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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

# Rôle de la bêta-arrestine 1 dans la progression métastatique du cancer colorectal - Revue des preuves

**D.ssa M. Mondini**[1]

1 Biologiste, Italy

## 1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné comment la prostaglandine E2 (PGE2, médiateur lipidique produit lors de l'inflammation) peut favoriser la propagation du carcinome colorectal. Dans les cellules tumorales, les auteurs ont observé la formation d'un complexe entre le récepteur EP4, la bêta-arrestine 1 et c-Src, une protéine qui transmet des signaux intracellulaires. Ce complexe a été associé à l'activation indirecte de l'EGFR et de la protéine AKT, avec des effets sur la migration cellulaire in vitro et sur la propagation au foie dans un modèle in vivo.Dans le paragraphe 5.6 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue spécifiquement au récit selon lequel le signal PGE2-EP4 peut activer l'EGFR et soutenir des programmes cellulaires liés à la migration et à la capacité métastatique. Des études indépendantes confirment la transactivation de l'EGFR induite par la PGE2 et, dans les cellules colorectales, une voie dépendante de l'EP4. Cependant, la voie moléculaire n'est pas identique dans tous les modèles : dans certaines cellules colorectales, l'EP4 favorise des caractéristiques pro-tumorales sans transactiver l'EGFR. La confirmation est donc avant tout mécanistique et expérimentale.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24498538

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 bêta-arrestine 1, une protéine capable d'organiser les signaux provenant des récepteurs membranaires, était nécessaire pour relier la PGE2 au récepteur du facteur de croissance épidermique, EGFR. Les auteurs ont évalué l'hypothèse selon laquelle la liaison de la PGE2 au récepteur EP4 formait un complexe avec la bêta-arrestine 1 et c-Src, capable d'activer l'EGFR et les signaux cellulaires en aval.La pertinence par rapport au paragraphe du livre est précise. La publication ne démontre pas l'intégralité de la séquence décrite dans le chapitre, de la condition métabolique initiale jusqu'à la croissance tumorale chez l'homme. Elle documente en revanche le segment expérimental PGE2 EP4/bêta-arrestine 1/c-Src transactivation de l'EGFR AKT migration cellulaire et dissémination métastatique dans le modèle utilisé.L'étude peut donc démontrer que, dans les conditions expérimentales examinées, interrompre l'interaction entre la bêta-arrestine 1 et c-Src réduit la migration des cellules de carcinome colorectal et la dissémination vers le foie dans le modèle in vivo. Elle ne peut pas démontrer que le même mécanisme est présent dans toutes les tumeurs colorectales humaines, ni que la PGE2 produite dans chaque contexte inflammatoire provoque des métastases chez l'homme.

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

Seul le résumé de la publication est disponible. Les auteurs ont étudié des cellules de carcinome colorectal exprimant soit de la bêta-arrestine 1 normale, soit des formes mutées de cette même protéine. Ils ont évalué les effets de la PGE2 sur l'association physique entre EP4, la bêta-arrestine 1 et c-Src, sur l'activation indirecte de l'EGFR et sur la signalisation en aval d'AKT, une protéine impliquée dans la survie et la motilité cellulaire.Le résumé fait également état d'expériences sur la migration cellulaire in vitro et sur la dissémination métastatique au foie in vivo. La taille des échantillons, le type précis de modèle animal, les concentrations de PGE2, la durée des traitements, les critères d'évaluation des métastases, les techniques de laboratoire détaillées, les analyses statistiques et les valeurs numériques ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

## 4. RÉSULTATS

Le résultat central est que la PGE2 a induit l'association entre EP4, la bêta-arrestine 1 et c-Src. En termes simples, le signal inflammatoire a réuni trois composants cellulaires au sein d'un complexe capable de transmettre le message vers d'autres voies de croissance et de mouvement. Ce complexe a été associé à la transactivation de l'EGFR, c'est-à-dire à son activation indirecte sans que son ligand habituel ne soit nécessairement à l'origine du signal.En aval de l'EGFR, les auteurs ont détecté l'activation d'AKT. La signification biologique proposée est que la PGE2 n'agit pas seulement comme un signal inflammatoire, mais qu'elle peut renforcer des programmes qui aident les cellules tumorales à se déplacer. L'interaction entre la bêta-arrestine 1 et c-Src a été décrite comme critique, tant pour la migration des cellules en culture que pour la propagation de la maladie au foie dans le modèle in vivo.Le résumé ne rapporte pas de valeurs absolues, de pourcentages de réduction de la migration ou de la charge métastatique, de valeurs P, d'intervalles de confiance, du nombre de répliques ou de la taille des groupes d'animaux. Il n'est donc pas possible de quantifier, à partir du matériel disponible, l'ampleur de l'effet ni d'en évaluer la précision statistique.

## 5. INTERPRÉTATION

Pour le lecteur, la signification principale est qu'une molécule liée à l'inflammation peut activer, par l'intermédiaire de son récepteur, un réseau de signaux qui facilite le mouvement des cellules tumorales. Dans le modèle étudié, EP4 n'apparaît pas comme un simple point de réception du signal : il participe à la formation d'un complexe avec la bêta-arrestine 1 et c-Src, nécessaire pour activer EGFR et AKT.Le segment le plus directement documenté est PGE2 EP4/bêta-arrestine 1/c-Src EGFR/AKT migration et diffusion métastatique expérimentale. Il s'agit de la correspondance scientifique avec la phrase du livre sur l'interruption du complexe et sur la réduction de la migration et de la capacité métastatique.L'interprétation doit cependant rester circonscrite. Les travaux utilisent des modèles cellulaires et un modèle in vivo non détaillé dans le résumé disponible. Ils n'établissent pas qu'EP4 active EGFR avec le même mécanisme dans chaque tissu ou

lignée tumorale. Ils ne démontrent pas non plus que l'hyperinsulinémie soit la cause de la production de PGE2 dans le contexte étudié.

