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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La hipertrofia de los miocitos cardíacos inducida por PGE2 implica la activación de p42/44 MAPK dependiente del receptor EP4 y la transactivación de EGFR - Revisión de las pruebas

D.ssa D. Iodice[1]

1 Bióloga, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24495669

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó si la prostaglandina E2 (PGE2), un mediador lipídico producido durante la inflamación, induce el crecimiento de los miocitos cardíacos a través del receptor EP4 y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En cultivos primarios de miocitos ventriculares neonatales de rata, la PGE2 aumentó la síntesis proteica, el área celular y la actividad de un marcador de hipertrofia. El bloqueo de EP4 redujo solo parcialmente la síntesis proteica, mientras que la inhibición de EGFR la abolió en el modelo experimental disponible.La publicación contribuye al apartado de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi dedicado a la secuencia PGE2 → EP4 → EGFR. Evidencias independientes confirman que la PGE2 puede favorecer características hipertróficas en los cardiomiocitos y que la señal de EP4 puede aumentar la activación de la red EGFR en tumores gástricos murinos. Sin embargo, el papel de EP4 en el corazón no es unívocamente pro-crecimiento: en modelos de isquemia-reperfusión, su señal resultó ser protectora. La confirmación es, por tanto, principalmente mecanística y dependiente del contexto biológico.

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 PGE2 podía inducir el crecimiento de los miocitos cardíacos a través del receptor EP4, un receptor de membrana que recibe la señal de la prostaglandina, y a través del EGFR, una proteína de superficie capaz de iniciar programas de crecimiento celular. Los autores plantearon inicialmente la hipótesis de una vía EP4 AMP cíclico proteína quinasa A (PKA), es decir, el camino más conocido relacionado con el EP4. Sin embargo, los resultados indicaron una vía diferente: la PGE2 activó el EP4, favoreció la fosforilación del EGFR y de la vía p42/44 MAPK (proteínas que transmiten señales de crecimiento) y aumentó la síntesis proteica.La pertinencia con el apartado 5.6 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi es precisa: la publicación documenta, en miocitos cardíacos en cultivo, el segmento PGE2 EP4 transactivación de EGFR MAPK aumento de indicadores de hipertrofia. La transactivación significa que un receptor, en este caso el EP4, activa indirectamente a un segundo receptor, el EGFR, sin que este último deba necesariamente unirse a su ligando habitual.Este experimento puede demostrar una secuencia farmacológicamente coherente en células neonatales de rata. No puede demostrar que el mismo proceso ocurra con idéntica intensidad en el corazón humano, ni que la PGE2 producida durante la hiperinsulinemia cause por sí sola inflamación crónica, tumores, metástasis o la activación de la vía PI3K-AKT-mTOR en personas vivas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio es experimental y se llevó a cabo *in vitro* en cultivos primarios de miocitos ventriculares neonatales de rata. El número de animales, la cantidad de cultivos independientes y los criterios de inclusión o exclusión no se mencionan en el material disponible, que consiste únicamente en el resumen (abstract).El crecimiento celular se evaluó principalmente midiendo la incorporación de leucina marcada con tritio en la fracción proteica total: un aumento de esta señal indica una mayor síntesis de proteínas. Los autores también midieron el área superficial de las células y la actividad del promotor del factor natriurético auricular, un gen utilizado frecuentemente como indicador de respuesta hipertrófica en los miocitos.Para reconstruir la vía de señalización se utilizaron un antagonista de EP4, un inhibidor de la PKA, el inhibidor selectivo de EGFR AG-1478 y el inhibidor de la vía p42/44 MAPK PD-98053, a una concentración de 25 micromoles por litro. La fosforilación de EGFR y de p42/44 MAPK se evaluó mediante análisis de proteínas celulares; para el EGFR se describe la inmunoprecipitación, una técnica que aísla una proteína específica para verificar sus modificaciones. La duración de las exposiciones, las concentraciones de PGE2, los detalles estadísticos, los valores P y el número de réplicas no se detallan en el material disponible.

