Divulga UAB

Revista de difusió de la recerca de la Universitat Autònoma de Barcelona

03/11/2026

La luz emitida por compuestos fluorescentes nos ayuda a estudiar una familia clave de marcadores tumorales



Una investigación del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular ha estudiado la caracterización enzimática de diferentes sustratos fluorescentes que permiten detectar actividad en unas enzimas, algunas variantes de las cuales están implicadas en varios tipos de cáncer. Esta investigación es clave porque ofrece más fiabilidad y precisión en este tipo de estudios.

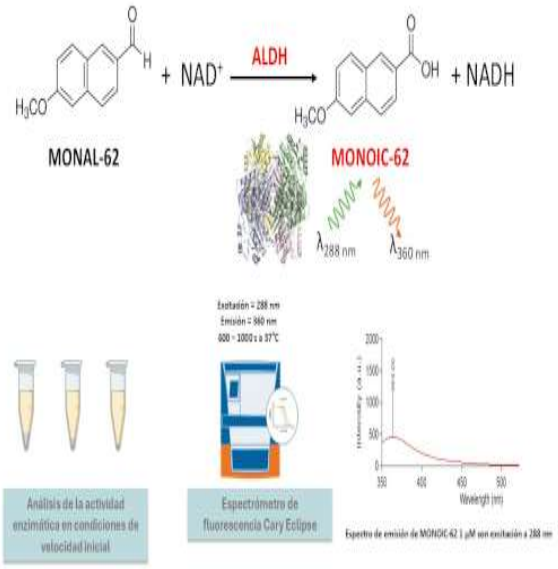
iStock / Maksim Tkachenko

Las aldehído deshidrogenasas (ALDH) son enzimas especializadas en oxidar aldehídos a sus ácidos carboxílicos. Están implicadas en mecanismos de defensa celular frente al estrés oxidativo y en el metabolismo de derivados de la vitamina A. Algunas variantes de estas enzimas, denominadas isoformas, están muy aumentadas en diversos tipos de cáncer, especialmente en subpoblaciones de células madre tumorales. Por este motivo, se utilizan como marcadores tumorales y son buenos candidatos a dianas terapéuticas.Nuestro grupo de investigación dispone de la metodología para obtener ALDH humanas recombinantes con una elevada pureza, lo que nos permite analizar en detalle cómo responden a diferentes sustratos e inhibidores enzimáticos. En este trabajo nos hemos centrado en la caracterización enzimática de diferentes sustratos fluorescentes que, al emitir luz y mediante la utilización de un espectrofluorímetro, nos permiten detectar actividad ALDH con una

elevada sensibilidad. El primer compuesto que estudiamos, BODIPY-aminoacetaldehído, ya se utiliza ampliamente en el diagnóstico del cáncer, especialmente para detectar células resistentes a la quimioterapia, mediante citometría de flujo. Hasta ahora, sin embargo, no se conocía cuál era el comportamiento de este compuesto con cada una de las variantes de ALDH. Hemos demostrado que muchas de las isoformas de ALDH oxidan BODIPY-aminoacetaldehído, mientras que otras prácticamente no reaccionan, poniendo de relieve las limitaciones del ensayo en cuanto a identificar las isoformas de ALDH responsables de la actividad.

En el mismo estudio, hemos caracterizado en profundidad dos isómeros del naftaldehído, denominados 6-metoxi-2-naftaldehído (MONAL-62) y 7-metoxi-1-naftaldehído (MONAL-71). Con estos compuestos, observamos diferencias de comportamiento muy marcadas entre las diferentes isoformas de ALDH, que permiten identificar el origen de la actividad detectada. El MONAL-62 destaca por una sensibilidad extraordinaria: podemos llegar a detectar cantidades ínfimas de actividad ALDH, del orden de 2 attomol (10^{-18} mol) de enzima por microlitro, muy por debajo de lo que permitía hasta ahora el ensayo más habitual. El MONAL-71 es aún un sustrato más específico, lo que lo convierte en una herramienta útil para identificar determinadas isoformas de ALDH de manera inequívoca. En paralelo, hemos realizado simulaciones computacionales de interacción molecular, que nos han ayudado a comprender estas diferencias a nivel estructural, mostrando cómo la topología del compuesto y del centro activo de la enzima condicionan la orientación adecuada del sustrato y, por tanto, la actividad enzimática.

En colaboración con la empresa farmacéutica Advanced BioDesign, y como parte de otra investigación, hemos caracterizado los inhibidores de ALDH DIMATE (S-metil 4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-inotioato), que actualmente se encuentra en ensayos clínicos, y su análogo ABD0171. Para analizar la actividad ALDH en células de cáncer de mama triple negativo, combinamos los sustratos fluorescentes de este estudio con los inhibidores DIMATE y ABD0171, para descifrar qué isoformas de ALDH contribuyen más a la actividad en extractos celulares. Con MONAL-62, estos inhibidores consiguieron bloquear completamente la actividad ALDH en extractos celulares, algo que no había sido posible con el ensayo clásico. En conjunto, nuestra metodología basada en la utilización de inhibidores sensibles y específicos ofrece una herramienta más fiable para medir y distinguir isoformas de ALDH, con aplicaciones directas en investigación básica y traslacional en cáncer.



Reacción enzimática de 6-metoxi-2-naftaldehído (MONAL-62) mediada por ALDH. *Los grupos metoxi (−OCH_3) y aldehído (−CHO) se encuentran ambos en posiciones β del sistema aromático naftalénico. Los ensayos enzimáticos se llevaron a cabo en 50 mM pirofosfato sódico/NaOH, 0,5 mM EDTA, pH 8,1, en una cubeta de cuarzo de 1 mL a 37°C, añadiendo 150 µM de NAD^+ como cofactor. La reacción se inició con la adición del sustrato aldehído y la fluorescencia del producto MONOIC-62 se monitorizó a 360 nm con excitación a 288 nm. Además, se añadió 1 µM de MONOIC-62 como patrón interno para obtener la velocidad absoluta de reacción.*

Raquel Pequerul i Jaume Farrés
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Biociencias
Universitat Autònoma de Barcelona
raquel.pequerul@uab.cat; jaume.farres@uab.cat

Referencias

Pequerul R, Covaleda D, Sánchez-Vaca AS, Torres L, Constantinescu A, Perez-Alea M, Parés X, Farrés J. (2025) **Fluorescent substrates enable specific detection and structure-function insights into human aldehyde dehydrogenase isoforms.** *Chemico-Biological Interactions.* https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111609.

Este trabajo ha sido realizado por la Dra. Raquel Pequerul, conjuntamente con los estudiantes Daniela Covaleda, Andrés Sánchez-Vaca y Laura Torres, del grupo de investigación del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UAB, liderado por los Drs. Jaume Farrés y Xavier Parés, en colaboración con las Dras. Andrada Constantinescu y Mileidys Pérez-Alea, de la empresa farmacéutica Advanced BioDesign. Agradecemos al Dr. Salvador Bartolomé, del Servei de Genòmica i Espectroscòpia de Biomolècules (SGiEB), por proporcionarnos acceso a las instalaciones del servicio y su apoyo en el uso de los espectrofluorímetros.

View low-bandwidth version