LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Activación de la señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico a través de la vía del receptor EP4 de la prostaglandina E2 durante la tumorigénesis gástrica: revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó si la prostaglandina E2 (PGE2), un mediador lipídico de la inflamación, puede activar indirectamente el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), una proteína de membrana que transmite señales de crecimiento y supervivencia celular. En modelos murinos transgénicos de tumor gástrico, la vía de la PGE2 aumentó la expresión de ligandos de EGFR y de proteasas ADAM, enzimas que pueden liberar estos ligandos y hacerlos disponibles para activar el receptor. El bloqueo de EP4 suprimió esta inducción; la asociación entre inhibidores de EGFR y COX-2 redujo significativamente la tumorigénesis en los ratones.En el capítulo 5 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye al paso PGE2 → EP4 → activación de EGFR, insertado en la descripción de un circuito entre inflamación y señales de crecimiento. Estudios independientes confirman que la PGE2 puede activar el EGFR y las señales posteriores en células gástricas, intestinales, tumorales de colon y cardíacas. Sin embargo, los efectos de EP4 dependen del tipo celular: en algunas líneas de carcinoma gástrico humano, su estimulación redujo, en lugar de aumentar, la proliferación. La confirmación es, por tanto, principalmente mecanística.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24437027

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si la señalización de la PGE2 podría explicar la activación de EGFR *in vivo* durante el desarrollo de tumores gástricos. Los autores evaluaron la hipótesis de que el receptor EP4, uno de los cuatro receptores celulares de la PGE2, favorece la activación de EGFR al aumentar la disponibilidad de sus ligandos y de las enzimas que los liberan de la superficie celular.La pertinencia con el capítulo 5 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi es específica. El libro describe la PGE2 como una señal que, a través de EP4, puede reactivar EGFR y amplificar programas celulares de crecimiento. El estudio analizado documenta precisamente el segmento PGE2/EP4 ligandos de EGFR y proteasas ADAM activación de EGFR en el contexto de tumores gástricos murinos. Sin embargo, no evalúa la hiperinsulinemia, la producción de ácido araquidónico ni demuestra directamente toda la secuencia PI3K–AKT–mTOR en humanos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores informan haber utilizado ratones transgénicos que desarrollaban tumores gástricos tras la activación oncogénica y la inducción de la vía de la PGE2. Compararon la expresión de ligandos de EGFR, entre ellos la anfiregulina y la epirregulina, y de proteasas ADAM en los tumores gástricos. Las ADAM son enzimas que pueden cortar y liberar porciones de proteínas de membrana, incluidos algunos ligandos de EGFR.Asimismo, se emplearon un inhibidor selectivo de EP4 y tratamientos capaces de inhibir EGFR y COX-2. La COX-2 es la enzima que contribuye a la producción de PGE2. El resumen también hace referencia a experimentos en macrófagos activados y células epiteliales gástricas, para distinguir los posibles efectos directos de la señalización de EP4 de los efectos indirectos asociados a la inflamación.El número de animales y cultivos celulares, los criterios de inclusión y exclusión, las dosis, la duración de los tratamientos, los métodos analíticos detallados, los criterios de valoración predefinidos y los procedimientos estadísticos no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

