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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

El receptor 4 de la prostaglandina E (EP4) promueve la tumorigénesis de colon: revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24494665

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si el receptor EP4 de la prostaglandina E2 (PGE2, molécula lipídica producida durante la inflamación y la reparación de los tejidos) presente en las células mieloides contribuye a la formación de adenomas intestinales. En ratones ApcMin/+, predispuestos al desarrollo de pólipos intestinales, la eliminación selectiva de EP4 en las células mieloides redujo el número medio de adenomas de 83,6 a 27,3 por animal y disminuyó su tamaño. La reducción se asoció a una menor activación de ERK y mTOR, dos sistemas de señalización que favorecen el crecimiento celular y la síntesis de nuevos componentes celulares.En el apartado 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 señal inflamatoria PGE2-EP4 puede converger en PI3K-AKT-mTOR en el microambiente tumoral. Estudios independientes confirman que la PGE2 y el EP4 pueden activar PI3K/ERK, favorecer la proliferación celular y mantener células mieloides inmunosupresoras en los modelos experimentales. Sin embargo, la demostración directa de una cadena PGE2-EP4-mTOR en personas con cáncer colorrectal sigue siendo limitada; el significado clínico requiere estudios adicionales.

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 EP4, uno de los receptores a través de los cuales la PGE2 transmite señales a las células, favorece el desarrollo de tumores intestinales cuando es expresado por las células mieloides. Las células mieloides comprenden, entre otras, células similares a los macrófagos y células dendríticas: componentes del sistema inmunitario que, en el tumor, pueden asumir funciones favorables o desfavorables para el crecimiento neoplásico.La hipótesis de los autores era que eliminar el EP4 selectivamente de estas células reduciría los adenomas intestinales y atenuaría las señales moleculares que sostienen la proliferación. Este es el motivo preciso por el cual el estudio es pertinente al apartado 5.7 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi: documenta, en un modelo de tumorigénesis intestinal, el segmento PGE2-EP4 en las células mieloides menor activación observada de PI3K/AKT/mTOR y ERK cuando se elimina el EP4 menor carga de adenomas.El estudio puede demostrar un efecto causal de la deleción genética de EP4 en el modelo murino utilizado. Sin embargo, no puede establecer que la misma intervención prevenga o cure el cáncer colorrectal en humanos. Además, dado que ERK y mTOR se midieron en los tejidos de los adenomas después de la deleción de EP4, el diseño muestra una fuerte asociación biológica en el tumor del ratón, pero no identifica por sí solo todos los pasos celulares intermedios que conectan las células mieloides con las células epiteliales del adenoma.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Se llevó a cabo un estudio experimental en ratones ApcMin/+, un modelo murino genéticamente predispuesto a desarrollar adenomas intestinales. Los autores cruzaron a estos animales con ratones portadores de una deleción condicional del gen de EP4 en las células CD11b-positivas, es decir, células mieloides. El grupo de comparación incluyó ratones ApcMin/+ con EP4 no eliminado en las células mieloides.Los animales fueron sacrificados a las 20 semanas de edad. El intestino se examinó a ciegas, es decir, sin que la persona que contaba los pólipos conociera el grupo experimental, y se midieron el número y el diámetro de los adenomas. Para la comparación principal se incluyeron 15 ratones de control y 14 ratones con deleción mieloide de EP4. Dado que el transgén CD11b-Cre estaba insertado en el cromosoma Y, la deleción de EP4 en las células mieloides afectaba únicamente a los machos.Los autores utilizaron inmunohistoquímica e inmunofluorescencia, técnicas que permiten localizar proteínas en los tejidos, además de inmunotransferencia (immunoblotting) para medir proteínas extraídas de los adenomas. Evaluaron la forma fosforilada, es decir, activada, de ERK, PI3K, PDK1, AKT, mTOR y de proteínas situadas aguas abajo de mTOR. Asimismo, se midieron marcadores asociados a células mieloides con fenotipo M2, como la arginasa-1 y el receptor de la interleucina 4 alfa, y un marcador asociado al fenotipo M1, iNOS.En un segundo experimento, ratones ApcMin/+ de 16 semanas recibieron durante una semana el antagonista selectivo de EP4 L-161,982, 10 mg/kg al día por vía intraperitoneal, o solución fisiológica. El número total de animales en esta parte no se indica de forma uniforme para cada análisis; para algunos marcadores moleculares se indica n=5. Finalmente, se utilizó el modelo celular murino RAW264.7 para evaluar el efecto de la PGE2 y del antagonista de EP4 sobre la expresión de iNOS.Los datos se expresaron como medias con error estándar. Los autores informan del uso de la prueba exacta de Fisher, análisis de varianza y la prueba de Bonferroni. En el material disponible no se mencionan criterios formales de exclusión de animales, cálculo previo del tamaño de la muestra ni aleatorización de la asignación al tratamiento farmacológico.

