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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Activation de la signalisation du récepteur du facteur de croissance épidermique via la voie du récepteur EP4 de la prostaglandine E2 au cours de la tumorigenèse gastrique - Revue des preuves

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné si la prostaglandine E2 (PGE2), un médiateur lipidique de l'inflammation, pouvait activer indirectement le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), une protéine membranaire qui transmet des signaux de croissance et de survie cellulaire. Dans des modèles murins transgéniques de tumeur gastrique, la voie de la PGE2 a augmenté l'expression de ligands de l'EGFR et de protéases ADAM, des enzymes capables de libérer ces ligands et de les rendre disponibles pour activer le récepteur. Le blocage d'EP4 a supprimé cette induction ; l'association d'inhibiteurs de l'EGFR et de la COX-2 a réduit significativement la tumorigenèse chez les souris.Dans le chapitre 5 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue au passage PGE2 → EP4 → activation de l'EGFR, inséré dans la description d'un circuit entre inflammation et signaux de croissance. Des études indépendantes confirment que la PGE2 peut activer l'EGFR et les signaux en aval dans les cellules gastriques, intestinales, tumorales du côlon et cardiaques. Cependant, les effets d'EP4 dépendent du type cellulaire : dans certaines lignées de carcinome gastrique humain, sa stimulation a réduit, plutôt qu'augmenté, la prolifération. La confirmation est donc avant tout mécanistique.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24437031

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si la signalisation de la PGE2 pouvait expliquer l'activation de l'EGFR *in vivo* au cours du développement des tumeurs gastriques. Les auteurs ont évalué l'hypothèse selon laquelle le récepteur EP4, l'un des quatre récepteurs cellulaires de la PGE2, favoriserait l'activation de l'EGFR en augmentant la disponibilité de ses ligands et des enzymes qui les libèrent de la surface cellulaire.La pertinence avec le chapitre 5 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi est spécifique. Le livre décrit la PGE2 comme un signal qui, par l'intermédiaire d'EP4, peut réactiver l'EGFR et amplifier les programmes cellulaires de croissance. L'étude analysée documente précisément le segment PGE2/EP4 ligands de l'EGFR et protéases ADAM activation de l'EGFR dans le contexte de tumeurs gastriques murines. Elle n'évalue cependant pas l'hyperinsulinémie, la production d'acide arachidonique, et ne démontre pas directement l'intégralité de la séquence PI3K–AKT–mTOR chez l'homme.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs rapportent avoir utilisé des souris transgéniques développant des tumeurs gastriques suite à une activation oncogénique et à l'induction de la voie de la PGE2. Ils ont comparé l'expression des ligands de l'EGFR, notamment l'amphiréguline et l'épiréguline, ainsi que des protéases ADAM dans les tumeurs gastriques. Les ADAM sont des enzymes capables de cliver et de libérer des portions de protéines membranaires, y compris certains ligands de l'EGFR.Un inhibiteur sélectif d'EP4 ainsi que des traitements capables d'inhiber l'EGFR et la COX-2 ont également été utilisés. La COX-2 est l'enzyme qui contribue à la production de PGE2. Le résumé fait également état d'expériences sur des macrophages activés et des cellules épithéliales gastriques, afin de distinguer les effets directs de la signalisation EP4 des effets indirects associés à l'inflammation.Le nombre d'animaux et de cultures cellulaires, les critères d'inclusion et d'exclusion, les doses, la durée des traitements, les méthodes analytiques détaillées, les critères d'évaluation prédéfinis et les procédures statistiques ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Dans les tumeurs gastriques murines, l'activation de la voie de la PGE2 a été associée à une augmentation significative de l'expression de quatre ligands de l'EGFR : l'épiréguline, l'amphiréguline, l'HB-EGF et la bétacelluline. L'expression d'ADAM8, ADAM9, ADAM10 et ADAM17 a également augmenté. En termes simples, la tumeur présentait davantage de molécules capables de fournir à l'EGFR le signal nécessaire à son activation et davantage d'enzymes potentiellement capables de les rendre disponibles.L'inhibition du récepteur EP4 a supprimé l'induction étendue des ligands de l'EGFR et des ADAM. Dans les macrophages activés, la signalisation EP4 a induit l'amphiréguline et l'épiréguline. Dans les cellules épithéliales gastriques, EP4 était en revanche nécessaire à l'expression basale de l'épiréguline. Les ADAM n'ont pas été induites directement par la PGE2 dans ces cellules ; les auteurs ont donc proposé un mécanisme indirect, vraisemblablement médié par la réponse inflammatoire associée à la PGE2.La combinaison d'inhibiteurs de l'EGFR et de la COX-2 a supprimé de manière significative la tumorigenèse gastrique chez les souris transgéniques. Le résumé ne rapporte pas de valeurs absolues, de pourcentages de réduction, de valeurs de P, d'intervalles de confiance ou d'effectifs expérimentaux. Le résultat soutient un lien fonctionnel entre la voie COX-2/PGE2, EP4 et l'EGFR dans le modèle murin, mais ne quantifie pas, dans le matériel disponible, l'ampleur précise de l'effet ni ne démontre un bénéfice clinique chez l'homme.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique principale est qu'une molécule produite lors de l'inflammation peut augmenter les signaux favorisant l'activation d'un récepteur impliqué dans la croissance cellulaire. Dans le modèle étudié, la PGE2 n'apparaît donc pas seulement comme un produit final de l'inflammation : par l'intermédiaire d'EP4, elle contribue à augmenter les ligands de l'EGFR et les protéases ADAM, créant ainsi des conditions favorables à la signalisation de l'EGFR.Le détail technique est une forme de transactivation : EP4, bien qu'étant un récepteur différent de l'EGFR, peut favoriser l'activation de

