2.2. Vía del TGF- $\beta$	59
<b>V. OBJETIVOS</b>	<b>63</b>
<b>VI. RESULTADOS</b>	
<b>1. Caracterización del efecto anticanceroso del ciclodepsipéptido serratamolide (AT514)</b>	
<b>Capítulo 1.1.</b> Estudio del efecto citotóxico y citostático <i>in vitro</i> del agente anticanceroso AT514 en células de cáncer de mama.	71
<b>Apéndice I:</b> Resultados complementarios del Capítulo 1.1. Ampliación del estudio del efecto <i>in vitro</i> sobre la viabilidad celular del agente anticanceroso AT514 en otras células humanas cancerosas.	83
<b>Capítulo 1.2.</b> Obtención de modelos de cáncer de mama y estudio de la toxicidad de AT514 <i>in vivo</i> .	85
<b>Capítulo 1.3.</b> Caracterización de la apoptosis producida por AT514 e identificación de sus dianas moleculares en células de leucemia.	99
<b>2. Caracterización del efecto anticanceroso del tripirrol prodigiosina en cáncer de mama</b>	
<b>Capítulo 2.1.</b> Estudio de la ruta apoptótica inducida por el agente anticanceroso prodigiosina y evaluación de su eficacia en células de cáncer de mama con resistencia a múltiples fármacos quimioterapéuticos.	111
<b>Capítulo 2.2.</b> Identificación de dianas moleculares de prodigiosina mediante el análisis de la expresión génica. Estudio de la inducción del gen proapoptótico NAG-1 en células humanas de cáncer de mama.	121

<b>Capítulo 2.3.</b> Estudio de los mecanismos de inducción del gen regulador del ciclo celular p21 <sup>WAF1/CIP1</sup> en células de cáncer de mama tras el tratamiento con prodigiosina.	131
<b>Capítulo 2.4.</b> Análisis proteómico de la apoptosis inducida por prodigiosina	143
<b>3. Caracterización del efecto anticanceroso del tripirrol prodigiosina en otros modelos de cáncer humanos</b>	
<b>Capítulo 3.1.</b> Caracterización de la apoptosis inducida por prodigiosina en células de cáncer de pulmón.	157
<b>Capítulo 3.2.</b> Estudio de la sensibilidad al tratamiento con prodigiosina de células de cáncer de pulmón resistentes a doxorrubicina.	163
<b>Capítulo 3.3.</b> Identificación de los mecanismos de toxicidad inducidos por prodigiosina en células de neuroblastoma.	173
<b>4. Revisión de las propiedades anticancerosas de miembros de la familia de las prodigininas</b>	<b>187</b>
<b>VII. DISCUSIÓN</b>	<b>195</b>
<b>Efecto anticanceroso</b>	<b>198</b>
<b>Posible uso terapéutico. Pros y contras.</b>	<b>200</b>
Ventana terapéutica	200
Efecto anticanceroso en células con resistencia a múltiples fármacos	201
Efecto independiente de la actividad del gen supresor de tumores p53	202
Ensayos <i>in vivo</i>	202
<b>Proceso de muerte celular por apoptosis</b>	<b>204</b>
Ejecución del proceso apoptótico	204
Mecanismos moleculares que desencadenan el proceso apoptótico	206
Otros mecanismos moleculares activados en respuesta al estímulo citotóxico	212
<b>Parada de la proliferación celular</b>	<b>215</b>
<b>Posibles mecanismos de mayor selectividad por las células cancerosas</b>	<b>217</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES</b>	<b>219</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>223</b>



## **II. ABREVIATURAS**

---



- ABC:** ATP-binding cassette; casete de unión a ATP.
- ABCP:** placental ABC; ABC de placenta.
- ADN:** ácido desoxirribonucleico.
- AIF:** apoptosis-inducing factor; factor inductor de la apoptosis.
- APAF-1:** apoptosis protease activating factor 1.
- AT514:** antitumoral 514 kD.
- ATCC:** American type culture collection.
- ATP:** adenosine triphosphate; adenosín trifosfato.
- Bad:** Bcl-2-assoiated death promoter homologue.
- Bak:** Bcl-2 homologous antagonist killer.
- Bax:** Bcl-2 assoiated X protein.
- Bcl-2:** B-cell leukemia/lymphoma-2.
- BCRP:** breast cancer resistance protein; proteína de resistencia en cáncer de mama.
- BH:** Bcl-2 homology; homlogía con Bcl-2.
- Bim:** Bcl-2 interacting mediator of cell death.
- BMP:** bone morphogenetic protein; proteína morfogenética de hueso.
- CARD:** caspase recruitment domain; dominio de reclutamiento de caspasa.
- Casp-:** caspase, caspasa.
- Caspasas:** caspases, de cysteine aspartate-proteases; proteasas de aspartato y cisteína.
- cdk:** cyclin-deependent kinase; quinasa dependiente de ciclina.
- cm:** centímetro.
- Cyt c:** cytochrome c, citocromo c.
- DCIS:** ductal carcinoma in situ; carcinoma ductal *in situ* (DCIS).
- DED:** death effector domain; dominio efector de muerte.
- DISC:** death-inducing signaling complex; complejo señalizador inductor de muerte.
- DMSO:** dimetil sulfóxido.
- DR-:** death receptor; receptor de muerte.
- E:** exéresis.
- ECACC:** European collection of animal cell culture.
- EGFR:** epidermal growth factor receptor, receptor del factor de crecimiento epidérmico.
- Endo G:** endonuclease G; endonucleasa G.
- FADD:** Fas-assoiating death domain-containing protein.
- Fam.:** familia.
- FLIP:** FADD-like interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme inhibitory protein.
- g:** gramo.
- GDF15:** growth differentiation factor 15.
- GSK:** glucogen synthase kinase.

