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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

# Eicosanoïdes dans le cancer : le récepteur 4 de la prostaglandine E2 dans la thérapie oncologique et l'immunothérapie - Revue des preuves

**Dott. A. Conte**[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

## 1. ABSTRACT

L'étude analysée est une revue narrative qui examine le rôle de la prostaglandine E2 (PGE2), un médiateur lipidique produit lors de l'inflammation, et de son récepteur EP4 dans la progression tumorale. Les auteurs rassemblent des résultats expérimentaux selon lesquels l'activation d'EP4 peut favoriser la prolifération, la migration, l'invasion, les métastases, les cellules tumorales présentant des caractéristiques souches, la résistance aux traitements et la réduction de la réponse immunitaire contre la tumeur. Pour cette raison, le blocage pharmacologique d'EP4 est proposé comme une stratégie possible à étudier en association avec la chimiothérapie ou l'immunothérapie.Dans le paragraphe 5.7 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue à la thèse selon laquelle la voie inflammatoire COX-2/PGE2/EP4 peut converger vers des signaux cellulaires de croissance, notamment PI3K/AKT et MAPK-ERK, et peut influencer le microenvironnement immunitaire tumoral. Des études indépendantes montrent que les antagonistes d'EP4 ont augmenté la sensibilité au docétaxel dans des modèles cellulaires, ont atténué l'immunosuppression myéloïde dans des modèles animaux et ont fait l'objet d'essais initiaux chez l'homme. Il existe cependant des résultats dépendants du type de tumeur : dans certaines lignées de carcinome gastrique, l'activation d'EP4 a réduit, plutôt qu'augmenté, la prolifération. Dans l'ensemble, l'hypothèse thérapeutique est soutenue principalement au niveau mécanistique et préclinique ; l'efficacité clinique des combinaisons nécessite des confirmations comparatives plus robustes.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24495154

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 le récepteur EP4 de la PGE2 pouvait constituer une cible utile contre le cancer. En termes simples, les auteurs ont évalué si l'interruption de l'un des signaux par lesquels l'inflammation aide la tumeur à croître, à se propager et à échapper au contrôle immunitaire pouvait présenter un intérêt thérapeutique.L'hypothèse centrale est qu'une activité accrue de la cyclo-oxygénase-2, ou COX-2 (enzyme qui transforme l'acide arachidonique en prostaglandines), augmente la PGE2. Cette dernière peut se lier à EP4, un récepteur situé sur la membrane des cellules tumorales et des cellules immunitaires. L'activation d'EP4 peut impliquer PI3K/AKT et MAPK-ERK, c'est-à-dire des voies qui aident la cellule à recevoir des signaux de survie et de croissance.La pertinence par rapport au paragraphe du livre est donc spécifique : l'étude a été utilisée pour soutenir que la signalisation PGE2-EP4 peut lier l'inflammation, les voies prolifératives et la réduction des défenses antitumorales, rendant rationnelle l'étude de médicaments antagonistes d'EP4 en association avec la chimiothérapie ou l'immunothérapie. S'agissant d'une revue narrative, elle ne produit toutefois pas de nouvelles données expérimentales et ne démontre pas qu'un antagoniste d'EP4 améliore les résultats cliniques chez les patients.

## 3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

La publication est une revue narrative de la littérature et non une étude clinique, animale ou cellulaire originale. Les auteurs ont décrit des études concernant l'expression de COX-2, PGE2 et EP4 dans différents tumeurs épithéliales ainsi que des études expérimentales sur les antagonistes d'EP4.Le texte complet disponible ne mentionne pas de stratégie de recherche bibliographique systématique, les bases de données consultées, la période de recherche, les critères d'inclusion ou d'exclusion, la procédure de sélection des articles ni une évaluation formelle du risque de biais. Par conséquent, le nombre total de participants ou d'expériences, un groupe témoin unique, des critères d'évaluation prédéfinis ou une méta-analyse quantitative ne sont pas disponibles.La revue intègre des résultats obtenus à partir de lignées cellulaires, de modèles murins, d'échantillons humains et d'essais cliniques précoces disponibles à l'époque. Cette approche est utile pour définir une plausibilité biologique et identifier des pistes de recherche, mais elle ne permet pas d'estimer avec précision l'efficacité clinique ou la sécurité d'une stratégie thérapeutique basée sur le blocage d'EP4.

