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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

# Eicosanoides en el cáncer: el receptor 4 de la prostaglandina E2 en la terapia oncológica y en la inmunoterapia - Revisión de las pruebas

**Dott. A. Conte**[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

**Published:** November 24, 2026
**Updated:** November 24, 2026

**DOI** 10.5281/zenodo.24495146

## 1. ABSTRACT

El estudio analizado es una revisión narrativa que examina el papel de la prostaglandina E2 (PGE2), un mediador lipídico producido durante la inflamación, y de su receptor EP4 en la progresión tumoral. Los autores reúnen resultados experimentales según los cuales la activación de EP4 puede favorecer la proliferación, migración, invasión, metástasis, células tumorales con características de células madre, resistencia a tratamientos y la reducción de la respuesta inmunitaria contra el tumor. Por este motivo, el bloqueo farmacológico de EP4 se propone como una posible estrategia a estudiar en asociación con quimioterapia o inmunoterapia.En el párrafo 5.7 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a la narrativa según la cual la vía inflamatoria COX-2/PGE2/EP4 puede converger en señales celulares de crecimiento, incluyendo PI3K/AKT y MAPK-ERK, y puede influir en el microambiente inmunitario tumoral. Estudios independientes muestran que los antagonistas de EP4 han aumentado la sensibilidad al docetaxel en modelos celulares, han atenuado la inmunosupresión mieloide en modelos animales y han alcanzado una fase de experimentación inicial en humanos. Sin embargo, existen resultados dependientes del tipo de tumor: en algunas líneas de carcinoma gástrico, la activación de EP4 redujo, en lugar de aumentar, la proliferación. En conjunto, la hipótesis terapéutica está respaldada principalmente a nivel mecanístico y preclínico; la eficacia clínica de las combinaciones requiere confirmaciones comparativas más sólidas.

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 el receptor EP4 de la PGE2 puede representar una diana útil contra el cáncer. En términos sencillos, los autores evaluaron si interrumpir una de las señales mediante las cuales la inflamación puede ayudar al tumor a crecer, propagarse y evadir el control inmunitario podría tener interés terapéutico.La hipótesis central es que una mayor actividad de la ciclooxigenasa-2, o COX-2 (enzima que transforma el ácido araquidónico en prostaglandinas), aumenta la PGE2. Esta última puede unirse a EP4, un receptor situado en la membrana de las células tumorales y de las células inmunitarias. La activación de EP4 puede involucrar a PI3K/AKT y MAPK-ERK, es decir, vías que ayudan a la célula a recibir señales de supervivencia y crecimiento.La pertinencia respecto al párrafo del libro es, por tanto, específica: el estudio se utilizó para sostener que la señalización PGE2-EP4 puede vincular la inflamación, las vías proliferativas y la reducción de las defensas antitumorales, haciendo racional investigar fármacos antagonistas de EP4 junto con quimioterapia o inmunoterapia. Al ser una revisión narrativa, sin embargo, no produce nuevos datos experimentales ni demuestra que un antagonista de EP4 mejore los resultados clínicos en los pacientes.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

La publicación es una revisión narrativa de la literatura, no un estudio clínico, animal o celular original. Los autores describieron estudios relacionados con la expresión de COX-2, PGE2 y EP4 en diferentes tumores epiteliales y estudios experimentales sobre los antagonistas de EP4.El texto completo disponible no informa sobre una estrategia de búsqueda bibliográfica sistemática, bases de datos consultadas, periodo de búsqueda, criterios de inclusión o exclusión, procedimiento de selección de artículos ni una evaluación formal del riesgo de sesgo. Por lo tanto, no están disponibles un número total de participantes o experimentos, un grupo de control único, criterios de valoración predefinidos o un metaanálisis cuantitativo.La revisión integra resultados obtenidos en líneas celulares, modelos murinos, muestras humanas y ensayos clínicos precoces disponibles en aquel momento. Este enfoque es útil para delinear una plausibilidad biológica e identificar direcciones de investigación, pero no permite estimar con precisión la eficacia clínica o la seguridad de una estrategia terapéutica basada en el bloqueo de EP4.