**h:** hora.

**HSP:** heat shock protein; proteína de choque térmico.

**I+D:** investigación y desarrollo

**IAP:** inhibitor of apoptosis protein; proteína inhibidora de la apoptosis.

**ICAD:** inhibitor of caspase-activated DNase; inhibidor de la ADNasa activada por caspasa.

**ICE:** interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme; encima convertidor de la interleuquina 1 $\beta$ .

**IC<sub>xx</sub>:** de inhibitory concentration of XX % of celular population; concentración inhibitoria del XX % de la población celular.

**IDC:** invasive ductal carcinoma; Carcinoma ductal invasivo.

**ILC:** invasive lobular carcinoma; carcinoma lobulillar invasivo.

**IMFP:** de intramammary fat pad; almohadilla de grasa mamaria.

**kg:** kilogramo.

**LCIS:** lobular carcinoma *in situ*; carcinoma lobulillar *in situ*.

**LPS:** lipopolysaccharide; lipopolisacárido.

**M:** molar.

**MAPK:** mitogen-activated protein kinase; proteína quinasa activada por mitógenos.

**Mcl-1:** myeloid cell leukaemia-1.

**MCV:** *Molluscum contagiosum* virus, virus contagioso del mejillón.

**MDR:** multidrug resistance; resistencia a múltiples drogas.

**mg:** miligramo.

**min:** minuto.

**ml:** mililitro.

**mm:** milímetro.

**MMP-2:** matrix metalloproteinase 2, metalopeptidasa de matriz 2.

**MOMP:** mitochondrial outer membrane permeabilization; permeabilización de la membrana externa mitocondrial.

**MRP:** multidrug-resistance-associated protein; proteína asociada a resistencia a múltiples drogas.

**MXR:** mitoxantrone resistance protein; proteína de resistencia a mitoxantrona.

**NAG-1:** (nonsteroidal anti-inflammatory drug)-activated gene 1.

**ND:** no detectable.

**Omi/HtrA2:** Omi stress-regulated endoprotease/high temperature requirement protein A2.

**PARP:** poly(adenosin diphosphate-ribose) polymerase; polimerasa poli(ribosa adenosina difosfato).

**PCNA:** proliferating cell nuclear antigen.

**PIG-3:** p53 inducible gene 3, gen inducible por p53 3.

**pRb:** retinoblastoma protein; proteína retinoblastoma.

**rpm:** revoluciones por minuto.

***S.marcescens:*** *Serratia marcescens*

**SC:** subcutánea.

**Smac/DIABLO:** second mitochondria-derived activator of caspase/direct inhibitor of apoptosis protein binding protein with a low pI.

**Smad:** mothers against decapentaplegic homolog.

**Sp:** specie; especie.

**Spp:** species; especies.

**Stat:** signal transducer and activator of transcription, transductor de señal y activador de la transcripción.

**TβRI:** TGF-β receptor type I; receptor tipo I de TGF-β.

**TβRII:** TGF-β receptor type II; receptor tipo II de TGF-β.

**tBid:** truncated Bid, Bid truncado.

**TGF:** transforming growth factor, factor de crecimiento transformante.

**TM:** transmembrane domain; dominio transmembrana.

**TNF:** tumour necrosis factor; factor de necrosis tumoral.

**TNFR:** tumor necrosis factor receptor; receptor del factor de necrosis tumoral.

**TRAIL:** TNF receptor apoptosis-inducing ligand.

**UV:** ultravioleta.

**VDAC:** de voltage-dependent anion channel; canal aniónico dependiente de voltaje.

**W:** watos.

**Z-VAD.fmk:** benziloxycarbonil-Val-Ala-Asp-fluorometilcetona.

**°:** grados.

**°C:** grados Celsius.

**μg:** microgramo.

**μl:** microlitro.

**μM:** micromolar.

**μm:** micrómetro.



### **III. PRESENTACIÓN**

---



La incidencia de la patología cancerosa sigue una clara tendencia al alza en los países desarrollados. Actualmente es la primera causa de muerte en hombres y la segunda en mujeres en Cataluña. En especial, el cáncer de mama representa un tercio de todos los cánceres diagnosticados en mujeres y causa la mayor mortalidad entre ellas.

La quimioterapia juega un papel muy importante en el tratamiento de esta patología, sobretodo en pacientes portadores de tumores metastásicos o que no responden a terapia hormonal. De todos modos, desafortunadamente la mayoría de los pacientes tratados con quimioterapia acaban desarrollando resistencia a ella, presentando finalmente recidivas y con ello el fracaso del tratamiento. Debida a esta limitación en la quimioterapia actual, es necesaria la búsqueda de nuevas sustancias anticancerosas más potentes, específicas y con mecanismos de acción bien definidos, para poder administrar terapia combinada de varios fármacos que presenten sinérgia en su efecto citotóxico, minimizando así la posible aparición de resistencias.

En este trabajo de tesis se presenta la caracterización del efecto anticanceroso y la identificación de dianas moleculares de principios activos procedentes de la bacteria *Serratia marcescens*. En particular, se ha caracterizado el efecto anticanceroso de AT514 y se han ampliado los conocimientos sobre prodigiosina al respecto, profundizando en los mecanismos moleculares de citotoxicidad y citostasis que inducen ambas sustancias, sobretodo en el modelo de cáncer de mama. También se han realizado estudios sobre el efecto de prodigiosina en células cancerosas con fenotipo de resistencia a múltiples fármacos, así como estudios para evaluar la toxicidad *in vivo* de AT514.