4. RESULTADOS

La PGE2 aumentó tres indicadores compatibles con un crecimiento hipertrófico de los miocitos: la incorporación de leucina en las proteínas, el área superficial celular y la actividad del promotor del factor natriurético auricular. En términos sencillos, las células tratadas produjeron más proteínas y mostraron características asociadas a un aumento de su tamaño. Los valores absolutos, las variaciones porcentuales y los valores P no se mencionan en el material disponible.El antagonista de EP4 redujo parcialmente el aumento de la síntesis proteica inducido por la PGE2 y previno el aumento del área celular y de la actividad del promotor del factor natriurético auricular. Esta distinción es esencial: en el resumen disponible no se indica que el bloqueo de EP4 haya abolido completamente la síntesis proteica. El inhibidor de la PKA no modificó el aumento de la síntesis proteica, lo que hace poco probable que la vía clásica del AMP cíclico-PKA fuera el principal mediador del efecto observado.La PGE2 indujo rápidamente la fosforilación del EGFR, es decir, una modificación molecular compatible con la activación del receptor. El antagonista de EP4 bloqueó esta fosforilación. Por el contrario, el inhibidor del EGFR AG-1478 abolió completamente el aumento de la síntesis proteica inducido por la PGE2. La fosforilación de p42/44 MAPK también aumentó rápidamente tras la administración de PGE2 y fue inhibida tanto por el bloqueo de EP4 como por la inhibición del EGFR. Finalmente, el PD-98053 bloqueó el aumento de la síntesis proteica. En conjunto, los datos respaldan la

vía PGE2 EP4 EGFR p42/44 MAPK síntesis proteica en el modelo celular estudiado.

