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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La inducción de la síntesis de COX-2-PGE2 mediante la activación de la vía MAPK/ERK contribuye a la muerte neuronal provocada por microglía carente de TDP-43 - Revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la pérdida experimental de TDP-43, una proteína que regula diversos ARN celulares, puede hacer que la microglía sea tóxica para las neuronas. En cultivos celulares de roedores, la reducción de TDP-43 en la microglía aumentó la activación de la vía MAPK/ERK, la expresión de COX-2 y la liberación de PGE2. El medio de cultivo producido por esta microglía redujo la viabilidad de las neuronas corticales y las motoneuronas; el celecoxib atenuó este efecto en el modelo experimental.En el párrafo 5.5.1 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a respaldar el concepto de que el eje COX-2–PGE2 puede actuar como efector de la transición hacia un contexto proinflamatorio. Estudios independientes confirman que la microglía activada puede aumentar la COX-2 y la PGE2 y transmitir señales a las neuronas; los datos en humanos sobre la ELA también muestran niveles más altos de COX-2 y PGE2. Sin embargo, un ensayo clínico no demostró beneficios del celecoxib en la ELA. Por lo tanto, la confirmación es principalmente mecanicista, no terapéutica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24494177

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 reducción de TDP-43 en las células inmunitarias residentes del sistema nervioso, la microglía, podría desencadenar una señal inflamatoria capaz de dañar las neuronas. Los autores evaluaron la hipótesis de que la pérdida de TDP-43 activara la cascada MAPK/ERK (una secuencia de señales intracelulares que puede modificar la actividad de los genes), induciendo la enzima COX-2 y aumentando la producción de PGE2, una prostaglandina derivada del ácido araquidónico.La pertinencia con el apartado 5.5.1 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi es específica: el trabajo documenta que, en la microglía con TDP-43 reducida, el aumento de COX-2 se acompaña de un aumento funcional de la PGE2. Además, vincula dicho eje a una respuesta neurotóxica in vitro. Sin embargo, no evalúa la insulina, la fosfolipasa cPLA2a, la disponibilidad de ácido araquidónico o la inflamación sistémica descritas más ampliamente en el capítulo del libro.El estudio puede demostrar una cadena causal dentro de los cultivos celulares utilizados, porque reduce experimentalmente TDP-43 y bloquea selectivamente algunos pasos farmacológicos. No obstante, no puede establecer que la misma secuencia ocurra con idéntica intensidad en personas con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ni demostrar que un inhibidor de la COX-2 sea eficaz como tratamiento clínico.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Se trata de un estudio experimental in vitro, es decir, realizado en células cultivadas fuera del organismo. Los autores utilizaron microglía primaria obtenida de la corteza de ratas recién nacidas, astrocitos primarios derivados de la corteza de ratones recién nacidos, neuronas corticales y motoneuronas obtenidas de embriones de ratón, además de las líneas celulares BV2 de microglía y NSC-34 con características de motoneuronas.La TDP-43 se redujo mediante pequeños ARN interferentes, conocidos como siRNA (secuencias cortas que disminuyen la expresión de un gen diana). Las cantidades de COX-2 y de las proteínas de la vía de señalización se evaluaron mediante inmunotransferencia (immunoblot), una técnica que mide proteínas específicas. El ARN mensajero de COX-2 se midió mediante PCR cuantitativa. La PGE2 liberada en el medio de cultivo se midió mediante ELISA, un ensayo inmunológico cuantitativo.Para verificar el papel de las señales intracelulares, las células fueron tratadas con U0126, un inhibidor de MEK1 que reduce la activación de ERK, con inhibidores de JNK, p38 y GSK3b, y con celecoxib, un inhibidor selectivo de COX-2. En la prueba con medio condicionado, el líquido obtenido de la microglía tratada se transfirió a las neuronas: este procedimiento permite estudiar si las sustancias liberadas por la microglía influyen en la supervivencia neuronal. La viabilidad celular se evaluó contando las células positivas al yoduro de propidio, un colorante que penetra en las células con la membrana comprometida.El U0126 se empleó a 20 micromolar, el celecoxib a 50 micromolar y el lipopolisacárido, un estímulo inflamatorio bacteriano, a 0,1 microgramos por mililitro. Los autores reportan análisis con ANOVA de una vía en diversos experimentos. La muestra biológica total para cada condición individual, los criterios de exclusión y un plan estadístico predefinido no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

