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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

L'induction de la synthèse de COX-2-PGE2 par l'activation de la voie MAPK/ERK contribue à la mort neuronale provoquée par des microglies dépourvues de TDP-43 - Revue des preuves

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si la perte expérimentale de TDP-43, une protéine qui régule divers ARN cellulaires, peut rendre les microglies toxiques pour les neurones. Dans des cultures cellulaires de rongeurs, la réduction de TDP-43 dans les microglies a augmenté l'activation de la voie MAPK/ERK, l'expression de COX-2 et la libération de PGE2. Le milieu de culture produit par ces microglies a réduit la viabilité des neurones corticaux et des motoneurones ; le célécoxib a atténué cet effet dans le modèle expérimental.Au paragraphe 5.5.1 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue à soutenir le concept selon lequel l'axe COX-2–PGE2 peut agir comme un effecteur de la transition vers un contexte pro-inflammatoire. Des études indépendantes confirment que des microglies activées peuvent augmenter la COX-2 et la PGE2 et transmettre des signaux aux neurones ; des données humaines sur la SLA montrent également des niveaux plus élevés de COX-2 et de PGE2. Cependant, un essai clinique n'a pas démontré de bénéfice du célécoxib dans la SLA. La confirmation est donc avant tout mécanistique, et non thérapeutique.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24494284

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 réduction de la protéine TDP-43 dans les cellules immunitaires résidentes du système nerveux, les microglies, pouvait déclencher un signal inflammatoire capable d'endommager les neurones. Les auteurs ont évalué l'hypothèse selon laquelle la perte de TDP-43 activerait la cascade MAPK/ERK (une séquence de signaux intracellulaires pouvant modifier l'activité des gènes), induisant l'enzyme COX-2 et augmentant la production de PGE2, une prostaglandine dérivée de l'acide arachidonique.La pertinence avec le paragraphe 5.5.1 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi est spécifique : l'étude documente que, dans les microglies présentant une réduction de TDP-43, l'augmentation de COX-2 s'accompagne d'une augmentation fonctionnelle de la PGE2. De plus, elle relie cet axe à une réponse neurotoxique in vitro. Elle n'évalue cependant pas l'insuline, la phospholipase cPLA2a, la disponibilité de l'acide arachidonique ou l'inflammation systémique décrits plus largement dans le chapitre du livre.L'étude peut démontrer une chaîne causale au sein des cultures cellulaires utilisées, car elle réduit expérimentalement la TDP-43 et bloque sélectivement certaines étapes pharmacologiques. Elle ne peut toutefois pas établir que la même séquence se produit avec une intensité identique chez les personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique (SLA), ni démontrer qu'un inhibiteur de la COX-2 soit efficace en tant que traitement clinique.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Il s'agit d'une étude expérimentale in vitro, c'est-à-dire menée sur des cellules cultivées en dehors de l'organisme. Les auteurs ont utilisé des microglies primaires obtenues à partir du cortex de rats nouveau-nés, des astrocytes primaires dérivés du cortex de souris nouveau-nées, des neurones corticaux et des motoneurones obtenus à partir d'embryons de souris, ainsi que des lignées cellulaires BV2 de microglie et NSC-34 présentant des caractéristiques de motoneurones.La TDP-43 a été réduite au moyen de petits ARN interférents, appelés siRNA (courtes séquences qui diminuent l'expression d'un gène cible). Les quantités de COX-2 et des protéines de la voie de signalisation ont été évaluées par immunobuvardage (immunoblot), une technique qui mesure des protéines spécifiques. L'ARN messager de COX-2 a été mesuré par PCR quantitative. La PGE2 libérée dans le milieu de culture a été mesurée par ELISA, un test immunologique quantitatif.Pour vérifier le rôle des signaux intracellulaires, les cellules ont été traitées avec du U0126, un inhibiteur de MEK1 qui réduit l'activation d'ERK, avec des inhibiteurs de JNK, p38 et GSK3b, et avec du célécoxib, un inhibiteur sélectif de COX-2. Dans le test avec milieu conditionné, le liquide obtenu à partir des microglies traitées a été transféré aux neurones : cette procédure permet d'étudier si les substances libérées par les microglies influencent la survie neuronale. La viabilité cellulaire a été évaluée en comptant les cellules positives à l'iodure de propidium, un colorant qui pénètre dans les cellules dont la membrane est altérée.Le U0126 a été utilisé à 20 micromolaires, le célécoxib à 50 micromolaires et le lipopolysaccharide, un stimulus inflammatoire bactérien, à 0,1 microgramme par millilitre. Les auteurs rapportent des analyses par ANOVA à une voie dans différentes expériences. La taille de l'échantillon biologique global pour chaque condition, les critères d'exclusion et un plan statistique prédéfini ne sont pas indiqués dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Le résultat principal est que la réduction de TDP-43 a augmenté COX-2 dans la microglie, mais pas dans les astrocytes. Cela signifie que la réponse n'a pas été observée indistinctement dans toutes les cellules gliales examinées. Selon la discussion des auteurs, COX-2 est multiplié par environ trois dans la microglie ; la valeur numérique détaillée et la valeur P correspondante ne sont pas rapportées dans le texte disponible.La perte de TDP-43 a augmenté la forme phosphorylée de MEK et d'ERK. La phosphorylation est une modification chimique qui indique souvent l'activation d'une protéine. En revanche, les formes phosphorylées de JNK et de p38 n'ont pas augmenté, pas plus que les quantités totales de MEK, ERK et JNK. Lorsque MEK/ERK a été inhibé par U0126, l'augmentation de l'ARN et de la protéine COX-2 n'a plus été observée. Les inhibiteurs de JNK, p38 et GSK3b n'ont pas bloqué l'augmentation de COX-2 dans le modèle.La même séquence a été liée à la PGE2.