## 4. RESULTADOS

El resultado principal de la publicación es una síntesis: en numerosos modelos experimentales, la PGE2 que actúa a través de EP4 se asocia con el aumento de señales favorables al crecimiento y a la diseminación tumoral. Los autores informan que EP4 puede activar ERK, cAMP/PKA, PI3K/AKT y NF-kB. En términos sencillos, estos circuitos pueden ayudar a algunas células tumorales a multiplicarse, moverse por los tejidos, resistir la muerte celular y adaptarse a condiciones desfavorables.Para el pasaje del libro es particularmente relevante la descripción de la activación de PI3K/AKT y MAPK-ERK por parte del eje PGE2/EP4. La revisión informa además que los antagonistas de EP4 o la reducción de la expresión del receptor disminuyeron la migración, la invasión y la metástasis en varios modelos preclínicos de cáncer de mama, próstata, colon y pulmón. Los valores cuantitativos comparables entre todos los estudios no se presentan en el material disponible, porque la publicación no realiza un metaanálisis.Un segundo resultado relevante se refiere a la inmunidad antitumoral. La PGE2, a través de EP4, puede reducir la actividad de las células natural killer o NK (linfocitos capaces de reconocer y destruir células anómalas) y favorecer a las células mieloides supresoras, denominadas MDSC. Los autores describen que el bloqueo de EP4 contrarrestó estos efectos en modelos experimentales. La revisión refiere finalmente que algunos antagonistas de EP4 mejoraron la respuesta a quimioterápicos en células o animales y que fármacos de esta clase habían entrado en ensayos clínicos iniciales.

## 5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico de la revisión es que una señal inflamatoria no permanece necesariamente confinada a la inflamación. Cuando la PGE2 activa el receptor EP4, puede contribuir a hacer converger mensajes provenientes del entorno tumoral en vías que regulan el crecimiento, el uso de los recursos celulares, el movimiento y la supervivencia.En el perímetro del

párrafo del libro, el segmento efectivamente documentado por la publicación es: mayor actividad de COX-2 y producción de PGE2 activación de EP4 implicación de PI3K/AKT y MAPK-ERK, con posibles consecuencias proliferativas e inmunosupresoras. El complejo mTOR, regulador de la síntesis de componentes celulares y del crecimiento, es coherente con esta cadena porque se encuentra aguas abajo de AKT, pero esta revisión no proporciona una demostración única y directa de toda la secuencia PGE2/EP4/PI3K/AKT/mTOR en cada tumor.La interpretación terapéutica debe ser, por tanto, prudente. Los resultados hacen biológicamente plausible probar antagonistas de EP4, en particular con terapias quimioterapéuticas o inmunitarias. Sin embargo, no demuestran que dichos fármacos sean ya eficaces, seguros o superiores a los tratamientos estándar en una población oncológica definida.

## 6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación de la parte relativa a la quimioterapia proviene de un estudio sobre tumores uterinos de músculo liso. Los investigadores examinaron muestras tumorales y líneas celulares, tratando dos líneas tumorales con docetaxel, solo o después de antagonistas de EP4. En las células con características de resistencia a los taxanos y mayor expresión de EP4, el pretratamiento con AH23848 o RQ15986 aumentó aproximadamente al doble la sensibilidad al docetaxel. El resultado confirma que, al menos en este modelo celular, el bloqueo de EP4 puede aumentar el efecto de una quimioterapia; sin embargo, no demuestra un beneficio en los pacientes ni en todos los tumores [1].Una segunda evidencia se refiere a la componente inmunitaria de la narrativa. En modelos murinos de tumor, el antagonista selectivo E7046 redujo la diferenciación y la activación de células mieloides con actividad inmunosupresora y mostró un efecto antitumoral mayor cuando se combinó con un tratamiento que reducía las células T reguladoras. Las células T reguladoras son células inmunitarias que, en algunos contextos, frenan las respuestas contra el tumor. Esta investigación respalda la lógica de las combinaciones inmunoterápicas, pero sigue siendo una evidencia preclínica [2].Un paso hacia el ser humano fue proporcionado por un estudio de fase 1 con E7046 en 30 personas con tumores avanzados, fuertemente pretratadas. El fármaco se administró solo a dosis crecientes. No se observaron toxicidades limitantes de la dosis y no se alcanzó la dosis máxima tolerada. El mejor resultado radiológico fue la enfermedad estable en el 23% de los participantes; tres de los quince pacientes evaluados con PET tuvieron una respuesta metabólica. El estudio también detectó señales compatibles con modulación inmunitaria. Estos datos confirman la viabilidad y la actividad biológica en humanos, pero no evalúan la eficacia de las combinaciones ni demuestran una ventaja de supervivencia [3].En su conjunto, estas publicaciones independientes respaldan tres pasos distintos de la misma narrativa: EP4 puede participar en la resistencia farmacológica; su bloqueo puede modificar un microambiente inmunitario desfavorable; los antagonistas de EP4 pueden administrarse en humanos en fase experimental. Sin embargo, la cadena permanece incompleta en el plano clínico, porque faltan estudios aleatorizados definitivos que comparen combinaciones que contengan antagonistas de EP4 con los estándares terapéuticos.