El resultado principal es que la reducción de TDP-43 aumentó la COX-2 en la microglía, pero no en los astrocitos. Esto significa que la respuesta no se observó indistintamente en todas las células gliales examinadas. Según la discusión de los autores, en la microglía la COX-2 aumentó aproximadamente tres veces; el valor numérico detallado y el valor P correspondiente no se mencionan en el texto disponible.La pérdida de TDP-43 aumentó la forma fosforilada de MEK y ERK. La fosforilación es una modificación química que a menudo indica la activación de una proteína. Por el contrario, no aumentaron las formas fosforiladas de JNK y p38, ni las cantidades totales de MEK, ERK y JNK. Cuando se inhibió MEK/ERK con U0126, ya no se observó el aumento de ARN y proteína COX-2. Los inhibidores de JNK, p38 y GSK3b, en cambio, no bloquearon el aumento de COX-2 en el modelo.La misma secuencia se vinculó con la PGE2. La microglía privada de TDP-43 liberó más PGE2 con el tiempo, mientras que los astrocitos no mostraron dicho aumento. Los autores describen un incremento aproximado de diez

veces en la microglía. Tanto U0126 como celecoxib bloquearon el aumento de PGE2, de manera coherente con una cadena MEK/ERK COX-2 PGE2.El medio condicionado por la microglía con TDP-43 reducida aumentó la muerte de neuronas corticales y motoneuronas, pero no de fibroblastos embrionarios murinos. El medio proveniente de los astrocitos con TDP-43 reducida no redujo la viabilidad neuronal. Tratar la microglía con celecoxib antes de la recolección del medio restableció la viabilidad neuronal en la prueba. El celecoxib por sí solo no modificó la viabilidad de las neuronas. Estos datos muestran una protección en el sistema de cultivo, pero no identifican con certeza a la PGE2 como el único factor tóxico presente en el medio condicionado.