4. RESULTADOS

El resultado principal fue una marcada reducción de la carga de adenomas intestinales cuando se eliminó EP4 en las células mieloides. Los ratones con deleción mieloide de EP4 desarrollaron en promedio 27,3 ± 4,1 adenomas por animal, en comparación con 83,6 ± 7,0 en el grupo de control; la diferencia fue estadísticamente significativa (P<0,0001). El tamaño de los adenomas también fue menor en el grupo con deleción. En el colon, sin embargo, el número promedio de adenomas fue similar: 1,44 ± 0,34 en los controles y 1,67 ± 0,37 en los ratones con deleción.En términos sencillos, eliminar EP4 de las células

mieloides coincidió con tumores intestinales menos numerosos y de menor tamaño. A nivel molecular, en los adenomas de los ratones con deleción disminuyó la fosforilación de ERK, una proteína que transmite señales de crecimiento. También disminuyó la expresión de ciclina D1, Ki67 y c-Myc, indicadores compatibles con una menor proliferación celular. Para ERK, ciclina D1, Ki67 y mTOR, los análisis histológicos reportan P<0,001 en muestras de cuatro animales por grupo.El dato más pertinente para la narrativa del libro se refiere al eje PI3K/AKT/mTOR. En los adenomas de los ratones carentes de EP4 en las células mieloides, los autores observaron una menor fosforilación de PI3K, PDK1, AKT, raptor y mTOR. También disminuyeron las proteínas situadas aguas abajo de mTOR, incluyendo p70 S6K, eIF-4B y rpS6. El inmunoblot confirmó niveles inferiores de p-AKT, p-mTOR y p-p70 S6K. Estos resultados indican que, en este tejido tumoral murino, la pérdida de EP4 en las células mieloides se asocia a una menor actividad del eje que sostiene el crecimiento y la producción de proteínas.La deleción genética también redujo los marcadores de células mieloides M2, una clasificación experimental utilizada para describir células a menudo asociadas con la reparación tisular y la inmunosupresión. Las células positivas para arginasa-1 pasaron de 57,96 ± 5,5 a 5,7 ± 1,6 por campo microscópico de gran aumento (P<0,001; seis animales por grupo). Las células positivas para IL-4Ra disminuyeron de 113,2 ± 10,7 a 22,2 ± 4,8 por campo (P<0,001; seis animales por grupo).El antagonista farmacológico de EP4 produjo resultados coherentes pero de menor duración: tras una semana, redujo la fosforilación de ERK y mTOR, disminuyó la arginasa-1 y aumentó la iNOS. En las células RAW264.7, la PGE2 redujo el ARN mensajero de iNOS; el pretratamiento con L-161,982 impidió esta reducción. Por lo tanto, los experimentos respaldan un papel de EP4 en el mantenimiento de un entorno mieloide menos orientado hacia funciones antitumorales, pero no demuestran que los marcadores M1 y M2 representen de forma completa todas las funciones de las células inmunitarias presentes en los tumores.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico del estudio es que una señal inflamatoria no tiene que actuar necesariamente solo sobre la célula tumoral para favorecer el crecimiento de un adenoma. También puede actuar sobre las células inmunitarias que rodean la lesión, modificando el microambiente tumoral, es decir, el conjunto de células y señales presentes alrededor del tumor.En el modelo estudiado, el segmento documentado es el siguiente: la señalización de PGE2 a través de EP4 en las células mieloides favorece un contexto asociado a una mayor activación de ERK y del eje PI3K/AKT/mTOR en los adenomas. Cuando se elimina EP4, disminuyen la fosforilación de estas proteínas, los marcadores de proliferación y el número de adenomas. La fosforilación es un cambio químico que a menudo actúa como un interruptor molecular; en este caso, valores inferiores de p-AKT o p-mTOR indican una menor actividad detectable de esas señales en el tejido.Esto corresponde al pasaje del párrafo 5.7 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, según el cual la PGE2-EP4 puede actuar antes de la activación de mTOR en los contextos inflamatorios. Sin embargo, la formulación más fiel a los datos es prudente: el estudio demuestra que la deleción de EP4 mieloide reduce simultáneamente los adenomas y la activación de PI3K/AKT/mTOR y ERK en ratones ApcMin/+; no demuestra que EP4 sea el único impulsor de mTOR, ni que todas las condiciones de inflamación crónica en el ser humano sigan la misma secuencia.Una limitación adicional es que el modelo ApcMin/+ desarrolla sobre todo adenomas del intestino delgado, mientras que el tumor colorrectal humano tiene ubicaciones, tiempos de evolución, alteraciones genéticas e interacciones inmunitarias más heterogéneas. Por lo tanto, los resultados son particularmente sólidos como evidencia mecanística y preclínica, no como prueba clínica de eficacia terapéutica.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación independiente del vínculo entre PGE2, EP4 y las señales proliferativas proviene de un estudio en células murinas de adenocarcinoma de colon CT26 y de experimentos en ratones portadores de tumores. La inhibición de la ciclooxigenasa redujo la proliferación celular y los efectos fueron revertidos por PGE2 o por un agonista selectivo de EP4. Los autores vincularon la recuperación de la proliferación a la activación de