Les cellules microgliales privées de TDP-43 ont libéré davantage de PGE2 au fil du temps, tandis que les astrocytes n'ont pas montré une telle augmentation. Les auteurs décrivent une multiplication par dix environ dans la microglie. U0126 et le célécoxib ont tous deux bloqué l'augmentation de PGE2, ce qui est cohérent avec une chaîne MEK/ERK COX-2 PGE2.Le milieu conditionné par la microglie ayant une réduction de TDP-43 a augmenté la mort des neurones corticaux et des motoneurones, mais pas celle des fibroblastes embryonnaires murins. Le milieu provenant des astrocytes ayant une réduction de TDP-43 n'a pas réduit la viabilité neuronale. Le traitement de la microglie avec du célécoxib avant la collecte du milieu a rétabli la viabilité neuronale dans le test. Le célécoxib seul n'a pas modifié la viabilité des neurones. Ces données montrent une protection dans le système de culture, mais n'identifient pas avec certitude la PGE2 comme seul facteur toxique présent dans le milieu conditionné.

5. INTERPRÉTATION

En termes simples, l'étude décrit une modalité possible par laquelle des cellules microgliales altérées peuvent transformer un changement moléculaire interne en un signal inflammatoire libéré vers l'extérieur. La réduction de TDP-43 a activé MEK/ERK ; cette voie a augmenté COX-2 ; COX-2 a contribué à une production accrue de PGE2. Dans le modèle expérimental, le résultat final a été un environnement produit par la microglie moins compatible avec la survie des neurones.Le segment directement documenté et pertinent pour le livre est donc : activation d'une voie MAPK/ERK dans la microglie augmentation de COX-2 augmentation de la synthèse et de la libération de PGE2. La publication ajoute que, dans ce contexte cellulaire, le milieu libéré par la microglie est associé à une mort neuronale accrue et que l'inhibition de COX-2 atténue le phénomène.Cette interprétation ne démontre pas que toute augmentation de COX-2 ou de PGE2 soit nécessairement nocive. Les prostaglandines peuvent avoir des effets différents selon le tissu, le récepteur impliqué, la durée du stimulus et le contexte biologique. De plus, TDP-43 a été réduite artificiellement dans des cellules de rongeurs : cela ne reproduit qu'une partie de la biologie observée dans les protéinopathies TDP-43 humaines.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation expérimentale particulièrement proche de la chaîne proposée provient d'un modèle de traumatisme de la moelle épinière chez le rat. Zhao et ses collègues ont localisé l'ERK1/2 activée dans la microglie, ont observé que l'inhibition de MEK/ERK réduisait la COX-2 dans la microglie et ont mesuré une réduction de la PGE2 après le blocage de la microglie ou de la voie ERK. Le blocage du récepteur neuronal EP2, l'un des récepteurs de la PGE2, a réduit l'hyperactivité des neurones de la corne dorsale et a partiellement amélioré les seuils nociceptifs. Il ne s'agit pas d'un modèle de SLA ni de mort neuronale, mais cela confirme in vivo la cohérence biologique du segment microglie ERK COX-2/PGE2 signalisation aux neurones [1].Une seconde étude a ajouté une observation chez l'homme atteint de SLA sporadique. Dans des échantillons post-mortem de moelle épinière de sept personnes atteintes de SLA, la COX-2 était significativement plus exprimée que chez sept témoins neurologiquement sains et était également présente dans les cellules gliales. Dans le liquide céphalo-rachidien, neuf personnes atteintes de SLA présentaient une concentration moyenne de PGE2 de 45,8 ± 35,1 pg/mL, supérieure aux 15,8 ± 3,7 pg/mL des neuf témoins sans maladie du motoneurone. Cette donnée confirme une association avec la maladie humaine, mais ne définit pas quelle cellule produit la PGE2 et ne prouve pas qu'elle cause la dégénérescence des motoneurones [2].Dans un modèle cellulaire indépendant, le milieu provenant de macrophages murins activés par le lipopolysaccharide et l'interféron-gamma a induit la mort des cellules NSC-34, une lignée présentant des caractéristiques de motoneurones. Le célécoxib a atténué à la fois la réduction de la viabilité neuronale et l'augmentation de la libération de PGE2, ainsi que celle d'autres médiateurs inflammatoires. Cette recherche soutient l'idée que des cellules immunitaires activées peuvent produire un environnement nocif pour les cellules motrices et que la COX-2 participe à la réponse ; toutefois, elle étudie des macrophages périphériques, et non la microglie, et n'isole pas la PGE2 comme cause unique de la toxicité [3].Dans l'ensemble, ces études renforcent la narration restreinte du paragraphe : l'axe COX-2–PGE2 est un effecteur biologiquement plausible de la réponse

