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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Inducción de la ciclooxigenasa-2 por la vía activada MEKK1 SEK1/MKK4 p38 proteína quinasa activada por mitógenos - Revisión de las pruebas

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Bióloga nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

La publicación analizada estudió si una cascada específica de señales intracelulares, MEKK1 → SEK1/MKK4 → p38, puede aumentar la expresión de COX-2 (ciclooxigenasa-2, enzima que contribuye a la producción de prostaglandinas) y la síntesis de PGE2 (prostaglandina E2, mediador lipídico involucrado en muchas respuestas inflamatorias). Los autores utilizaron células genéticamente modificadas para mantener activos algunos nodos de la cascada y observaron un aumento de COX-2 y PGE2, reducido por un inhibidor de p38.En “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el estudio contribuye a la narrativa según la cual las señales de la familia MAPK pueden inducir la COX-2 y favorecer la producción de prostaglandinas. Las pruebas independientes confirman bien la participación de p38 en la regulación de COX-2 y PGE2 en modelos celulares; en algunos modelos, también ERK contribuye al mismo resultado. Sin embargo, la dependencia de ERK no es universal y el estudio original no demuestra directamente una cadena insulina → ERK → COX-2 en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24530315

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 activación artificial de una cascada de proteínas de señalización intracelular podía inducir la producción de COX-2 y, en consecuencia, aumentar la PGE2. En términos sencillos, los autores verificaron si ciertos interruptores moleculares, activados en etapas iniciales, eran capaces de hacer que la célula fuera más capaz de producir prostaglandinas.La hipótesis era que MEKK1, a través de SEK1/MKK4 y p38 MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos p38, una enzima que modifica otras proteínas mediante fosforilación), promovía la expresión de COX-2. La relevancia con el apartado 5.5 del libro deriva de este punto: la publicación documenta un segmento de la relación MAPK COX-2 PGE2. Sin embargo, el segmento efectivamente estudiado se refiere sobre todo a MEKK1 y SEK1/MKK4; no demuestra directamente que la insulina sea la señal inicial, ni demuestra que ERK sea la vía responsable del efecto observado.Por lo tanto, el estudio puede respaldar el concepto general de que la activación de vías MAPK específicas puede aumentar la COX-2 y la PGE2 en un modelo celular. No puede, por sí solo, establecer que el mismo mecanismo opere en todos los tejidos, en las personas, durante la exposición crónica a la insulina o en una enfermedad inflamatoria.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es únicamente el resumen (abstract). El estudio utilizó un modelo celular con sobreexpresión de formas modificadas de MEKK1 y SEK1/MKK4. La forma ΔMEKK1 era una variante constitutivamente activa, es decir, diseñada para enviar continuamente su señal. Los autores también compararon una forma activa de SEK1, denominada SEK1-ED, con una forma dominante negativa, SEK1-AL, diseñada para obstaculizar la señal de SEK1.Se midieron la expresión de COX-2, la producción de PGE2 y la fosforilación de p38 y JNK/SAPK (c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase, otra familia de quinasas activadas por estrés). También se utilizó SC68376, descrito en el resumen como un inhibidor farmacológico de p38 MAPK. Se evaluaron las actividades de SEK1/MKK4, MKK3 y MKK6, proteínas que pueden encontrarse aguas arriba de diversas vías MAPK.La cantidad de experimentos, el número de réplicas biológicas, los criterios de exclusión, el método analítico detallado, las características completas de las células, las concentraciones de los reactivos, la duración de las exposiciones y los análisis estadísticos no se incluyen en el material disponible. Asimismo, los valores cuantitativos completos, incluidos los valores P y los intervalos de variabilidad, no figuran en el material disponible.