PI3K y ERK. En los ratones, la inhibición de la COX-2 redujo el número y el tamaño de los tumores CT26, junto con los niveles tumorales de PGE2. Este estudio respalda el paso ascendente de la cadena: PGE2 EP4 PI3K/ERK proliferación. Es una confirmación causal experimental, pero no mide mTOR y utiliza un modelo de tumor trasplantado, diferente a los adenomas espontáneos del modelo ApcMin/+ [1].Un segundo estudio, realizado en células humanas HCA-7 de carcinoma de colon, mostró que la PGE2 aumenta la fosforilación de ERK y la proliferación celular. El antagonista de EP4 L-161,982 bloqueó completamente tanto el aumento de ERK fosforilado como el aumento de la proliferación inducidos por PGE2. A los 60 minutos, la PGE2 aumentó la fosforilación de ERK1 y ERK2 en aproximadamente 3,5 y 5 veces, respectivamente; el pretratamiento con el antagonista abolió esta respuesta. Esta evidencia confirma en células humanas la rama PGE2 EP4 ERK crecimiento, pero el sistema es un cultivo celular expuesto a concentraciones experimentales y no reproduce todo el microambiente tumoral [2].La parte inmunitaria del estudio original está respaldada por una investigación independiente en modelos murinos de tumor colorrectal. Los autores identificaron a EP4 como regulador de las células mieloides inmunosupresoras y observaron que el antagonista selectivo TP-16 reducía los marcadores asociados a las células mieloides supresoras, favorecía la activación de linfocitos T citotóxicos y aumentaba la respuesta al tratamiento anti-PD-1. En el modelo murino de tumor colorrectal asociado a inflamación crónica, el bloqueo de EP4 modificó, por tanto, el microambiente hacia una respuesta inmunitaria más activa. El estudio no demuestra directamente la activación de mTOR, pero confirma de forma independiente el papel de EP4 en las células mieloides protumorales mencionado en la publicación analizada [3].En conjunto, las evidencias independientes delinean una red coherente: la PGE2 puede activar EP4; EP4 puede estimular PI3K/ERK y la proliferación en las células tumorales; EP4 también puede sustentar a las células mieloides inmunosupresoras en el microambiente. El estudio original añade a esta red la observación, en el modelo ApcMin/+, de la reducción concomitante de AKT, mTOR y las proteínas situadas aguas abajo de mTOR cuando se elimina EP4 en las células mieloides.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes que muestren, en el mismo tipo de modelo de adenomas intestinales, un aumento de la tumorigénesis tras la pérdida de EP4 en las células mieloides. Sin embargo, existen limitaciones relevantes para la generalización de la narrativa.Un estudio comparativo en modelos inmunitarios murinos y humanos mostró que la inhibición simultánea de EP2 y EP4 era más eficaz que la inhibición selectiva de uno solo de los dos receptores para restablecer la activación inmunitaria y reducir la carga tumoral, incluido un modelo ApcMin/+. Este resultado no contradice el papel de EP4 observado en el estudio original, pero indica que la PGE2 puede utilizar vías parcialmente redundantes: en algunos contextos, bloquear únicamente EP4 podría no ser suficiente para obtener el efecto biológico máximo [4].Asimismo, las respuestas de las células epiteliales a la PGE2 dependen de la expresión relativa de los diferentes receptores EP, de la concentración del ligando y del modelo celular. Por ello, la cadena PGE2-EP4-PI3K/AKT/mTOR es biológicamente plausible y cuenta con respaldo experimental, pero no debe considerarse idéntica en todos los tumores de colon ni en todas las fases de la enfermedad.