5. INTERPRETACIÓN

El resultado biológicamente más relevante es que la PGE2 no se comportó únicamente como una señal inflamatoria pasiva. En las células cardíacas cultivadas, activó una red capaz de aumentar la producción de proteínas, un rasgo característico de la respuesta hipertrófica. El detalle experimental indica que el EP4 contribuye a la señal y que el EGFR y la p42/44 MAPK son nodos necesarios para el aumento de la síntesis proteica observado.El segmento específicamente documentado para el párrafo del libro es la transactivación del EGFR dependiente de EP4. Sin embargo, la formulación según la cual tanto el antagonismo de EP4 como la inhibición del EGFR abolirían completamente la síntesis proteica debe precisarse: el material disponible refiere un bloqueo parcial de la síntesis proteica con el antagonista de EP4 y un bloqueo completo con AG-1478, el inhibidor del EGFR. Esto deja abierta la posibilidad de que la PGE2 utilice también receptores o mecanismos adicionales además del EP4.La investigación no midió AKT, PI3K o mTOR. Por lo tanto, no documenta directamente la conexión con el eje insulina-PI3K-AKT-mTOR descrito en el párrafo, ni establece que la hiperinsulinemia aumente la PGE2 en este modelo. Su contribución es más circunscrita y sólida: demuestra una vía celular PGE2-EP4-EGFR-MAPK asociada a un aumento de indicadores de crecimiento en miocitos neonatales de rata.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación independiente en el tejido cardíaco proviene de un estudio sobre cardiomiocitos neonatales de rata. La PGE2 aumentó de forma dependiente de la dosis la síntesis proteica, el tamaño celular y la expresión de marcadores de hipertrofia. También aumentó la fosforilación de p42/44 MAPK y p38 MAPK; la inhibición de la quinasa MEK1/2, situada aguas arriba de p42/44 MAPK, redujo la síntesis proteica inducida por la PGE2. El antagonista selectivo de EP4 inhibió significativamente la reducción de la expresión de alfa-actina esquelética inducida por la PGE2. Este estudio confirma de forma independiente la vía PGE2 MAPK características hipertróficas y respalda una contribución de EP4, pero no verifica directamente la transactivación de EGFR [1].Una segunda línea de investigación, en un contexto biológico diferente, refuerza el vínculo entre EP4 y EGFR. En ratones transgénicos con tumores gástricos, la activación de la vía de la PGE2 se asoció con un aumento de ligandos de EGFR y de proteasas ADAM, enzimas que pueden liberar y hacer disponibles estos ligandos. La inhibición de EP4 suprimió el aumento de dichas moléculas. Por tanto, los autores identificaron un mecanismo a través del cual la señal PGE2-EP4 puede potenciar la actividad de EGFR in vivo, aunque mediante una regulación más lenta de la expresión génica y del entorno tumoral, no a través de la rápida fosforilación observada en los miocitos [2].Las dos publicaciones construyen una confirmación convergente pero no completa de la cadena descrita en el libro. La primera replica el componente de crecimiento y MAPK en los cardiomiocitos; la segunda muestra que EP4 puede sustentar la red EGFR en un modelo animal de tumor gástrico. Ninguna de las dos demuestra que esta secuencia provoque en el ser humano la totalidad de los programas inflamatorios, proliferativos o metabólicos discutidos en el párrafo.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un resultado experimental pertinente muestra que la activación de EP4 no es necesariamente perjudicial en el corazón. En ratones sometidos a isquemia seguida de reperfusión, es decir, a una interrupción temporal y posterior restablecimiento del flujo sanguíneo coronario, los ratones carentes de EP4 desarrollaron infartos más extensos en comparación con los controles. Además, un agonista de EP4 redujo significativamente el tamaño del infarto en ratones normales. Por lo tanto, la señalización de EP4 tuvo un efecto cardioprotector en ese modelo [3].Esta evidencia no desmiente el hecho de que la PGE2 pueda aumentar la síntesis proteica en miocitos en cultivo. Sin embargo, muestra que el significado fisiopatológico de EP4 varía según el tipo celular, la duración del estímulo, la presencia de isquemia, los receptores concurrentes y el contexto tisular. Por consiguiente, no está justificado transformar el mecanismo celular PGE2 EP4 EGFR en una regla general según la cual EP4 favorezca siempre el remodelado patológico o la inflamación.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes utilizadas para evaluar la vía PGE2 → EP4 → EGFR y sus consecuencias celulares.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular experimental	Miocitos ventriculares neonatales de rata en cultivo	La PGE2 aumentó la síntesis proteica; el EP4 contribuyó a la fosforilación de EGFR y MAPK; la inhibición de EGFR abolió la síntesis proteica inducida.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular experimental	Cardiomiocitos neonatales de rata en cultivo	La PGE2 aumentó la síntesis proteica, el tamaño celular y la fosforilación de MAPK; la inhibición de MEK1/2 redujo la síntesis proteica inducida.	confirmación indirecta	moderada
[2]	Animal y celular	Ratones transgénicos con tumores gástricos, macrófagos y epitelio gástrico	La inhibición de EP4 redujo el aumento de ligandos de EGFR y proteasas ADAM asociado a la vía de la PGE2.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[3]	Animal	Ratones deficientes en EP4 y ratones normales con isquemia-reperfusión cardíaca	La pérdida de EP4 aumentó el tamaño del infarto; un agonista de EP4 lo redujo en ratones normales.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de manera convincente, en su modelo celular, que la PGE2 puede activar el EP4, transactivar el EGFR, activar la MAPK p42/44 y aumentar la síntesis proteica en miocitos ventriculares neonatales de rata. Por lo tanto, la narrativa del párrafo del libro está bien respaldada a nivel mecanístico para este segmento específico.Sin embargo, es necesaria una precisión sustancial: el antagonista de EP4 redujo parcialmente, no completamente, la síntesis proteica inducida por la PGE2; el bloqueo completo se observó con el inhibidor de EGFR. Los estudios independientes confirman componentes de la cadena, pero no demuestran en humanos la secuencia completa de inflamación-metabolismo-crecimiento celular. El papel del EP4 parece depender del contexto y requiere una mayor validación 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 Induces Hypertrophic Changes and Suppresses a-Skeletal Actin Gene Expression in Rat Cardiomyocytes**
Miyatake et al., 2007
Journal of Cardiovascular Pharmacology
DOI: https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318145ae2e

[2] **Activation of epidermal growth factor receptor signaling by the prostaglandin E2 receptor EP4 pathway during gastric tumorigenesis**
Oshima et al., 2011
Cancer Science
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01847.x

[3] **Prostaglandin E 2 Protects the Heart From Ischemia-Reperfusion Injury via Its Receptor Subtype EP 4**
Xiao et al., 2004
Circulation
DOI: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000128046.54681.97