En los tumores gástricos murinos, la activación de la vía de la PGE2 se asoció con un aumento significativo de la expresión de cuatro ligandos del EGFR: epirregulina, anfirregulina, HB-EGF y betacelulina. También aumentó la expresión de ADAM8, ADAM9, ADAM10 y ADAM17. En términos sencillos, el tumor presentaba más moléculas capaces de proporcionar al EGFR la señal necesaria para activarse y más enzimas potencialmente capaces de hacerlas disponibles.La inhibición del receptor EP4 suprimió la amplia inducción de los ligandos del EGFR y de las ADAM. En los macrófagos activados, la señalización de EP4 indujo anfirregulina y epirregulina. En las células epiteliales gástricas, en cambio, EP4 fue necesario para la expresión basal de epirregulina. Las ADAM no fueron inducidas directamente por la PGE2 en estas células; por lo tanto, los autores propusieron un mecanismo indirecto, probablemente mediado por la respuesta inflamatoria asociada a la PGE2.La combinación de inhibidores de EGFR y COX-2 suprimió significativamente la tumorigénesis gástrica en los ratones transgénicos. El resumen no reporta valores absolutos, porcentajes de reducción, valores de P, intervalos de confianza ni tamaños muestrales experimentales. El resultado respalda un vínculo funcional entre la vía COX-2/PGE2, EP4 y EGFR en el modelo murino, pero no cuantifica en el material disponible la magnitud precisa del efecto ni demuestra un beneficio clínico en las personas.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico principal es que una molécula producida durante la inflamación puede aumentar las señales que favorecen la activación de un receptor involucrado en el crecimiento celular. En el modelo estudiado, la PGE2 no aparece, por tanto, solo como un producto final de la inflamación: a través de EP4 contribuye a aumentar los ligandos de EGFR y las proteasas ADAM, creando condiciones favorables para la señalización de EGFR.El detalle técnico es una forma de transactivación: EP4, a pesar de ser un receptor distinto de EGFR, puede favorecer la activación de EGFR de forma indirecta. Los autores indican que esto ocurre mediante la inducción de anfiregulina, epirregulina y otros ligandos, no necesariamente a través de un único mecanismo

intracelular rápido. El segmento más directamente documentado es, por tanto, PGE2 EP4 aumento de ligandos de EGFR y ADAM activación de EGFR en el cáncer gástrico del ratón.Este dato es coherente con el pasaje del libro, pero requiere una precisión: el estudio no demuestra que EP4 aumente directamente la expresión del receptor EGFR en sí. Demuestra, sobre todo, el aumento de moléculas que pueden activarlo. Además, el eje PI3K–AKT–mTOR está solo parcialmente representado en el resumen disponible: no es posible atribuir al estudio una demostración completa de todo el circuito molecular descrito en el libro.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación del vínculo general entre la PGE2 y el EGFR proviene de experimentos en células epiteliales gástricas normales y líneas celulares de carcinoma de colon. Pai y sus colegas observaron que la PGE2 inducía rápidamente la fosforilación del EGFR, es decir, la activación bioquímica del receptor, y de la señal ERK2, implicada en la proliferación. El bloqueo del EGFR reducía la activación de ERK2, la expresión de *c-fos* y la proliferación inducidas por la PGE2. El bloqueo de metaloproteasas, TGF-alfa o c-Src interrumpía la transactivación, lo que respalda una cadena que comprende la liberación de ligandos y la activación del EGFR [1]. Este estudio confirma el paso PGE2 EGFR y la posible participación de enzimas que liberan ligandos, pero no identifica al EP4 como el receptor responsable.En líneas de carcinoma colorrectal, Buchanan y sus colegas demostraron que la PGE2 inducía en pocos minutos la fosforilación del EGFR y la activación de AKT, una proteína que transmite señales de supervivencia y movimiento celular. Los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR abolían la activación de AKT inducida por la PGE2. La migración y la invasión celular aumentadas por la PGE2 dependían, por tanto, de la transactivación del EGFR [2]. El trabajo confirma el tramo EGFR PI3K/AKT de la narrativa, pero en células tumorales de colon y sin demostrar la participación de EP4 o mTOR.Un apoyo más directo al segmento EP4 EGFR proviene de cultivos primarios de miocitos ventriculares neonatales. Mendez y LaPointe observaron que la PGE2 fosforilaba rápidamente el EGFR; un antagonista de EP4 bloqueaba esta fosforilación. El inhibidor del EGFR AG-1478 abolía la síntesis proteica inducida por la PGE2, mientras que el antagonista de EP4 la reducía solo parcialmente. También la activación de p42/44 MAPK, una vía que regula el crecimiento celular, se veía inhibida por el bloqueo de EP4 y de EGFR [3]. La secuencia causal está bien demostrada en estas células, pero el tejido cardíaco no es un tumor gástrico.En conjunto, las investigaciones independientes convergen en la posibilidad de que la PGE2 active el EGFR y las señales posteriores implicadas en el crecimiento, la migración o la síntesis proteica. La originalidad del estudio analizado consiste en haber situado esta relación en el microambiente de tumores gástricos murinos y en haber vinculado al EP4 con la inducción de múltiples ligandos de EGFR y ADAM.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Se observó un resultado pertinente, pero de dirección opuesta, en cuatro líneas celulares de carcinoma gástrico humano. Okuyama y sus colegas detectaron la expresión de EP2 y EP4 en todas las líneas examinadas y observaron que los agonistas selectivos de EP2 o EP4 inducían una reducción de la proliferación, acompañada de un aumento de AMP cíclico, un mensajero celular [4].Este estudio no evaluó la transactivación de EGFR y no refuta directamente el mecanismo observado en el modelo murino. Sin embargo, muestra que la activación de EP4 no produce necesariamente un efecto proliferativo en todos los contextos gástricos. La respuesta puede depender de la línea celular, la presencia de otros receptores, las señales intracelulares dominantes y el microambiente inflamatorio, elementos que un cultivo celular simplificado no reproduce en su totalidad.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la evidencia obtenida en el estudio original de las verificaciones independientes y del resultado discordante pertinente.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal y celular	Ratones transgénicos con tumores gástricos; macrófagos y células epiteliales gástricas	La vía PGE2/EP4 aumenta los ligandos de EGFR y ADAM; el bloqueo de EP4 suprime la inducción.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular	Células epiteliales gástricas normales y líneas de carcinoma de colon	La PGE2 aumenta rápidamente la fosforilación de EGFR y la señal ERK; los inhibidores de EGFR reducen la proliferación y las señales posteriores.	confirmación indirecta	moderada
[2]	Celular y muestras humanas	Líneas de carcinoma colorrectal y comparación entre tejidos colorrectales normales y malignos	La PGE2 activa rápidamente EGFR y AKT; el bloqueo de EGFR elimina la activación de AKT y reduce la migración y la invasión.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[3]	Celular	Miocitos ventriculares neonatales en cultivo primario	El bloqueo de EP4 impide la fosforilación de EGFR inducida por PGE2; la inhibición de EGFR bloquea la síntesis proteica.	confirmación directa	moderada
[4]	Celular	Cuatro líneas celulares de carcinoma gástrico humano	Los agonistas selectivos de EP2 y EP4 reducen la proliferación y aumentan el AMP cíclico.	evidencia discordante	baja

