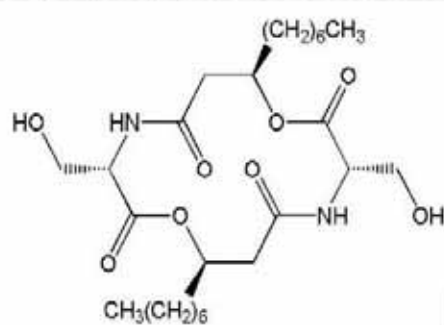
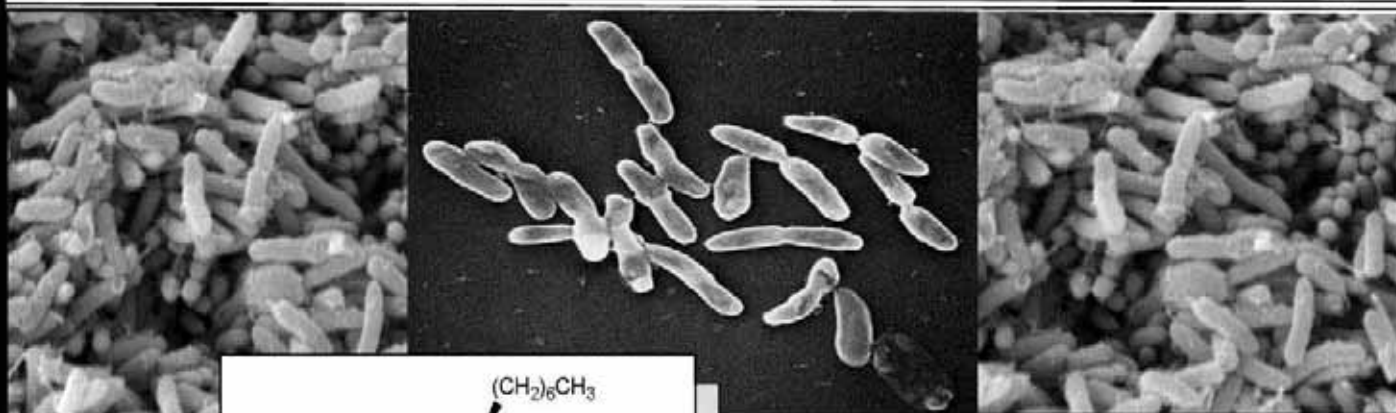

**CARACTERIZACIÓN DEL EFECTO
ANTICANCEROSO E IDENTIFICACIÓN DE DIANAS
MOLECULARES DE PRINCIPIOS ACTIVOS
PROCEDENTES DE *Serratia marcescens***



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

VIII. CONCLUSIONES

1. Las sustancias serratomolide (AT514) y prodigiosina, procedentes de la cepa bacteriana *Serratia marcescens* 2170, poseen una marcada actividad anticancerosa, ejerciendo un efecto citostático o citotóxico según el tipo celular, dosis y tiempo de exposición al tratamiento. Además, no provocan toxicidad o ésta es menos marcada en líneas celulares no cancerosas.
2. AT514 tiene una baja toxicidad *in vivo*, ya que una dosis total de 50 mg/kg administrada durante 5 días alternos en ratones Balb/c hembras no fue suficiente para causar toxicidad alguna.
3. El tratamiento con prodigiosina induce apoptosis en células cancerosas que poseen fenotipo de resistencia a múltiples fármacos (MDR).
4. Tanto AT514 como prodigiosina ejercen su actividad anticancerosa de forma independiente del estado funcional del gen supresor de tumores p53.
5. El proceso apoptótico provocado por AT514 y prodigiosina se activa por la vía intrínseca mitocondrial.
6. El mecanismo de acción por el cual AT514 induce apoptosis en células B de leucemia linfocítica crónica es mediante la interacción con la ruta de supervivencia PI3K/AKT/NF- κ B.
7. Uno de los mecanismos moleculares críticos por el cual prodigiosina provoca citotoxicidad en células de cáncer de mama es mediante la activación de la quinasa GSK-3 β . Ésta induce la expresión del gen proapoptótico NAG-1 y de los receptores de muerte DR-4 y -5.
8. El tratamiento con dosis citostáticas de prodigiosina provoca parada de la proliferación y la expresión del inhibidor del ciclo celular p21 de forma dependiente de la activación del receptor de la vía de la citoquina TGF- β en células de cáncer de mama.