4. RESULTADOS

El resultado principal fue un aumento concordante de COX-2 y PGE2 cuando se activaba artificialmente la cascada estudiada. La sobreexpresión de ΔMEKK1 aumentó la expresión de COX-2 y la producción de PGE2. Este aumento se reportó como completamente bloqueado por SC68376, el inhibidor farmacológico de p38 MAPK. En lenguaje sencillo, cuando se obstaculizaba la señal p38, en el modelo experimental desaparecían tanto el aumento de la enzima COX-2 como el aumento de la prostaglandina PGE2.La activación de ΔMEKK1 aumentó la actividad de SEK1/MKK4, pero no la de MKK3 o MKK6. Además, activó p38 MAPK y JNK/SAPK. La forma constitutivamente activa de SEK1, SEK1-ED, aumentó la fosforilación de p38 y JNK/SAPK, además de COX-2 y PGE2. Por el contrario, la forma dominante negativa SEK1-AL redujo la fosforilación de p38 y JNK/SAPK y disminuyó la expresión de COX-2.El dato más pertinente para el libro es, por tanto, la dirección del efecto: la activación de la secuencia MEKK1 SEK1/MKK4 p38 se acompañó de un aumento de COX-2 y PGE2; la inhibición farmacológica de p38 abolió en el modelo celular el aumento inducido por ΔMEKK1. El resumen no reporta valores absolutos, porcentajes, tamaños de muestra, valores P o intervalos de confianza; por lo tanto, no es posible cuantificar con precisión la magnitud de los efectos.

5. INTERPRETACIÓN

Biológicamente, la COX-2 permite a la célula convertir el ácido araquidónico en prostanoides, una familia de mediadores lipídicos que incluye la PGE2. El estudio sugiere que una parte de las vías MAPK no solo regula la liberación de un sustrato lipídico, sino que también puede aumentar la cantidad de la enzima necesaria para transformarlo en PGE2.La ruta específicamente