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el estudio objeto de la Revisión de las pruebas de las publicaciones independientes utilizadas para confirmar o delimitar la misma narrativa científica.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal, genético y farmacológico	Ratones ApcMin/+ con deleción de EP4 en células mieloides; células RAW264.7	La deleción mieloide de EP4 redujo adenomas, p-ERK, p-AKT, p-mTOR y marcadores M2.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y animal	Células murinas CT26 y ratones con tumores CT26 trasplantados	La PGE2 o el agonista EP4 recuperaron la proliferación tras la inhibición de COX a través de PI3K/ERK; la inhibición de COX-2 redujo los tumores.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular	Células humanas HCA-7 de carcinoma de colon	El antagonista EP4 bloqueó el aumento de ERK fosforilado y de proliferación inducidos por PGE2.	confirmación directa	baja
[3]	Celular y animal	Modelos murinos de tumor colorrectal y células mieloides CD11b-positivas	El bloqueo de EP4 redujo las características inmunosupresoras mieloides y mejoró la actividad antitumoral.	confirmación indirecta	moderada
[4]	Celular y animal	Células inmunitarias murinas y humanas; modelo murino ApcMin/+	El bloqueo combinado EP2/EP4 resultó más eficaz que los antagonistas individuales en algunos modelos.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de manera convincente, en el modelo murino ApcMin/+, que el EP4 expresado por las células mieloides contribuye a la tumorigénesis intestinal. La eliminación de este receptor redujo el número y el tamaño de los adenomas y se asoció a una menor actividad de ERK y del eje PI3K/AKT/mTOR.Las investigaciones independientes confirman que la PGE2-EP4 puede favorecer la proliferación y las señales de ERK/PI3K en las células del cáncer de colon y puede mantener funciones inmunosupresoras en el microambiente tumoral. Por lo tanto, la narrativa está bien respaldada a nivel mecanístico y preclínico. Sigue siendo necesario verificar hasta qué punto esta cadena es reproducible en los tejidos humanos y si el bloqueo de EP4 puede ofrecer beneficios clínicos seguros y eficaces.

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] **The EP4 receptor antagonist, L-161,982, blocks prostaglandin E2-induced signal transduction and cell proliferation in HCA-7 colon cancer cells**
CHERUKURI et al., 2007
Experimental Cell Research
DOI: https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.06.004

[2] **Reprogramming immunosuppressive myeloid cells facilitates immunotherapy for colorectal cancer**
Lu et al., 2021
EMBO Molecular Medicine
DOI: https://doi.org/10.15252/emmm.202012798

[3] **Dual Blockade of EP2 and EP4 Signaling is Required for Optimal Immune Activation and Antitumor Activity Against Prostaglandin-Expressing Tumors**
Francica et al., 2023
Cancer Research Communications
DOI: https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-23-0249

[4] **Colon Carcinoma Cell Growth Is Associated with Prostaglandin E2/EP4 Receptor-evoked ERK Activation**
Pozzi et al., 2004
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M313989200