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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

L'hypertrophie des myocytes cardiaques induite par la PGE2 implique l'activation de la voie p42/44 MAPK dépendante du récepteur EP4 et la transactivation de l'EGFR - Revue des preuves

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné si la prostaglandine E2 (PGE2), un médiateur lipidique produit lors de l'inflammation, induit la croissance des myocytes cardiaques par l'intermédiaire du récepteur EP4 et du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Dans des cultures primaires de myocytes ventriculaires néonataux de rat, la PGE2 a augmenté la synthèse protéique, la surface cellulaire et l'activité d'un marqueur d'hypertrophie. Le blocage d'EP4 n'a réduit que partiellement la synthèse protéique, tandis que l'inhibition de l'EGFR l'a abolie dans le modèle expérimental disponible.La publication contribue au passage de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi consacré à la séquence PGE2 → EP4 → EGFR. Des preuves indépendantes confirment que la PGE2 peut favoriser des caractéristiques hypertrophiques dans les cardiomyocytes et que le signal EP4 peut augmenter l'activation du réseau EGFR dans les tumeurs gastriques murines. Cependant, le rôle d'EP4 dans le cœur n'est pas univoquement pro-croissance : dans des modèles d'ischémie-reperfusion, son signal s'est avéré protecteur. La confirmation est donc principalement mécanistique et dépendante du contexte biologique.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24495671

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 PGE2 pouvait induire la croissance des myocytes cardiaques par l'intermédiaire du récepteur EP4, un récepteur membranaire qui reçoit le signal de la prostaglandine, et par l'intermédiaire de l'EGFR, une protéine de surface capable d'initier des programmes de croissance cellulaire. Les auteurs ont initialement émis l'hypothèse d'une voie EP4 AMP cyclique protéine kinase A (PKA), c'est-à-dire le parcours le plus connu lié à l'EP4. Les résultats ont en revanche indiqué un parcours différent : la PGE2 a activé l'EP4, a favorisé la phosphorylation de l'EGFR et de la voie p42/44 MAPK (protéines qui transmettent des signaux de croissance) et a augmenté la synthèse protéique.La pertinence avec le paragraphe 5.6 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi est précise : la publication documente, dans des myocytes cardiaques en culture, le segment PGE2 EP4 transactivation de l'EGFR MAPK augmentation des indicateurs d'hypertrophie. La transactivation signifie qu'un récepteur, dans ce cas l'EP4, active indirectement un second récepteur, l'EGFR, sans que ce dernier doive nécessairement lier son ligand habituel.Cette expérience peut démontrer une séquence pharmacologiquement cohérente dans des cellules néonatales de rat. Elle ne peut pas démontrer que le même processus se produit avec une intensité identique dans le cœur humain, ni que la PGE2 produite lors d'une hyperinsulinémie cause à elle seule une inflammation chronique, des tumeurs, des métastases ou l'activation de la voie PI3K-AKT-mTOR chez des personnes vivantes.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

L'étude est expérimentale, menée *in vitro* sur des cultures primaires de myocytes ventriculaires néonataux de rat. Le nombre d'animaux, le nombre de cultures indépendantes ainsi que les critères d'inclusion ou d'exclusion ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible, qui se limite au seul résumé.La croissance cellulaire a été évaluée principalement en mesurant l'incorporation de leucine marquée au tritium dans la fraction protéique totale : une augmentation de ce signal indique une synthèse protéique accrue. Les auteurs ont également mesuré la surface cellulaire et l'activité du promoteur du facteur natriurétique auriculaire, un gène fréquemment utilisé comme indicateur de réponse hypertrophique dans les myocytes.Pour reconstruire la voie de signalisation, les chercheurs ont utilisé un antagoniste d'EP4, un inhibiteur de la PKA, l'inhibiteur sélectif de l'EGFR AG-1478 et l'inhibiteur de la voie p42/44 MAPK PD-98053, à une concentration de 25 micromoles par litre. La phosphorylation de l'EGFR et de la p42/44 MAPK a été évaluée par analyse des protéines cellulaires ; pour l'EGFR, l'immunoprécipitation est rapportée, une technique qui permet d'isoler une protéine spécifique afin d'en vérifier les modifications. La durée des expositions, les concentrations de PGE2, les détails statistiques, les valeurs P et le nombre de répliques ne sont pas indiqués dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