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa, en un modelo murino de cáncer gástrico, que la señalización de la PGE2 a través de EP4 favorece la activación de EGFR al aumentar los ligandos y las proteasas que facilitan su activación. La literatura independiente confirma que la PGE2 puede transactivar el EGFR y activar señales celulares posteriores, incluida la AKT, y que el EP4 puede participar en este vínculo.La narrativa propuesta está, por tanto, bien respaldada a nivel mecanístico. Sin embargo, persisten limitaciones importantes: los modelos son principalmente animales o celulares, los efectos pueden variar entre tejidos y líneas tumorales, y no se ha demostrado que toda la cadena PGE2–EP4–EGFR–PI3K–AKT–mTOR opere de la misma manera en los tumores gástricos humanos. Son necesarias validaciones independientes en muestras humanas y estudios orientados a la práctica clínica.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: A novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy**
Pai et al., 2002
Nature Medicine
DOI: https://doi.org/10.1038/nm0302-289

[2] **Prostaglandin E2 Regulates Cell Migration via the Intracellular Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor**
Buchanan et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M302474200

[3] **PGE2-induced hypertrophy of cardiac myocytes involves EP4 receptor-dependent activation of p42/44 MAPK and EGFR transactivation**
Mendez et al., 2005
American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00838.2004

[4] **Activation of prostaglandin E2-receptor EP2 and EP4 pathways induces growth inhibition in human gastric carcinoma cell lines**
Okuyama et al., 2002
Journal of Laboratory and Clinical Medicine
DOI: https://doi.org/10.1067/mlc.2002.125784