l'EGFR de manière indirecte. Les auteurs indiquent que cela se produit par l'induction de l'amphiréguline, de l'épiréguline et d'autres ligands, et non nécessairement par un mécanisme intracellulaire rapide unique. Le segment le plus directement documenté est donc PGE2 EP4 augmentation des ligands de l'EGFR et ADAM activation de l'EGFR dans le cancer gastrique de la souris.Cette donnée est cohérente avec le passage du livre, mais nécessite une précision : l'étude ne démontre pas qu'EP4 augmente directement l'expression du récepteur EGFR lui-même. Elle démontre surtout l'augmentation de molécules capables de l'activer. De plus, l'axe PI3K–AKT–mTOR n'est que partiellement représenté dans le résumé disponible : il n'est pas possible d'attribuer à l'étude une démonstration complète de l'ensemble du circuit moléculaire décrit dans le livre.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation du lien général entre la PGE2 et l'EGFR provient d'expériences menées sur des cellules épithéliales gastriques normales et des lignées cellulaires de carcinome du côlon. Pai et ses collègues ont observé que la PGE2 induisait rapidement la phosphorylation de l'EGFR, c'est-à-dire l'activation biochimique du récepteur, ainsi que celle du signal ERK2, impliqué dans la prolifération. Le blocage de l'EGFR réduisait l'activation d'ERK2, l'expression de *c-fos* et la prolifération induites par la PGE2. Le blocage des métalloprotéases, du TGF-alpha ou de c-Src interrompait la transactivation, confirmant une chaîne impliquant la libération de ligands et l'activation de l'EGFR [1]. Cette étude confirme le passage PGE2 EGFR et l'implication possible d'enzymes libérant des ligands, mais n'identifie pas EP4 comme le récepteur responsable.Dans des lignées de carcinome colorectal, Buchanan et ses collègues ont montré que la PGE2 induisait en quelques minutes la phosphorylation de l'EGFR et l'activation d'AKT, une protéine qui transmet des signaux de survie et de mouvement cellulaire. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR abrogeaient l'activation d'AKT induite par la PGE2. La migration et l'invasion cellulaires augmentées par la PGE2 dépendaient donc de la transactivation de l'EGFR [2]. Ces travaux confirment le segment EGFR PI3K/AKT de la narration, mais dans des cellules tumorales du côlon et sans démontrer l'implication d'EP4 ou de mTOR.Un soutien plus direct au segment EP4 EGFR provient de cultures primaires de myocytes ventriculaires néonatals. Mendez et LaPointe ont observé que la PGE2 phosphorylait rapidement l'EGFR ; un antagoniste d'EP4 bloquait cette phosphorylation. L'inhibiteur de l'EGFR AG-1478 abolissait la synthèse protéique induite par la PGE2, tandis que l'antagoniste d'EP4 ne la réduisait que partiellement. L'activation de p42/44 MAPK, une voie qui régule la croissance cellulaire, était également inhibée par le blocage d'EP4 et de l'EGFR [3]. La séquence causale est bien démontrée dans ces cellules, mais le tissu cardiaque n'est pas une tumeur gastrique.Dans l'ensemble, les recherches indépendantes convergent sur la possibilité que la PGE2 active l'EGFR et les signaux en aval impliqués dans la croissance, la migration ou la synthèse protéique. L'originalité de l'étude analysée consiste à avoir situé cette relation dans le microenvironnement de tumeurs gastriques murines et à avoir lié EP4 à l'induction de plusieurs ligands de l'EGFR et d'ADAM.

