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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Le récepteur 4 de la prostaglandine E (EP4) favorise la tumorigenèse du côlon - Examen des preuves

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si le récepteur EP4 de la prostaglandine E2 (PGE2, molécule lipidique produite lors de l'inflammation et de la réparation des tissus) présent dans les cellules myéloïdes contribue à la formation d'adénomes intestinaux. Chez les souris ApcMin/+, prédisposées au développement de polypes intestinaux, l'élimination sélective d'EP4 dans les cellules myéloïdes a réduit le nombre moyen d'adénomes de 83,6 à 27,3 par animal et en a réduit la taille. Cette réduction a été associée à une activation moindre d'ERK et de mTOR, deux systèmes de signalisation qui favorisent la croissance cellulaire et la synthèse de nouveaux composants cellulaires.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 le signal inflammatoire PGE2-EP4 peut converger vers PI3K-AKT-mTOR dans le microenvironnement tumoral. Des études indépendantes confirment que la PGE2 et l'EP4 peuvent activer PI3K/ERK, favoriser la prolifération cellulaire et maintenir des cellules myéloïdes immunosuppressives dans les modèles expérimentaux. Cependant, la démonstration directe d'une chaîne PGE2-EP4-mTOR chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal reste limitée ; la signification clinique nécessite des études supplémentaires.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24494632

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 EP4, l'un des récepteurs par lesquels la PGE2 transmet des signaux aux cellules, favorise le développement de tumeurs intestinales lorsqu'il est exprimé par les cellules myéloïdes. Les cellules myéloïdes comprennent, entre autres, des cellules de type macrophage et des cellules dendritiques : des composants du système immunitaire qui, au sein d'une tumeur, peuvent assumer des fonctions favorables ou défavorables à la croissance néoplasique.L'hypothèse des auteurs était que l'élimination sélective d'EP4 de ces cellules réduirait les adénomes intestinaux et atténuerait les signaux moléculaires qui soutiennent la prolifération. C'est la raison précise pour laquelle l'étude est pertinente par rapport au paragraphe 5.7 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi : elle documente, dans un modèle de tumorigenèse intestinale, le segment PGE2-EP4 dans les cellules myéloïdes une activation moindre observée de PI3K/AKT/mTOR et ERK lorsque EP4 est éliminé une charge adénomateuse réduite.L'étude peut démontrer un effet causal de la délétion génétique d'EP4 dans le modèle murin utilisé. Elle ne peut cependant pas établir que la même intervention prévient ou guérit le cancer colorectal chez l'homme. De plus, étant donné que ERK et mTOR ont été mesurés dans les tissus des adénomes après la délétion d'EP4, le design montre une forte association biologique dans la tumeur de la souris, mais n'identifie pas à lui seul toutes les étapes cellulaires intermédiaires reliant les cellules myéloïdes aux cellules épithéliales de l'adénome.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Une étude expérimentale a été menée sur des souris ApcMin/+, un modèle murin génétiquement prédisposé à développer des adénomes intestinaux. Les auteurs ont croisé ces animaux avec des souris porteuses d'une délétion conditionnelle du gène EP4 dans les cellules CD11b-positives, c'est-à-dire les cellules myéloïdes. Le groupe témoin comprenait des souris ApcMin/+ chez qui EP4 n'était pas supprimé dans les cellules myéloïdes.Les animaux ont été sacrifiés à l'âge de 20 semaines. L'intestin a été examiné en aveugle, c'est-à-dire sans que la personne comptant les polypes ne connaisse le groupe expérimental, et le nombre ainsi que le diamètre des adénomes ont été mesurés. Pour la comparaison principale, 15 souris témoins et 14 souris présentant une délétion myéloïde d'EP4 ont été incluses. Étant donné que le transgène CD11b-Cre était inséré dans le chromosome Y, la délétion d'EP4 dans les cellules myéloïdes ne concernait que les mâles.Les auteurs ont utilisé l'immunohistochimie et l'immunofluorescence, des techniques permettant de localiser les protéines dans les tissus, ainsi que l'immunobuvardage (immunoblotting) pour mesurer les protéines extraites des adénomes. Ils ont évalué la forme phosphorylée, c'est-à-dire activée, d'ERK, PI3K, PDK1, AKT, mTOR et des protéines situées en aval de mTOR. Des marqueurs associés aux cellules myéloïdes de phénotype M2, tels que l'arginase-1 et le récepteur de l'interleukine 4 alpha, ainsi qu'un marqueur associé au phénotype M1, l'iNOS, ont également été mesurés.Dans une seconde expérience, des souris ApcMin/+ âgées de 16 semaines ont reçu pendant une semaine l'antagoniste sélectif d'EP4 L-161,982, à raison de 10 mg/kg par jour par voie intrapéritonéale, ou une solution physiologique. Le nombre total d'animaux pour cette partie n'est pas rapporté de manière uniforme pour chaque analyse ; pour certains marqueurs moléculaires, n=5 est indiqué. Enfin, le modèle cellulaire murin RAW264.7 a été utilisé pour évaluer l'effet de la PGE2 et de l'antagoniste d'EP4 sur l'expression de l'iNOS.Les données ont été exprimées sous forme de moyennes avec erreur standard. Les auteurs rapportent l'utilisation du test exact de Fisher, de l'analyse de la variance et du test de Bonferroni. Les critères formels d'exclusion des animaux, le calcul préalable de la taille de l'échantillon ou la randomisation de l'attribution au traitement pharmacologique ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Le résultat principal a été une réduction marquée de la charge d'adénomes intestinaux lorsque EP4 a été éliminé dans les cellules myéloïdes. Les souris présentant une délétion myéloïde d'EP4 ont développé en moyenne 27,3 ± 4,1 adénomes par animal, contre 83,6 ± 7,0 dans le groupe témoin ; la différence était statistiquement significative (P<0,0001). La taille des