La PGE2 a augmenté trois indicateurs compatibles avec une croissance hypertrophique des myocytes : l'incorporation de leucine dans les protéines, la surface cellulaire et l'activité du promoteur du facteur natriurétique auriculaire. En termes simples, les cellules traitées ont produit davantage de protéines et ont présenté des caractéristiques associées à une augmentation de leur taille. Les valeurs absolues, les variations en pourcentage et les valeurs P ne sont pas rapportées dans le matériel disponible.L'antagoniste d'EP4 a partiellement réduit l'augmentation de la synthèse protéique induite par la PGE2 et a empêché l'augmentation de la surface cellulaire ainsi que de l'activité du promoteur du facteur natriurétique auriculaire. Cette distinction est essentielle : le résumé disponible n'indique pas que le blocage d'EP4 ait complètement aboli la synthèse protéique. L'inhibiteur de la PKA n'a pas modifié l'augmentation de la synthèse protéique, ce qui rend peu probable le fait que la voie classique AMP cyclique-PKA soit le principal médiateur de l'effet observé.La PGE2 a rapidement induit la phosphorylation de l'EGFR, c'est-à-dire une modification moléculaire compatible avec l'activation du récepteur. L'antagoniste d'EP4 a bloqué cette phosphorylation. L'inhibiteur de l'EGFR AG-1478 a, quant à lui, complètement aboli l'augmentation de la synthèse protéique induite par la PGE2. La phosphorylation de p42/44 MAPK a également augmenté rapidement après

l'administration de PGE2 et a été inhibée à la fois par le blocage d'EP4 et par l'inhibition de l'EGFR. Enfin, le PD-98053 a bloqué l'augmentation de la synthèse protéique. Dans l'ensemble, les données soutiennent la voie PGE2 EP4 EGFR p42/44 MAPK synthèse protéique dans le modèle cellulaire étudié.

5. INTERPRÉTATION

Le résultat biologiquement le plus pertinent est que la PGE2 ne s'est pas comportée uniquement comme un signal inflammatoire passif. Dans les cellules cardiaques cultivées, elle a activé un réseau capable d'augmenter la production de protéines, une caractéristique de la réponse hypertrophique. Le détail expérimental indique que l'EP4 contribue au signal et que l'EGFR et la p42/44 MAPK sont des nœuds nécessaires à l'augmentation de la synthèse protéique observée.Le segment spécifiquement documenté pour le paragraphe du livre est la transactivation de l'EGFR dépendante de l'EP4. Toutefois, la formulation selon laquelle l'antagonisme de l'EP4 et l'inhibition de l'EGFR aboliraient complètement la synthèse protéique doit être précisée : le matériel disponible fait état d'un blocage partiel de la synthèse protéique avec l'antagoniste de l'EP4 et d'un blocage complet avec l'AG-1478, l'inhibiteur de l'EGFR. Cela laisse ouverte la possibilité que la PGE2 utilise également d'autres récepteurs ou mécanismes en plus de l'EP4.La recherche n'a pas mesuré l'AKT, la PI3K ou mTOR. Par conséquent, elle ne documente pas directement le lien avec l'axe insuline-PI3K-AKT-mTOR décrit dans le paragraphe, et n'établit pas non plus que l'hyperinsulinémie augmente la PGE2 dans ce modèle. Sa contribution est plus circonscrite et solide : elle démontre une voie cellulaire PGE2-EP4-EGFR-MAPK associée à une augmentation des indicateurs de croissance dans les myocytes néonatals de rat.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation indépendante dans le tissu cardiaque provient d'une étude sur des cardiomyocytes néonatals de rat. La PGE2 a augmenté, de manière dépendante de la dose, la synthèse protéique, la taille cellulaire et l'expression de marqueurs d'hypertrophie. Elle a également augmenté la phosphorylation de p42/44 MAPK et p38 MAPK ; l'inhibition de la kinase MEK1/2, située en amont de p42/44 MAPK, a réduit la synthèse protéique induite par la PGE2. L'antagoniste sélectif d'EP4 a inhibé de manière significative la réduction de l'expression de l'alpha-actine squelettique induite par la PGE2. Cette étude confirme de manière indépendante la voie PGE2 MAPK caractéristiques hypertrophiques et soutient une contribution d'EP4, mais ne vérifie pas directement la transactivation de l'EGFR [1].Un second axe de recherche, dans un contexte biologique différent, renforce le lien entre EP4 et l'EGFR. Chez des souris transgéniques atteintes de tumeurs gastriques, l'activation de la voie PGE2 était associée à une augmentation des ligands de l'EGFR et des protéases ADAM, des enzymes capables de libérer et de rendre disponibles ces ligands. L'inhibition d'EP4 a supprimé l'augmentation de ces molécules. Les auteurs ont ainsi identifié un mécanisme par lequel le signal PGE2-EP4 peut potentialiser l'activité de l'EGFR in vivo, bien que par une régulation plus lente de l'expression génique et de l'environnement tumoral, et non par la phosphorylation rapide observée dans les myocytes [2].Ces deux publications constituent une confirmation convergente, bien que non exhaustive, de la chaîne décrite dans le livre. La première reproduit la composante de croissance et MAPK dans les cardiomyocytes ; la seconde montre qu'EP4 peut soutenir le réseau EGFR dans un modèle animal de tumeur gastrique. Aucune des deux ne démontre que cette séquence provoque chez l'homme la totalité des programmes inflammatoires, prolifératifs ou métaboliques abordés dans le paragraphe.

