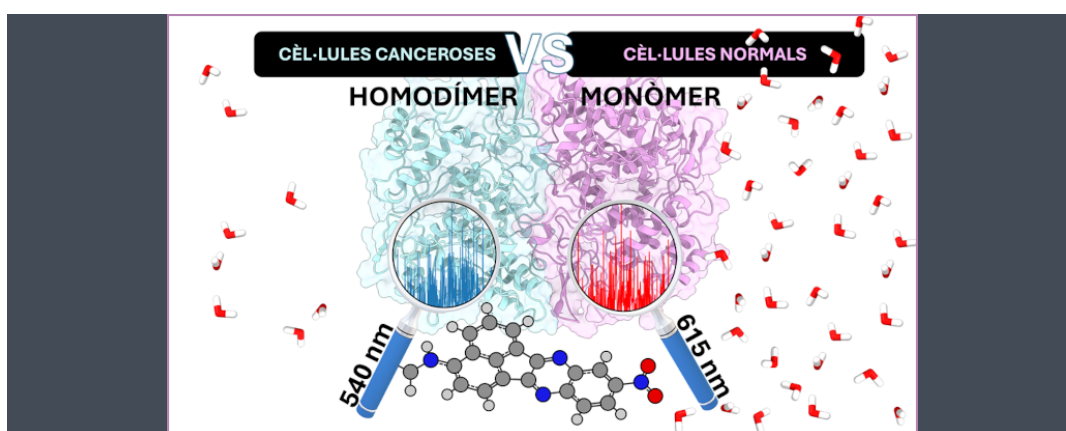


07/03/2025

El dímer de la COX-2 com a nova diana terapèutica contra el càncer



El grup de recerca MolBioMed del Departament de Química, en col·laboració amb la Universitat de Barcelona, ha publicat un article que demostra la relació directa entre el dímer de l'enzim COX-2 i el càncer. L'estudi computacional revela el diferent comportament de l'espectre de fluorescència del compost NANQ-IMC6 en interaccionar amb el monòmer (present en teixits inflamats) i amb el dímer (present a cèl·lules canceroses).

La inflamació és un mecanisme de defensa clau contra lesions i patògens i esdevé perjudicial quan es cronifica, ja que afavoreix la destrucció de teixits, la progressió del càncer i l'evasió immune. Els mediadors proinflamatoris derivats de l'àcid araquidònic, com les prostaglandines i els leucotriens, produïts pels enzims ciclooxigenasa-2 (COX-2) i 5-lipoxigenasa (5-LOX), impulsen la inflamació aguda, concretament, la prostaglandina E2 de la COX-2 juga un paper crucial. Tot i que els fàrmacs inhibidors de la COX-2, com els coneguts AINE, mostren potencial en la prevenció del càncer, la seva no selectivitat o ús prolongat provoca greus efectes secundaris, cosa que en limita l'ús.

Curiosament, la COX-2 està sobreexpressada en els teixits cancerosos i actua com a marcador de càncer, cosa que permet l'ús de compostos fluorogènics com el NANQ-IMC6, que es dirigeixen selectivament a la COX-2 i mostren una fluorescència diferenciada en

teixits cancerosos i inflamatoris. La hipòtesi d'aquest treball és que la diferent resposta es deu a la dimerització de la COX-2 (unió de dues unitats del mateix enzim) en tumors. Això obre noves estratègies per al disseny de fàrmacs selectius que mitiguin el creixement del càncer induït per la COX-2 sense efectes adversos. Aquest estudi utilitza tècniques avançades de simulació per explorar la base molecular dels canvis de fluorescència induïts per la dimerització i aporta llum sobre noves vies terapèutiques específiques contra el càncer.

L'estudi se centra en la descripció teòrica de l'espectre de fluorescència del lligand NANQ-IMC6 en les formes monomèriques (una unitat d'enzim) i homodimèriques (dues unitats d'igual funció) de l'enzim humà COX-2 mitjançant les tècniques computacionals de docking molecular, dinàmica molecular i simulacions QM/MM (Mecànica Quàntica/Mecànica Molecular). Les simulacions de dinàmica molecular mostren un diferent comportament del lligand a les tres possibles cavitats d'unió amb l'enzim, especialment a la cavitat B del dímer de la COX-2, que és sense cap dubte la responsable del canvi de comportament de l'espectre de fluorescència. A partir d'estructures d'aquestes dinàmiques moleculars s'han realitzat simulacions QM/MM en l'estat excitat S1 del monòmer i de l'homodímer, amb la unitat NANQ inclosa en la regió QM. Després d'aquestes simulacions s'ha pogut construir l'espectre de fluorescència teòric del compost que mostra com el dímer té un desplaçament energètic de -75 nm respecte del compost en el monòmer. Aquest valor és comparable amb els que s'observa experimentalment entre teixits cancerosos i teixits inflamatoris.

A més, s'ha pogut observar que entre les dues unitats monomèriques presents al dímer hi ha una interacció al·lostèrica que converteix el nostre sistema en un heterodímer funcional. Un dels monòmers actua sobre l'altre de tal manera que permet un canvi conformacional a l'altra cavitat, que, pel que fa al nostre estudi, impedeix que el lligand s'hi situï de la mateixa manera a les dues bandes i modifica la fotoquímica del nostre compost. Estudis recents demostren experimentalment que el comportament de cadascuna de les unitats del dímer no és igual sempre (per això el concepte heterodímer). Els nostres resultats verifiquen la possible implicació moduladora d'una de les unitats en formar-se el dímer.

En conclusió, els resultats mostren que la COX-2 sobreexpressada en teixits cancerosos existeix com a dímer, mentre que en lesions inflamatòries es presenta com a monòmer. Això obre la porta a dissenyar nous medicaments antiinflamatoris que inhibeixin selectivament l'homodímer de COX-2 per tractar el càncer amb menys efectes secundaris.

Álex Pérez-Sánchez; Àngels González-Lafont; José M. Lluch

Departament de Química

Grup de Recerca MolBioMed (Molecular Biomedicine)

Universitat Autònoma de Barcelona

Alex.Perez@uab.cat; Angels.Gonzalez@uab.cat; JoseMaria.Lluch@uab.cat

Referències

Pérez-Sánchez, Á.; Curutchet, C.; González-Lafont, À.; José M. Lluch. **First-principles simulations of the fluorescence modulation of a COX-2 specific fluorogenic probe upon protein dimerization for cancer discrimination.** *Protein Science* 2025, 43 (1), e70001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pro.70001>

[View low-bandwidth version](#)