adénomes était également inférieure dans le groupe avec délétion. Dans le côlon, en revanche, le nombre moyen d'adénomes était similaire : 1,44 ± 0,34 chez les témoins et 1,67 ± 0,37 chez les souris avec délétion.En termes simples, supprimer EP4 des cellules myéloïdes a coïncidé avec des tumeurs intestinales moins nombreuses et moins volumineuses. Sur le plan moléculaire, dans les adénomes des souris avec délétion, la phosphorylation d'ERK, une protéine qui transmet des signaux de croissance, a diminué. L'expression de la cycline D1, de Ki67 et de c-Myc, des indicateurs compatibles avec une prolifération cellulaire moindre, a également diminué. Pour ERK, la cycline D1, Ki67 et mTOR, les analyses histologiques rapportent P<0,001 sur des échantillons de quatre animaux par groupe.La donnée la plus pertinente pour le récit du livre concerne l'axe PI3K/AKT/mTOR. Dans les adénomes des souris dépourvues d'EP4 dans les cellules myéloïdes, les auteurs ont observé une phosphorylation moindre de PI3K, PDK1, AKT, raptor et mTOR. Les protéines situées en aval de mTOR ont également diminué, notamment p70 S6K, eIF-4B et rpS6. L'immunobuvardage (immunoblotting) a confirmé des niveaux inférieurs de p-AKT, p-mTOR et p-p70 S6K. Ces résultats indiquent que, dans ce tissu tumoral murin, la perte d'EP4 dans les cellules myéloïdes est associée à une activité moindre de l'axe qui soutient la croissance et la production de protéines.La délétion génétique a également réduit les marqueurs des cellules myéloïdes M2, une classification expérimentale utilisée pour décrire des cellules souvent associées à la réparation tissulaire et à l'immunosuppression. Les cellules positives pour l'arginase-1 sont passées de 57,96 ± 5,5 à 5,7 ± 1,6 par champ microscopique à fort grossissement (P<0,001 ; six animaux par groupe). Les cellules positives pour IL-4Ra ont diminué de 113,2 ± 10,7 à 22,2 ± 4,8 par champ (P<0,001 ; six animaux par groupe).L'antagoniste pharmacologique d'EP4 a produit des résultats cohérents mais plus éphémères : après une semaine, il a réduit la phosphorylation d'ERK et de mTOR, diminué l'arginase-1 et augmenté iNOS. Dans les cellules RAW264.7, la PGE2 a réduit l'ARN messager d'iNOS ; le prétraitement avec le L-161,982 a empêché cette réduction. Les expériences soutiennent donc un rôle d'EP4 dans le maintien d'un environnement myéloïde moins orienté vers des fonctions antitumorales, mais ne démontrent pas que les marqueurs M1 et M2 représentent de manière complète toutes les fonctions des cellules immunitaires présentes dans les tumeurs.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de cette étude est qu'un signal inflammatoire n'a pas nécessairement besoin d'agir uniquement sur la cellule tumorale pour favoriser la croissance d'un adénome. Il peut également agir sur les cellules immunitaires entourant la lésion, en modifiant le microenvironnement tumoral, c'est-à-dire l'ensemble des cellules et des signaux présents autour de la tumeur.Dans le modèle étudié, le mécanisme documenté est le suivant : la signalisation de la PGE2 via EP4 dans les cellules myéloïdes favorise un contexte associé à une activation accrue d'ERK et de l'axe PI3K/AKT/mTOR dans les adénomes. Lorsque EP4 est éliminé, la phosphorylation de ces protéines, les marqueurs de prolifération et le nombre d'adénomes diminuent. La phosphorylation est un changement chimique qui agit souvent comme un interrupteur moléculaire ; dans ce cas, des valeurs plus faibles de p-AKT ou p-mTOR indiquent une activité moindre de ces signaux détectable dans le tissu.Cela correspond au passage du paragraphe 5.7 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, selon lequel la PGE2-EP4 peut agir en amont de l'activation de mTOR dans les contextes inflammatoires. Toutefois, la