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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La rottlerina potencia la expresión de COX-2 inducida por IL-1b a través de la activación sostenida de p38 MAPK en células de carcinoma mamario humano MDA-MB-231 - Revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó si la rottlerina potenciaba el aumento de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima implicada en la producción de prostaglandinas, inducido por la interleucina-1b (IL-1b), una molécula que favorece la respuesta inflamatoria. La investigación se llevó a cabo en una única línea celular humana de carcinoma mamario, MDA-MB-231. La combinación de ambos estímulos aumentó el ARN mensajero y la proteína COX-2; los autores atribuyeron parte del efecto a la mayor estabilidad del ARN mensajero y a la activación prolongada de la proteína p38 MAPK.En el apartado 5.5 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 activación de las MAPK puede aumentar la COX-2 y sostener una respuesta inflamatoria lipídica. Sin embargo, el estudio original documenta la p38 MAPK, no específicamente la rama ERK. Estudios independientes confirman que la p38 puede estabilizar el ARN de la COX-2 y favorecer su expresión; otros datos muestran que la contribución relativa de la p38 y la ERK varía según el tipo celular y el estímulo. Por tanto, la confirmación es principalmente mecanística y celular.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24459207

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 rottlerina podía amplificar la inducción de COX-2 causada por IL-1b y, en caso afirmativo, a través de qué señal intracelular. La COX-2 es una enzima inducible: cuando aumenta, la célula adquiere una mayor capacidad para convertir el ácido araquidónico en prostanoides, moléculas lipídicas que incluyen los precursores de la prostaglandina E2 (PGE2).La hipótesis evaluada era que una activación persistente de p38 MAPK, una proteína que transmite señales de estrés e inflamación, hiciera más duradero el ARN mensajero de la COX-2. En palabras sencillas, en lugar de producir necesariamente mucho más ARN nuevo, la célula podría degradarlo más lentamente y mantener así durante más tiempo las instrucciones necesarias para construir la enzima.La pertinencia con el apartado 5.5 consiste en el segmento de la cadena que conecta una vía MAPK con el aumento de COX-2. El estudio analizado respalda este segmento en un modelo celular tumoral humano y en presencia de estímulos inflamatorios. No evalúa la insulina, no mide directamente la disponibilidad de ácido araquidónico y no demuestra que el mecanismo ocurra en los tejidos de personas sanas o enfermas. Además, la MAPK documentada es p38, mientras que el apartado del libro cita expresamente MAPK-ERK.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio se llevó a cabo en la línea celular MDA-MB-231, derivada de carcinoma mamario humano. Las células fueron tratadas con rottlerina, IL-1b o con su combinación. Los autores evaluaron la COX-2 tanto a nivel proteico como a nivel de ARN mensajero.Para esclarecer el posible mecanismo, se evaluó la estabilidad del ARN mensajero de la COX-2. Asimismo, se examinó la activación de p38 MAPK. Los autores utilizaron SB203580, un inhibidor farmacológico de p38 MAPK, e introdujeron temporalmente una forma inactiva de p38 MAPK en las células. También se realizaron experimentos directos sobre la proteína quinasa C delta (PKCδ), mediante ARN de interferencia pequeño, o siRNA, y mediante una forma dominante negativa de la proteína, es decir, diseñada para obstaculizar su función.Por último, se probaron otros estímulos proinflamatorios: factor de necrosis tumoral alfa, éster de forbol y lipopolisacárido bacteriano. El número de experimentos, las concentraciones, la duración de los tratamientos, los criterios estadísticos, los valores P y los detalles completos de las técnicas no se incluyen en el material disponible.

4. RESULTADOS

La rottlerina aumentó la expresión de COX-2 inducida por IL-1b tanto como ARN mensajero como en forma de proteína. El resultado significa que, en estas células tumorales cultivadas en laboratorio, la combinación de ambos estímulos produjo más instrucciones moleculares para la COX-2 y más enzima detectable en comparación con la estimulación con IL-1b considerada por los autores.Los autores observaron que el aumento dependía, al menos en parte, de una mayor estabilidad del ARN mensajero de la COX-2. Un ARN más estable persiste durante más tiempo en la célula y puede traducirse más veces en proteína. En paralelo, la rottlerina y la IL-1b indujeron una activación sostenida de p38 MAPK. La inhibición farmacológica de p38 con SB203580 y la expresión de una forma inactiva de p38 redujeron el aumento de COX-2 inducido por la combinación.La reducción de PKCδ mediante siRNA, así como la expresión de su forma dominante negativa, no eliminó el aumento de COX-2. Este resultado hace que la PKCδ sea menos plausible como mediador necesario del efecto observado en las condiciones experimentales consideradas. La rottlerina también potenció la inducción de COX-2 provocada por TNF-a, ésteres de forbol y lipopolisacáridos. El resumen no reporta valores absolutos, porcentajes, intervalos de confianza o valores P; por lo tanto, estos datos no pueden describirse más allá de lo declarado por los autores.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico más directo es que una señal inflamatoria puede no solo iniciar la expresión de COX-2, sino también prolongarla al reducir la degradación de su ARN mensajero. En una célula, esto puede hacer más persistente la disponibilidad de la enzima que participa en la producción de prostanoides. El estudio analizado identifica a p38 MAPK como el elemento funcional de esta regulación: cuando p38 se bloqueó farmacológicamente o se inactivó, el aumento de COX-2 se redujo.Este

resultado es coherente con estudios independientes en los que la inhibición de p38 desestabilizó el ARN de COX-2 inducido por IL-1 y redujo la producción de PGE2 [1]. Un modelo experimental separado indicó además que la cascada p38 puede estabilizar secuencias reguladoras presentes en la región terminal del ARN de COX-2 a través de MAPKAPK-2, una proteína activada por p38 [2].El límite interpretativo crucial se refiere a la terminología del párrafo del libro. p38 y ERK pertenecen ambas a la familia de las MAPK, pero son ramas distintas. La publicación objeto de la Revisión de las pruebas documenta p38 MAPK y no demuestra que la activación sostenida de ERK estabilice el ARN de COX-2 en su modelo. Por tanto, el vínculo general MAPK COX-2 está respaldado; la atribución específica del efecto descrito en esta publicación a MAPK-ERK no es fiel a los datos del estudio original.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