## 7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La dirección del efecto de EP4 no es idéntica en todos los tumores. En cuatro líneas celulares de carcinoma gástrico humano, la activación farmacológica de EP2 y EP4 indujo una reducción de la proliferación celular, acompañada por el aumento de AMPc, una molécula que transmite señales dentro de la célula. En este modelo específico, por lo tanto, estimular EP4 produjo un efecto antiproliferativo en lugar de proproliferativo [4].Este resultado no contradice directamente la observación de que EP4 pueda favorecer la progresión, la metástasis o la inmunosupresión en otros tumores. Sin embargo, muestra que la función del receptor depende del tipo celular, de las señales intracelulares disponibles, del contexto experimental y, probablemente, del microambiente tumoral. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes respecto a la propuesta general de combinar antagonistas de EP4 con quimioterapia e inmunoterapia; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la Revisión de las pruebas de las investigaciones independientes que confirman o delimitan la narrativa del párrafo.

### Quadro comparativo

| Referencia | Tipo de estudio | Población o modelo | Resultado principal | Dirección de la evidencia | Fuerza de la evidencia |
|---|---|---|---|---|---|
| Estudio original | Revisión narrativa | Literatura sobre células, animales, muestras humanas y estudios clínicos tempranos | Sintetiza que PGE2/EP4 puede sustentar señales proliferativas, metástasis, resistencia e inmunosupresión; propone el bloqueo de EP4 en combinación | evidencia biológicamente coherente | moderada |
| [1] | Celular y observacional | Muestras uterinas y líneas SK-UT-1 y SK-UT-1B | Los antagonistas de EP4 aumentaron aproximadamente al doble la sensibilidad al docetaxel en líneas celulares resistentes | confirmación directa | moderada |
| [2] | Animal y celular | Modelos murinos tumorales y células mieloides | E7046 redujo la inmunosupresión mieloide y mostró sinergia con la reducción de las células T reguladoras | confirmación directa | moderada |
| [3] | Estudio clínico de fase 1 | 30 pacientes con tumores avanzados | E7046 mostró una tolerabilidad manejable, señales de modulación inmunitaria y enfermedad estable como mejor respuesta en el 23% | confirmación indirecta | preliminar |
| [4] | Celular | Cuatro líneas de carcinoma gástrico humano | La activación de EP2 y EP4 redujo la proliferación celular | evidencia discordante | preliminar |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONES

La publicación analizada respalda de manera coherente la idea de que el eje COX-2/PGE2/EP4 puede contribuir a la progresión tumoral a través de señales proliferativas e inmunosupresoras. Las evidencias independientes confirman que el bloqueo de EP4 puede aumentar la sensibilidad a un quimioterápico en modelos celulares y puede modificar mecanismos inmunitarios en modelos animales. La posibilidad de utilizarlo junto con quimioterapia o inmunoterapia está, por tanto, respaldada a nivel mecanístico y preclínico. Los datos clínicos disponibles son iniciales y no permiten considerar los antagonistas de EP4 como tratamientos estándar ni predecir el beneficio individual.

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] **EP4 and Class III b-Tubulin Expression in Uterine Smooth Muscle Tumors: Implications for Prognosis and Treatment**
Reader et al., 2019
*Cancers*
DOI: https://doi.org/10.3390/cancers11101590

[2] **EP4 Antagonism by E7046 diminishes Myeloid immunosuppression and synergizes with Treg-reducing IL-2-Diphtheria toxin fusion protein in restoring anti-tumor immunity**
Albu et al., 2017
*OncoImmunology*
DOI: https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1338239

[3] **First-in-human phase I study of immunomodulatory E7046, an antagonist of PGE 2**
**-receptor E-type 4 (EP4), in patients with advanced cancers**
Hong et al., 2020
*Journal for ImmunoTherapy of Cancer*
DOI: https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000222

[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