## 4. RÉSULTATS

Le résultat principal de la publication est une synthèse : dans de nombreux modèles expérimentaux, la PGE2 agissant par l'intermédiaire d'EP4 est associée à l'augmentation de signaux favorisant la croissance et la dissémination tumorale. Les auteurs rapportent qu'EP4 peut activer ERK, cAMP/PKA, PI3K/AKT et NF-kB. En termes simples, ces circuits peuvent aider certaines cellules tumorales à se multiplier, à se déplacer dans les tissus, à résister à la mort cellulaire et à s'adapter à des conditions défavorables.Pour le passage du livre, la description de l'activation de PI3K/AKT et MAPK-ERK par l'axe PGE2/EP4 est particulièrement pertinente. La revue rapporte également que des antagonistes d'EP4 ou la réduction de l'expression du récepteur ont diminué la migration, l'invasion et les métastases dans divers modèles précliniques de cancer du sein, de la prostate, du côlon et du poumon. Les valeurs quantitatives comparables entre toutes les études ne sont pas rapportées dans le matériel disponible, car la publication n'effectue pas de méta-analyse.Un deuxième résultat pertinent concerne l'immunité antitumorale. La PGE2, par l'intermédiaire d'EP4, peut réduire l'activité des cellules natural killer ou NK (lymphocytes capables de reconnaître et de tuer des cellules anormales) et favoriser les cellules myéloïdes suppressives, appelées MDSC. Les auteurs décrivent que le blocage d'EP4 a contrecarré ces effets dans des modèles expérimentaux. La revue rapporte enfin que certains antagonistes d'EP4 ont amélioré la réponse aux chimiothérapies dans des cellules ou des animaux et que des médicaments de cette classe étaient entrés dans des essais cliniques initiaux.

## 5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de cette révision est qu'un signal inflammatoire ne reste pas nécessairement confiné à l'inflammation. Lorsque la PGE2 active EP4, elle peut contribuer à faire converger des messages

provenant de l'environnement tumoral vers des voies qui régulent la croissance, l'utilisation des ressources cellulaires, le mouvement et la survie.Dans le cadre du paragraphe du livre, le segment effectivement documenté par la publication est : augmentation de l'activité COX-2 et de la production de PGE2 activation d'EP4 implication de PI3K/AKT et MAPK-ERK, avec des conséquences prolifératives et immunosuppressives possibles. Le complexe mTOR, régulateur de la synthèse des composants cellulaires et de la croissance, est cohérent avec cette chaîne car il se situe en aval d'AKT, mais cette révision ne fournit pas une démonstration unique et directe de l'ensemble de la séquence PGE2/EP4/PI3K/AKT/mTOR dans chaque tumeur.L'interprétation thérapeutique doit donc rester prudente. Les résultats rendent biologiquement plausible le test d'antagonistes d'EP4, en particulier en association avec des thérapies chimiothérapeutiques ou immunitaires. Ils ne démontrent cependant pas que ces médicaments sont déjà efficaces, sûrs ou supérieurs aux traitements standards dans une population oncologique définie.

## 6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation concernant la partie relative à la chimiothérapie provient d'une étude sur les tumeurs utérines du muscle lisse. Les chercheurs ont examiné des échantillons tumoraux et des lignées cellulaires, en traitant deux lignées tumorales avec du docétaxel, seul ou après l'administration d'antagonistes d'EP4. Dans les cellules présentant des caractéristiques de résistance aux taxanes et une expression accrue d'EP4, le prétraitement avec l'AH23848 ou le RQ15986 a multiplié par deux environ la sensibilité au docétaxel. Ce résultat confirme que, du moins dans ce modèle cellulaire, le blocage d'EP4 peut accroître l'effet d'une chimiothérapie ; il ne démontre toutefois pas de bénéfice chez les patients ni dans toutes les tumeurs [1].Une seconde preuve concerne la composante immunitaire du récit. Dans des modèles murins de tumeur, l'antagoniste sélectif E7046 a réduit la différenciation et l'activation de cellules myéloïdes dotées d'une activité immunosuppressive et a montré un effet antitumoral supérieur lorsqu'il était combiné à un traitement réduisant les cellules T régulatrices. Les cellules T régulatrices sont des cellules immunitaires qui, dans certains contextes, freinent les réponses contre la tumeur. Cette recherche soutient la logique des combinaisons immunothérapeutiques, mais il s'agit d'une preuve préclinique [2].Un passage vers l'homme a été fourni par une étude de phase 1 avec l'E7046 chez 30 personnes atteintes de tumeurs avancées, lourdement prétraitées. Le médicament a été administré seul à doses croissantes. Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée et la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte. Le meilleur résultat radiologique a été une maladie stable chez 23 % des participants ; trois des quinze patients évalués par TEP ont eu une réponse métabolique. L'étude a également relevé des signaux compatibles avec une modulation immunitaire. Ces données confirment la faisabilité et l'activité biologique chez l'homme, mais n'évaluent pas l'efficacité des combinaisons ni ne démontrent un avantage en termes de survie [3].Dans leur ensemble, ces publications indépendantes soutiennent trois étapes distinctes du même récit : EP4 peut participer à la résistance pharmacologique ; son blocage peut modifier un microenvironnement immunitaire défavorable ; les antagonistes d'EP4 peuvent être administrés chez l'homme en phase expérimentale. La chaîne reste cependant incomplète sur le plan clinique, car il manque des études randomisées définitives comparant des combinaisons contenant des antagonistes d'EP4 aux standards thérapeutiques.