La primera confirmación independiente se refiere al paso más cercano a la publicación analizada: IL-1 p38 MAPK estabilidad del ARN de COX-2 PGE2. Ridley y sus colegas estudiaron células HeLa, una línea celular humana, estimuladas con IL-1. El inhibidor de p38 SB203580 redujo la inducción del ARN y de la proteína COX-2 y disminuyó la liberación de PGE2, sin reducir significativamente la transcripción de COX-2. Cuando el ARN ya se había producido, el inhibidor favorecía, en cambio, su rápida desestabilización. El dato confirma de forma directa, aunque solo a nivel celular, que p38 puede mantener disponible el ARN de COX-2 tras un estímulo inflamatorio [1].Una segunda investigación profundizó en el mecanismo. Lasa y sus colegas utilizaron células HeLa-TO y un sistema experimental en el que el ARN se producía de forma controlable. La activación de la cascada p38 estabilizó un ARN reportero que contenía la región 3 no traducida de COX-2, es decir, una parte del ARN que contribuye a determinar su duración y degradación. El efecto requería MAPKAPK-2, una proteína que actúa aguas abajo de p38. Esta investigación no trata sobre el cáncer de mama ni sobre la insulina, pero hace biológicamente más sólida la interpretación de que p38 puede prolongar la vida del ARN de COX-2 [2].En conjunto, estas evidencias independientes respaldan una cadena celular convergente: un estímulo inflamatorio activa p38, p38 hace más estable el ARN de COX-2 y esto favorece una mayor disponibilidad de la enzima. El nivel de confirmación sigue siendo mecanicista: los modelos son cultivos celulares y no estudios clínicos u observacionales en humanos.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes respecto al hecho de que p38 pueda contribuir a la estabilidad del ARN de COX-2. Sin embargo, existen datos importantes que limitan la generalizabilidad de la vía específica involucrada.En células epiteliales pulmonares humanas A549, el aumento de COX-2 y la liberación de PGE2 inducidos por el éster de forbol se redujeron mediante la inhibición de la vía Ras/Raf/ERK y de NF-kB, mientras que la inhibición de p38 no produjo la misma reducción [3]. Esto no contradice los estudios centrados en IL-1b y p38: más bien muestra que la regulación de COX-2 depende del tipo de célula y del estímulo. En algunos contextos prevalece p38, en otros ERK; además, múltiples vías pueden converger en el mismo gen.Esta dependencia del contexto es particularmente relevante para el párrafo analizado. No es correcto tratar a MAPK-ERK y p38 MAPK como si fueran intercambiables. Ambas pueden participar en la inducción de COX-2, pero su peso relativo, el mecanismo involucrado y el efecto sobre la estabilidad del ARN deben verificarse en el modelo específico.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las evidencias independientes e indica el nivel en el que cada resultado 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	Células de carcinoma mamario humano MDA-MB-231	La rottlerina y la IL-1b aumentan la COX-2; el efecto implica la estabilidad del ARN y la activación sostenida de p38 MAPK.	evidencia biológicamente coherente	preliminar
[1]	Celular experimental	Células HeLa humanas estimuladas con IL-1	La inhibición de p38 reduce la COX-2 y la PGE2 y desestabiliza el ARN de la COX-2.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular mecanístico	Células HeLa-TO con ARN reportero regulable	La cascada p38 estabiliza secuencias reguladoras del ARN de la COX-2 mediante MAPKAPK-2.	confirmación directa	moderada
[3]	Celular experimental	Células epiteliales pulmonares humanas A549	La inducción de COX-2 y PGE2 por éster de forbol depende de ERK, mientras que p38 no resulta necesaria en ese modelo.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene que, en las células MDA-MB-231, la rottlerina potencia la inducción de COX-2 por parte de IL-1b a través de un mecanismo que comprende la activación sostenida de p38 MAPK y una mayor estabilidad del ARN mensajero de COX-2. Este segmento de la narración está confirmado por evidencias independientes a nivel celular y molecular.La formulación más precisa es que p38 MAPK puede contribuir a prolongar la expresión de COX-2 en contextos inflamatorios específicos. El estudio no demuestra que la insulina produzca el mismo efecto, ni que el mecanismo afecte necesariamente a ERK, ni que determine consecuencias clínicas. La narración está bien fundamentada desde el punto de vista mecanístico, pero requiere validación en modelos fisiológicos y en humanos.

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] **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] **Regulation of Cyclooxygenase 2 mRNA Stability by the Mitogen-Activated Protein Kinase p38 Signaling Cascade**
Lasa et al., 2000
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.20.12.4265-4274.2000

[3] **Phorbol 12-myristate 13-acetate upregulates cyclooxygenase-2 expression in human pulmonary epithelial cells via Ras, Raf-1, ERK, and NF-kB, but not p38 MAPK, pathways**
Chang et al., 2005
Cellular Signalling
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2004.07.008