formulation la plus fidèle aux données reste prudente : l'étude démontre que la délétion d'EP4 myéloïde réduit simultanément les adénomes et l'activation de PI3K/AKT/mTOR et d'ERK chez les souris ApcMin/+ ; elle ne démontre pas qu'EP4 soit l'unique moteur de mTOR, ni que toutes les conditions d'inflammation chronique chez l'homme suivent la même séquence.Une limite supplémentaire réside dans le fait que le modèle ApcMin/+ développe principalement des adénomes de l'intestin grêle, alors que le cancer colorectal humain présente des localisations, des délais d'évolution, des altérations génétiques et des interactions immunitaires plus hétérogènes. Les résultats sont donc particulièrement solides en tant que preuve mécanistique et préclinique, et non en tant que preuve clinique d'efficacité thérapeutique.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation indépendante du lien entre PGE2, EP4 et les signaux prolifératifs provient d'une étude sur des cellules murines d'adénocarcinome du côlon CT26 et d'expériences sur des souris porteuses de tumeurs. L'inhibition de la cyclo-oxygénase a réduit la prolifération cellulaire et les effets ont été restaurés par la PGE2 ou par un agoniste sélectif d'EP4. Les auteurs ont lié le rétablissement de la prolifération à l'activation de PI3K et d'ERK. Chez les souris, l'inhibition de la COX-2 a réduit le nombre et la taille des tumeurs CT26, ainsi que les niveaux tumoraux de PGE2. Cette étude soutient le mécanisme en amont de la chaîne : PGE2 EP4 PI3K/ERK prolifération. Il s'agit d'une confirmation causale expérimentale, mais elle ne mesure pas mTOR et utilise un modèle de tumeur transplantée, différent des adénomes spontanés du modèle ApcMin/+ [1].Une deuxième étude, menée sur des cellules humaines HCA-7 de carcinome du côlon, a montré que la PGE2 augmente la phosphorylation d'ERK et la prolifération cellulaire. L'antagoniste d'EP4 L-161,982 a complètement bloqué à la fois l'augmentation d'ERK phosphorylé et l'augmentation de la prolifération induites par la PGE2. À 60 minutes, la PGE2 a augmenté la phosphorylation d'ERK1 et d'ERK2 d'environ 3,5 et 5 fois respectivement ; le prétraitement avec l'antagoniste a aboli cette réponse. Cette preuve confirme dans des cellules humaines la branche PGE2 EP4 ERK croissance, mais le système est une culture cellulaire exposée à des concentrations expérimentales et ne reproduit pas l'intégralité du microenvironnement tumoral [2].La partie immunitaire de l'étude originale est soutenue par une recherche indépendante sur des modèles murins de tumeur colorectale. Les auteurs ont identifié EP4 comme régulateur des cellules myéloïdes immunosuppressives et ont observé que l'antagoniste sélectif TP-16 réduisait les marqueurs associés aux cellules myéloïdes suppressives, favorisait l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et augmentait la réponse au traitement anti-PD-1. Dans le modèle murin de tumeur colorectale associée à une inflammation chronique, le blocage d'EP4 a donc modifié le microenvironnement vers une réponse immunitaire plus active. L'étude ne démontre pas directement l'activation de mTOR, mais confirme de manière indépendante le rôle d'EP4 dans les cellules myéloïdes pro-tumorales mentionné par la publication analysée [3].Dans l'ensemble, les preuves indépendantes dessinent un réseau cohérent : la PGE2 peut activer EP4 ; EP4 peut stimuler PI3K/ERK et la prolifération dans les cellules tumorales ; EP4 peut également soutenir les cellules myéloïdes immunosuppressives dans le microenvironnement. L'étude originale ajoute à ce réseau l'observation, dans le modèle ApcMin/+, de la réduction concomitante d'AKT, de mTOR et des protéines en aval de mTOR lorsque EP4 est éliminé dans les cellules myéloïdes.