pro-inflammatoire et peut participer à la communication entre les cellules immunitaires et les neurones. La démonstration la plus directe du rôle causal dans un modèle TDP-43 reste cependant celle de l'étude originale.

7. PREUVES DISCORDANTES

La preuve la plus pertinente pour délimiter l'interprétation thérapeutique provient d'un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, mené auprès de 300 personnes atteintes de SLA. Les participants ont reçu 800 mg de célécoxib par jour ou un placebo pendant 12 mois. Le célécoxib n'a pas ralenti le déclin de la force musculaire, de la capacité vitale, de l'échelle fonctionnelle ALSFRS-R ou de l'estimation des unités motrices, et n'a pas modifié la survie. Dans le sous-groupe évalué, la PGE2 dans le liquide céphalo-rachidien n'était pas élevée au départ et n'a pas diminué avec le traitement [4].Ce résultat ne dément pas le fait que la COX-2 et la PGE2 puissent augmenter dans des modèles cellulaires spécifiques ou chez des sous-groupes de personnes atteintes de SLA. Il montre cependant qu'inhiber la COX-2 avec cette dose de célécoxib n'a pas produit de bénéfice clinique démontrable dans la population étudiée. Les raisons peuvent inclure l'hétérogénéité biologique de la SLA, le moment du traitement, la pénétration dans le système nerveux, l'absence d'une augmentation basale de la PGE2 dans l'échantillon analysé ou le fait que la voie COX-2–PGE2 ne soit pas le déterminant dominant de la progression clinique.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude originale des publications indépendantes et sépare les preuves expérimentales des preuves observationnelles et cliniques.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire expérimentale	Microglie, astrocytes et neurones primaires de rongeurs ; lignées BV2 et NSC-34	La réduction de TDP-43 dans la microglie a augmenté MEK/ERK, COX-2 et PGE2 ; le milieu conditionné a augmenté la mort neuronale.	confirmation directe	modérée
[1]	Animal expérimental	Rats avec traumatisme contusif de la moelle épinière	L'activation microgliale et ERK ont soutenu COX-2 et PGE2 ; le blocage de la voie a réduit la signalisation neuronale douloureuse.	confirmation indirecte	modérée
[2]	Observationnelle humaine	Moelle post-mortem et liquide cérébrospinal de personnes atteintes de SLA et témoins	COX-2 et PGE2 étaient plus élevés dans les échantillons associés à la SLA par rapport aux témoins.	preuve biologiquement cohérente	modérée

[3] confirmation ; [4] discordante	Cellulaire expérimentale ; ECR	Macrophages murins et cellules de type motoneurone ; 300 personnes atteintes de SLA	Le célécoxib a atténué la toxicité et la PGE2 in vitro, mais n'a pas amélioré les résultats cliniques dans la SLA.	confirmation indirecte ; preuve discordante	faible ; élevée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement, dans son modèle cellulaire, que la perte de TDP-43 dans la microglie peut activer MAPK/ERK, augmenter COX-2 et PGE2, et rendre le milieu produit par la microglie nocif pour les neurones. C'est l'étape précise qui justifie son utilisation dans le chapitre du livre consacré à la fonction pro-inflammatoire de l'axe COX-2–PGE2.Des preuves indépendantes confirment que cet axe peut être activé dans les cellules immunitaires du système nerveux et peut influencer les signaux neuronaux ; dans la SLA humaine, COX-2 et PGE2 apparaissent augmentés dans de petits échantillons biologiques. Le lien est donc soutenu sur le plan mécanistique et biologiquement cohérent. Il reste toutefois à valider dans quelle mesure ce mécanisme contribue à la maladie chez l'humain et dans quels sous-groupes. L'échec du célécoxib lors de l'essai clinique indique qu'un mécanisme plausible ne coïncide pas automatiquement avec un traitement efficace.

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] **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