7. PREUVES DISCORDANTES

Un résultat expérimental pertinent montre que l'activation d'EP4 n'est pas nécessairement nocive pour le cœur. Chez des souris soumises à une ischémie suivie d'une reperfusion, c'est-à-dire une interruption temporaire suivie du rétablissement du flux sanguin coronaire, les souris dépourvues d'EP4 ont développé des infarctus plus étendus que les témoins. De plus, un agoniste d'EP4 a réduit de manière significative la taille de l'infarctus chez les souris normales. Le signal EP4 a donc eu un effet cardioprotecteur dans ce modèle [3].Cette preuve ne dément pas le fait que la PGE2 puisse augmenter la synthèse protéique dans les myocytes en culture. Elle montre toutefois que la signification physiopathologique d'EP4 varie selon le type cellulaire, la durée du stimulus, la présence d'une

ischémie, les récepteurs concurrents et le contexte tissulaire. Il n'est donc pas justifié de transformer le mécanisme cellulaire PGE2 EP4 EGFR en une règle générale selon laquelle EP4 favoriserait toujours un remodelage pathologique ou une inflammation.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des recherches indépendantes utilisées pour évaluer le passage PGE2 → EP4 → EGFR et ses conséquences cellulaires.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire expérimentale	Myocytes ventriculaires néonatals de rat en culture	La PGE2 a augmenté la synthèse protéique ; l'EP4 a contribué à la phosphorylation de l'EGFR et de la MAPK ; l'inhibition de l'EGFR a aboli la synthèse protéique induite.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire expérimentale	Cardiomyocytes néonatals de rat en culture	La PGE2 a augmenté la synthèse protéique, la taille cellulaire et la phosphorylation de la MAPK ; l'inhibition de MEK1/2 a réduit la synthèse protéique induite.	confirmation indirecte	modérée
[2]	Animal et cellulaire	Souris transgéniques avec tumeurs gastriques, macrophages et épithélium gastrique	L'inhibition de l'EP4 a réduit l'augmentation des ligands de l'EGFR et des protéases ADAM associée à la voie PGE2.	preuve biologiquement cohérente	modérée
[3]	Animal	Souris déficientes en EP4 et souris normales avec ischémie-reperfusion cardiaque	La perte d'EP4 a augmenté la taille de l'infarctus ; un agoniste de l'EP4 l'a réduite chez les souris normales.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient de manière convaincante, dans son modèle cellulaire, que la PGE2 peut activer EP4, transactiver l'EGFR, activer la voie p42/44 MAPK et augmenter la synthèse protéique dans les myocytes ventriculaires néonatals de rat. Le récit du paragraphe du livre est donc bien étayé sur le plan mécanistique pour ce segment spécifique.Une précision substantielle est toutefois nécessaire : l'antagoniste d'EP4 a réduit partiellement, et non complètement, la synthèse protéique induite par la PGE2 ; le blocage complet a été observé avec l'inhibiteur de l'EGFR. Des études indépendantes confirment des composants de la chaîne, mais ne démontrent pas chez l'homme l'intégralité de la séquence inflammation-métabolisme-croissance cellulaire. Le rôle d'EP4 semble dépendre du contexte et nécessite une validation clinique supplémentaire.

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 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