7. PREUVES DISCORDANTES

Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée montrant, dans le même type de modèle d'adénomes intestinaux, une augmentation de la tumorigenèse après la perte d'EP4 dans les cellules myéloïdes. Il existe toutefois des limites importantes à la généralisation de ce récit.Une étude comparative sur des modèles immunitaires murins et humains a montré que l'inhibition simultanée d'EP2 et d'EP4 était plus efficace que l'inhibition sélective de l'un ou l'autre des deux récepteurs pour restaurer l'activation immunitaire et réduire la charge tumorale, y compris dans un modèle ApcMin/+. Ce résultat ne contredit pas le rôle d'EP4 observé dans l'étude originale, mais indique que la PGE2 peut utiliser des voies partiellement redondantes : dans certains contextes, bloquer uniquement EP4 pourrait ne pas suffire pour obtenir l'effet biologique maximal [4].Les réponses des cellules épithéliales à la PGE2 dépendent également de l'expression relative des différents récepteurs EP, de la concentration du ligand et du modèle cellulaire. Pour cette raison, la chaîne PGE2-EP4-PI3K/AKT/mTOR est biologiquement plausible et expérimentalement étayée, mais elle ne doit pas être considérée comme identique dans tous les cancers du côlon ou à tous les stades de la maladie.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude faisant l'objet de la revue des preuves des publications indépendantes utilisées pour confirmer ou délimiter le même récit scientifique.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Animale, génétique et pharmacologique	Souris ApcMin/+ avec délétion de EP4 dans les cellules myéloïdes ; cellules RAW264.7	La délétion myéloïde de EP4 a réduit les adénomes, p-ERK, p-AKT, p-mTOR et les marqueurs M2.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et animale	Cellules murines CT26 et souris avec tumeurs CT26 transplantées	La PGE2 ou l'agoniste EP4 ont rétabli la prolifération après inhibition de la COX via PI3K/ERK ; l'inhibition de COX-2 a réduit les tumeurs.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire	Cellules humaines HCA-7 de carcinome du côlon	L'antagoniste EP4 a bloqué l'augmentation de ERK phosphorylé et de la prolifération induites par la PGE2.	confirmation directe	faible
[3]	Cellulaire et animale	Modèles murins de tumeur colorectale et cellules myéloïdes CD11b-positives	Le blocage de EP4 a réduit les caractéristiques immunosuppressives myéloïdes et amélioré l'activité antitumorale.	confirmation indirecte	modérée
[4]	Cellulaire et animale	Cellules immunitaires murines et humaines ; modèle murin ApcMin/+	Le blocage combiné EP2/EP4 s'est révélé plus efficace que les antagonistes isolés dans certains modèles.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée démontre de manière convaincante, dans le modèle murin ApcMin/+, que le récepteur EP4 exprimé par les cellules myéloïdes contribue à la tumorigenèse intestinale. L'élimination de ce récepteur a réduit le nombre et la taille des adénomes et a été associée à une diminution de l'activité d'ERK et de l'axe PI3K/AKT/mTOR.Des recherches indépendantes confirment que la voie PGE2-EP4 peut favoriser la prolifération et les signaux ERK/PI3K dans les cellules du cancer du côlon et maintenir des fonctions immunosuppressives dans le microenvironnement tumoral. Le récit est donc bien étayé aux niveaux mécanistique et préclinique. Il reste nécessaire de vérifier dans quelle mesure cette chaîne est reproductible dans les tissus humains et si le blocage d'EP4 peut offrir des bénéfices cliniques sûrs et efficaces.

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] **The EP4 receptor antagonist, L-161,982, blocks prostaglandin E2-induced signal transduction and cell proliferation in HCA-7 colon cancer cells**
CHERUKURI et al., 2007
Experimental Cell Research
DOI: https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.06.004

[2] **Reprogramming immunosuppressive myeloid cells facilitates immunotherapy for colorectal cancer**
Lu et al., 2021
EMBO Molecular Medicine
DOI: https://doi.org/10.15252/emmm.202012798

[3] **Dual Blockade of EP2 and EP4 Signaling is Required for Optimal Immune Activation and Antitumor Activity Against Prostaglandin-Expressing Tumors**
Francica et al., 2023
Cancer Research Communications
DOI: https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-23-0249

[4] **Colon Carcinoma Cell Growth Is Associated with Prostaglandin E2/EP4 Receptor-evoked ERK Activation**
Pozzi et al., 2004
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M313989200