## 7. PREUVES DISCORDANTES

La direction de l'effet d'EP4 n'est pas identique dans toutes les tumeurs. Dans quatre lignées cellulaires de carcinome gastrique humain, l'activation pharmacologique d'EP2 et d'EP4 a induit une réduction de la prolifération cellulaire, accompagnée d'une augmentation de l'AMPc, une molécule qui transmet des signaux à l'intérieur de la cellule. Dans ce modèle spécifique, stimuler EP4 a donc produit un effet antiprolifératif plutôt que pro-prolifératif [4].Ce résultat ne contredit pas directement l'observation selon laquelle EP4 peut favoriser la progression, les métastases ou l'immunosuppression dans d'autres tumeurs. Il montre cependant que la fonction du récepteur dépend du type cellulaire, des signaux intracellulaires disponibles, du contexte expérimental et probablement du microenvironnement tumoral. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée concernant la proposition

globale de combiner des antagonistes d'EP4 avec la chimiothérapie et l'immunothérapie ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la Révision des preuves des recherches indépendantes qui confirment ou délimitent la narration du paragraphe.

### Quadro comparativo

| Référence | Type d'étude | Population ou modèle | Résultat principal | Direction de la preuve | Force de la preuve |
|---|---|---|---|---|---|
| Étude originale | Revue narrative | Littérature sur les cellules, les animaux, les échantillons humains et les études cliniques précoces | Synthétise que la PGE2/EP4 peut soutenir les signaux prolifératifs, les métastases, la résistance et l'immunosuppression ; propose le blocage d'EP4 en combinaison | preuve biologiquement cohérente | modérée |
| [1] | Cellulaire et observationnelle | Échantillons utérins et lignées SK-UT-1 et SK-UT-1B | Les antagonistes d'EP4 ont multiplié par environ deux la sensibilité au docétaxel dans les lignées cellulaires résistantes | confirmation directe | modérée |
| [2] | Animale et cellulaire | Modèles murins tumoraux et cellules myéloïdes | L'E7046 a réduit l'immunosuppression myéloïde et a montré une synergie avec la réduction des cellules T régulatrices | confirmation directe | modérée |
| [3] | Étude clinique de phase 1 | 30 patients atteints de tumeurs avancées | L'E7046 a montré une tolérabilité gérable, des signes de modulation immunitaire et une maladie stable comme meilleure réponse chez 23 % des patients | confirmation indirecte | préliminaire |
| [4] | Cellulaire | Quatre lignées de carcinome gastrique humain | L'activation d'EP2 et d'EP4 a réduit la prolifération cellulaire | preuve discordante | préliminaire |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONS

La publication analysée soutient de manière cohérente l'idée que l'axe COX-2/PGE2/EP4 puisse contribuer à la progression tumorale par le biais de signaux prolifératifs et immunosuppresseurs. Les preuves indépendantes confirment que le blocage d'EP4 peut augmenter la sensibilité à une chimiothérapie dans des modèles cellulaires et peut modifier des mécanismes immunitaires dans des modèles animaux. La possibilité de l'utiliser en association avec une chimiothérapie ou une immunothérapie est donc étayée sur le plan mécanistique et préclinique. Les données cliniques disponibles sont préliminaires et ne permettent pas de considérer les antagonistes d'EP4 comme des traitements standards ou de prédire le bénéfice individuel.

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] **EP4 and Class III b-Tubulin Expression in Uterine Smooth Muscle Tumors: Implications for Prognosis and Treatment**
Reader et al., 2019
*Cancers*
DOI: https://doi.org/10.3390/cancers11101590

[2] **EP4 Antagonism by E7046 diminishes Myeloid immunosuppression and synergizes with Treg-reducing IL-2-Diphtheria toxin fusion protein in restoring anti-tumor immunity**
Albu et al., 2017
*OncoImmunology*
DOI: https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1338239

[3] **First-in-human phase I study of immunomodulatory E7046, an antagonist of PGE 2**
**-receptor E-type 4 (EP4), in patients with advanced cancers**
Hong et al., 2020
*Journal for ImmunoTherapy of Cancer*
DOI: https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000222

[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