documentada por la publicación es MEKK1 SEK1/MKK4 p38 MAPK aumento de COX-2 y PGE2. La conclusión más sólida se refiere, por tanto, a un mecanismo celular experimental. El uso de formas constitutivamente activas y dominantes negativas hace que el diseño sea útil para evaluar la dirección causal dentro del modelo: aumentar la señal se asoció con un aumento de COX-2 y PGE2, mientras que obstaculizar SEK1 o p38 redujo esta respuesta.Sin embargo, el párrafo de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi habla de MAPK-ERK y de señalización insulínica. Esta formulación requiere una precisión importante: en el estudio analizado, el inhibidor que anulaba el efecto estaba dirigido contra p38, no contra ERK. JNK/SAPK y p38 se activaban, mientras que ERK no se identifica en el resumen como el nodo necesario para el aumento de COX-2 y PGE2. El trabajo es, por tanto, coherente con la idea general MAPK COX-2 PGE2, pero respalda directamente sobre todo la rama p38 de la familia MAPK.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación independiente del segmento p38 COX-2 PGE2 proviene de células HeLa estimuladas con interleucina-1. Ridley y sus colegas observaron que el inhibidor de p38 SB203580, a concentraciones de 0,1–1 micromolar, reducía la liberación de PGE2 inducida por interleucina-1 sin reducir la liberación de ácido araquidónico. La reducción de PGE2 estaba asociada a una menor inducción de proteína y ARN mensajero de COX-2. Los autores indicaron además que p38 contribuía a estabilizar el ARN mensajero de COX-2, es decir, a prolongar la disponibilidad de la instrucción celular necesaria para producir la enzima [1]. Este estudio confirma de manera mecanística e independiente que p38 puede favorecer a COX-2 y PGE2, pero se refiere a una línea celular humana y a un estímulo inflamatorio, no a la insulina.Un segundo estudio evaluó células cartilaginosas humanas inmortalizadas expuestas a interleucina-1b. En este modelo, la señal inflamatoria activó rápidamente ERK1/2, p38 y JNK, seguido de un aumento de COX-2 y PGE2. La inhibición de p38 con SB203580 redujo la expresión de la proteína y del ARN mensajero de COX-2 y disminuyó la producción de PGE2; a 1 micromolar, la expresión de COX-2 resultó reducida en un 40%. También la inhibición de ERK1/2 con PD98059 redujo COX-2 y PGE2 de manera dependiente de la concentración [2]. Este resultado es particularmente pertinente para la formulación del libro porque muestra, en un modelo de células humanas, que múltiples ramas MAPK pueden contribuir a la misma respuesta inflamatoria. La limitación es que el modelo se refiere a cartílago e interleucina-1b, no a la señalización insulínica.En conjunto, estos estudios independientes hacen biológicamente coherente la idea de que la activación de determinadas MAPK puede aumentar COX-2 y la producción de PGE2. Sin embargo, la cadena no debe simplificarse como si una sola rama fuera idéntica e indispensable en cada célula: p38, ERK y JNK pueden tener roles diferentes según el estímulo, la duración de la señal y el tipo celular.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Una evidencia directamente pertinente muestra que el papel de ERK no es universal. En células humanas similares a las células dendríticas foliculares, Cho y Choe estudiaron la inducción de COX-2 por parte de PGE2. La estimulación con PGE2 aumentó rápidamente la fosforilación de p38, pero no la de ERK. Además, el silenciamiento de p38 redujo marcadamente la inducción de COX-2, mientras que el silenciamiento de ERK no redujo de forma significativa la inducción de COX-2 provocada por PGE2 o interleucina-1b. Los mismos resultados se reprodujeron con inhibidores farmacológicos [3].Este estudio no contradice la participación general de las MAPK en la regulación de COX-2. Indica, en cambio, que la rama necesaria puede cambiar según el contexto biológico: en las células estudiadas, p38 era decisivo mientras que ERK no lo era. En consecuencia, la afirmación de que la inhibición de MAPK-ERK eliminaría por completo COX-2 y PGE2 no puede generalizarse a todos los tejidos o estímulos. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes respecto a la participación de p38 en la regulación de COX-2; 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 investigaciones independientes y muestra el nivel al cual cada evidencia respalda 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	Celular experimental	Modelo celular con formas activas o dominantes negativas de MEKK1 y SEK1/MKK4	La activación de MEKK1 o SEK1 aumentó la COX-2 y la PGE2; la inhibición de p38 bloqueó el aumento inducido por ΔMEKK1.	evidencia biológicamente coherente	preliminar
[1]	Celular experimental	Células HeLa humanas estimuladas con interleucina-1	La inhibición de p38 redujo la COX-2, la estabilidad de su ARN mensajero y la liberación de PGE2.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular experimental	Condrocitos humanos inmortalizados T/C28a2 estimulados con interleucina-1b	La inhibición de p38 y ERK1/2 redujo la COX-2 y la PGE2; p38 también redujo el ARN mensajero de COX-2.	confirmación directa	moderada
[3]	Celular experimental	Células humanas similares a células dendríticas foliculares	p38, pero no ERK, fue necesario para la inducción de COX-2 por PGE2 e interleucina-1b.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado respalda claramente un mecanismo celular en el que la activación de la cascada MEKK1 SEK1/MKK4 p38 aumenta la COX-2 y la PGE2. Evidencias independientes confirman que la p38 puede favorecer la producción de COX-2 y PGE2 e indican que la ERK puede contribuir en algunos modelos humanos. Por lo tanto, la narrativa general de que las vías MAPK regulan la capacidad celular de producir prostaglandinas está bien respaldada a nivel mecanístico.Sigue siendo necesario distinguir este resultado de la formulación más amplia referida a la insulina y a la ERK. El estudio original no demuestra directamente un efecto de la insulina, no estudia a personas y no establece que la ERK sea siempre indispensable. La cadena propuesta requiere, por tanto, validación en modelos fisiológicos y clínicos apropiados.

Aggiornato al 25/11/2026. 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] **A p38 MAP kinase inhibitor regulates stability of interleukin 1 induced cyclooxygenase 2 mRNA**
Ridley et al., 1998
FEBS Letters
DOI: https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)01342-8

[2] **Inhibitors of Mitogen Activated Protein KinasesDownregulate COX 2 Expression in Human Chondrocytes**
Nieminen et al., 2005
Mediators of Inflammation
DOI: https://doi.org/10.1155/MI.2005.249

[3] **Prostaglandin E2 stimulates COX-2 expression via mitogen-activated protein kinase p38 but not ERK in human follicular dendritic cell-like cells**
Cho et al., 2020
BMC Immunology
DOI: https://doi.org/10.1186/s12865-020-00347-y