5. INTERPRETACIÓN

En términos sencillos, el estudio describe una posible forma en la que la microglía alterada puede transformar un cambio molecular interno en una señal inflamatoria liberada al exterior. La reducción de TDP-43 activó MEK/ERK; esta vía aumentó la COX-2; la COX-2 contribuyó a una mayor producción de PGE2. En el modelo experimental, el resultado final fue un entorno producido por la microglía menos compatible con la supervivencia de las neuronas.El segmento directamente documentado y pertinente para el libro es, por tanto: activación de una vía MAPK/ERK en la microglía aumento de COX-2 aumento de la síntesis y liberación de PGE2. La publicación añade que, en este contexto celular, el medio liberado por la microglía se asocia con una mayor muerte neuronal y que la inhibición de la COX-2 atenúa el fenómeno.Esta interpretación no demuestra que todo aumento de COX-2 o PGE2 sea necesariamente perjudicial. Las prostaglandinas pueden tener efectos diferentes según el tejido, el receptor involucrado, la duración del estímulo y el contexto biológico. Además, la TDP-43 se redujo artificialmente en células de roedor: esto solo reproduce una parte de la biología observada en las proteinopatías por TDP-43 humanas.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación experimental particularmente cercana a la cadena propuesta proviene de un modelo de lesión de la médula espinal en ratas. Zhao y sus colegas localizaron ERK1/2 activada en la microglía, observaron que la inhibición de MEK/ERK reducía la COX-2 en la microglía y midieron una reducción de la PGE2 tras el bloqueo de la microglía o de la vía ERK. El bloqueo del receptor neuronal EP2, uno de los receptores de la PGE2, redujo la hiperactividad de las neuronas del asta dorsal y mejoró parcialmente los umbrales nociceptivos. No es un modelo de ELA ni de muerte neuronal, pero confirma in vivo la coherencia biológica del segmento microglía ERK COX-2/PGE2 señalización a las neuronas [1].Un segundo estudio añadió una evidencia en humanos con ELA esporádica. En muestras post-mortem de médula espinal de siete personas con ELA, la COX-2 estaba significativamente más expresada en comparación con siete controles neurológicamente sanos y también estaba presente en las células gliales. En el líquido cefalorraquídeo, nueve personas con ELA tenían una concentración media de PGE2 de 45,8 ± 35,1 pg/mL, superior a los 15,8 ± 3,7 pg/mL de los nueve controles sin enfermedad de la motoneurona. El dato confirma una asociación con la enfermedad humana, pero no define qué célula produce la PGE2 ni prueba que esta cause la degeneración de las motoneuronas [2].En un modelo celular independiente, el medio proveniente de macrófagos murinos activados con lipopolisacárido e interferón-gamma indujo la muerte de células NSC-34, una línea con características de motoneuronas. El celecoxib atenuó tanto la reducción de la viabilidad neuronal como el aumento de la liberación de PGE2, junto con la de otros mediadores inflamatorios. Esta investigación respalda la idea de que las células inmunitarias activadas pueden producir un entorno perjudicial para las células motoras y que la COX-2 participa en la respuesta; sin embargo, estudia macrófagos periféricos, no microglía, y no aísla la PGE2 como causa única de la toxicidad [3].En conjunto, estos estudios refuerzan la narrativa restringida del párrafo: el eje COX-2–PGE2 es un efector biológicamente plausible de la respuesta proinflamatoria y puede participar en la comunicación entre células inmunitarias y neuronas. La demostración más directa del papel causal en un modelo TDP-43 sigue siendo, no obstante, la del estudio original.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La evidencia más relevante para delimitar la interpretación terapéutica proviene de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 300 personas con ELA. Los participantes recibieron celecoxib 800 mg al día o placebo durante 12 meses. El celecoxib no ralentizó el declive de la fuerza muscular, de la capacidad vital, de la escala funcional ALSFRS-R o de la estimación de las unidades motoras, y no modificó la supervivencia. En el subgrupo evaluado, la PGE2 en el líquido cefalorraquídeo no estaba elevada al inicio y no disminuyó con el tratamiento [4].Este resultado no desmiente que la COX-2 y la PGE2 puedan aumentar en modelos celulares específicos o en subgrupos de personas con ELA. Sin embargo, muestra que inhibir la COX-2 con esa dosis de celecoxib no produjo un beneficio clínico demostrable en la población estudiada. Las razones pueden incluir la heterogeneidad biológica de la ELA, el momento del tratamiento, la penetración en el sistema nervioso, la ausencia de un aumento basal de PGE2 en la muestra analizada o el hecho de que la vía COX-2–PGE2 no sea el determinante dominante de la progresión clínica.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el estudio original de las publicaciones independientes y separa las evidencias experimentales de las observacionales y clínicas.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular experimental	Microglía, astrocitos y neuronas primarias de roedor; líneas BV2 y NSC-34	Reducir TDP-43 en la microglía aumentó MEK/ERK, COX-2 y PGE2; el medio condicionado aumentó la muerte neuronal.	confirmación directa	moderada
[1]	Animal experimental	Ratas con traumatismo contuso de la médula espinal	La activación microglial y ERK sostuvieron COX-2 y PGE2; el bloqueo de la vía redujo la señalización neuronal dolorosa.	confirmación indirecta	moderada
[2]	Observacional humano	Médula post-mortem y líquido cefalorraquídeo de personas con ELA y controles	COX-2 y PGE2 fueron mayores en las muestras asociadas a ELA en comparación con los controles.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[3] confirmación; [4] discordante	Celular experimental; ECA	Macrófagos murinos y células tipo motoneurona; 300 personas con ELA	Celecoxib atenuó la toxicidad y PGE2 in vitro, pero no mejoró los resultados clínicos en la ELA.	confirmación indirecta; evidencia discordante	baja; alta

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa, en su modelo celular, que la pérdida de TDP-43 en la microglía puede activar MAPK/ERK, aumentar COX-2 y PGE2, y hacer que el medio producido por la microglía sea perjudicial para las neuronas. Este es el paso preciso que justifica su uso en el párrafo del libro dedicado a la función proinflamatoria del eje COX-2–PGE2.Las evidencias independientes confirman que el eje puede activarse en las células inmunitarias del sistema nervioso y puede influir en las señales neuronales; en la ELA humana, la COX-2 y la PGE2 aparecen aumentadas en pequeñas muestras biológicas. Por tanto, el vínculo está respaldado a nivel mecanístico y es biológicamente coherente. Sin embargo, queda por validar cuánto contribuye este mecanismo a la enfermedad en las personas y en qué subgrupos. El fracaso del celecoxib en el ensayo clínico indica que un mecanismo plausible no coincide automáticamente con un tratamiento eficaz.

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] **Extracellular Signal-Regulated Kinase-Regulated Microglia–Neuron Signaling by Prostaglandin E2Contributes to Pain after Spinal Cord Injury**
Zhao et al., 2007
The Journal of Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0138-07.2007

[2] **Expression and localization of cyclooxygenase 1 and 2 in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis**
Maihöfner et al., 2003
European Journal of Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02879.x

[3] **Neuroprotective effects of cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib against toxicity of LPS-stimulated macrophages toward motor neurons**
HUANG et al., 2005
Acta Pharmacologica Sinica
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00136.x

[4] **Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis**
Cudkowicz et al., 2006
Annals of Neurology
DOI: https://doi.org/10.1002/ana.20903