7. PREUVES DISCORDANTES

Un résultat pertinent mais de direction opposée a été observé dans quatre lignées cellulaires de carcinome gastrique humain. Okuyama et ses collègues ont détecté l'expression d'EP2 et d'EP4 dans toutes les lignées examinées et ont observé que des agonistes sélectifs d'EP2 ou d'EP4 induisaient une réduction de la prolifération, accompagnée d'une augmentation de l'AMP cyclique, un messager cellulaire [4].Cette étude n'a pas évalué la transactivation de l'EGFR et ne réfute pas directement le mécanisme observé dans le modèle murin. Elle montre toutefois que l'activation d'EP4 ne produit pas nécessairement un effet prolifératif dans tous les contextes gastriques. La réponse peut dépendre de la lignée cellulaire, de la présence d'autres récepteurs, des signaux intracellulaires dominants et du microenvironnement inflammatoire, des éléments qu'une culture cellulaire simplifiée ne reproduit pas intégralement.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue les preuves obtenues dans l'étude originale des vérifications indépendantes et du résultat discordant pertinent.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Animale et cellulaire	Souris transgéniques porteuses de tumeurs gastriques ; macrophages et cellules épithéliales gastriques	La voie PGE2/EP4 augmente les ligands de l'EGFR et d'ADAM ; le blocage d'EP4 supprime l'induction.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire	Cellules épithéliales gastriques normales et lignées de carcinome du côlon	La PGE2 augmente rapidement la phosphorylation de l'EGFR et le signal ERK ; les inhibiteurs de l'EGFR réduisent la prolifération et les signaux en aval.	confirmation indirecte	modérée
[2]	Cellulaire et échantillons humains	Lignées de carcinome colorectal et comparaison entre tissus colorectaux normaux et malins	La PGE2 active rapidement l'EGFR et AKT ; le blocage de l'EGFR élimine l'activation d'AKT et réduit la migration et l'invasion.	preuve biologiquement cohérente	modérée
[3]	Cellulaire	Myocytes ventriculaires néonatals en culture primaire	Le blocage d'EP4 empêche la phosphorylation de l'EGFR induite par la PGE2 ; l'inhibition de l'EGFR bloque la synthèse protéique.	confirmation directe	modérée
[4]	Cellulaire	Quatre lignées cellulaires de carcinome gastrique humain	Les agonistes sélectifs d'EP2 et d'EP4 réduisent la prolifération et augmentent l'AMP cyclique.	preuve discordante	faible

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement, dans un modèle murin de cancer gastrique, que la signalisation de la PGE2 via EP4 favorise l'activation de l'EGFR en augmentant les ligands et les protéases qui en facilitent l'activation. La littérature indépendante confirme que la PGE2 peut transactiver l'EGFR et activer des signaux cellulaires en aval, notamment AKT, et que l'EP4 peut participer à ce lien.Le mécanisme proposé est donc bien étayé sur le plan mécanistique. Il subsiste toutefois des limites importantes : les modèles sont principalement animaux ou cellulaires, les effets peuvent varier selon les tissus et les lignées tumorales, et il n'est pas démontré que l'ensemble de la chaîne PGE2–EP4–EGFR–PI3K–AKT–mTOR fonctionne de la même manière dans les cancers gastriques humains. Des validations indépendantes sur des échantillons humains et des études cliniques sont nécessaires.

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. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: A novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy**
Pai et al., 2002
Nature Medicine
DOI: https://doi.org/10.1038/nm0302-289

[2] **Prostaglandin E2 Regulates Cell Migration via the Intracellular Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor**
Buchanan et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M302474200

[3] **PGE2-induced hypertrophy of cardiac myocytes involves EP4 receptor-dependent activation of p42/44 MAPK and EGFR transactivation**
Mendez et al., 2005
American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00838.2004

[4] **Activation of prostaglandin E2-receptor EP2 and EP4 pathways induces growth inhibition in human gastric carcinoma cell lines**
Okuyama et al., 2002
Journal of Laboratory and Clinical Medicine
DOI: https://doi.org/10.1067/mlc.2002.125784