## 6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation du lien entre la PGE2 et l'EGFR provient d'expériences indépendantes menées sur des lignées cellulaires de cancer du côlon Caco-2, LoVo et HT-29, ainsi que sur des cellules gastriques non tumorales. La PGE2 a rapidement augmenté la phosphorylation de l'EGFR, c'est-à-dire son activation, et a activé ERK2, un signal lié à la prolifération. Le blocage de l'EGFR a réduit l'activation d'ERK2, l'expression de c-fos et la prolifération induites par la PGE2. Le blocage de c-Src, des métalloprotéinases ou du ligand TGF-alpha a empêché la transactivation. Ces travaux confirment le passage PGE2 c-Src EGFR, mais proposent un mécanisme impliquant la libération d'un ligand de l'EGFR et n'évaluent pas spécifiquement le complexe EP4/bêta-arrestine 1 [1].Dans des cellules HCA-7 de carcinome du côlon, une deuxième étude a identifié EP4 comme le récepteur nécessaire à un circuit d'amplification : la stimulation par la PGE2 a activé EP4, la protéine Gai et PI3K, une voie qui régule plusieurs signaux de croissance. Les métalloprotéinases ont ensuite libéré un ligand lié à la membrane, capable de transactiver l'EGFR, d'activer ERK et d'augmenter l'expression de COX-2. Étant donné que COX-2 contribue à la production de PGE2, le résultat est cohérent avec un circuit PGE2 EP4 EGFR COX-2 production supplémentaire de PGE2. Il s'agit d'une confirmation directe de la connexion EP4-EGFR dans une lignée de carcinome colorectal, mais cela reste une expérience menée sur une seule lignée cellulaire [2].Une troisième étude a vérifié la relation EP4-EGFR dans des modèles murins de tumorigenèse gastrique. Dans les tumeurs gastriques des souris, le signal PGE2 via EP4 a augmenté l'activation de l'EGFR en induisant des ligands de l'EGFR et des protéases ADAM, des enzymes qui libèrent des signaux de croissance à partir de la membrane. Les auteurs ont également observé que l'inhibition de l'EGFR réduisait le développement tumoral dans ce modèle. Cette preuve ne concerne pas le côlon et ne vérifie pas la bêta-arrestine 1, mais elle renforce la plausibilité biologique de la transactivation EP4-EGFR in vivo [3].

## 7. PREUVES DISCORDANTES

Une preuve directement pertinente montre que le parcours n'est pas invariable. Dans des cellules HT-29 de carcinome colorectal rendues à haute expression d'EP4, l'activation d'EP4 par la PGE2 a augmenté la résistance à l'apoptose, c'est-à-dire à la mort cellulaire programmée, et la croissance indépendante de l'adhésion. Cependant, elle n'a pas augmenté la prolifération et n'a pas provoqué de transactivation de l'EGFR. Dans ce modèle, l'effet anti-apoptotique a été associé surtout à l'augmentation de l'AMP cyclique, un messager intracellulaire, et à la phosphorylation de CREB [4].Ce résultat ne nie pas le mécanisme observé dans l'étude analysée, mais indique qu'EP4 peut utiliser des voies différentes selon la lignée cellulaire, le niveau d'expression du récepteur et le contexte moléculaire. La phrase du livre doit donc être lue comme la description d'une voie expérimentalement documentée, et non comme une règle universelle pour toutes les cellules tumorales ou pour tous les effets de la PGE2.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude faisant l'objet de la Révision des preuves des publications indépendantes utilisées pour confirmer ou délimiter le passage narratif du livre.

### Quadro comparativo

| Référence | Type d'étude | Population ou modèle | Résultat principal | Direction de la preuve | Force de la preuve |
|---|---|---|---|---|---|
| Étude originale | Cellulaire et modèle in vivo | Cellules de carcinome colorectal avec bêta-arrestine 1 normale ou mutée ; modèle in vivo non spécifié dans le résumé | La PGE2 a formé un complexe EP4/bêta-arrestine 1/c-Src, activé EGFR et AKT ; l'interruption de l'interaction a réduit la migration et la dissémination hépatique expérimentale | confirmation directe | modérée |
| [1] | Cellulaire | Lignées Caco-2, LoVo et HT-29 de cancer du côlon ; cellules gastriques RGM1 | La PGE2 a rapidement augmenté l'activation d'EGFR et ERK2 ; des inhibiteurs d'EGFR, c-Src, métalloprotéinases ou TGF-alpha ont réduit le signal | confirmation indirecte | modérée |
| [2] | Cellulaire | Cellules HCA-7 de carcinome du côlon humain | La PGE2 via EP4 a activé Gai, PI3K, les métalloprotéinases, EGFR et ERK, augmentant COX-2 | confirmation directe | modérée |
| [3] | Animal et cellulaire | Modèles murins de tumorigenèse gastrique | Le signal PGE2-EP4 a augmenté les ligands d'EGFR et les protéases ADAM, avec activation d'EGFR dans les tumeurs gastriques | preuve biologiquement cohérente | modérée |
| [4] | Cellulaire | Cellules HT-29 de carcinome colorectal avec surexpression d'EP4 | EP4 a augmenté la résistance à l'apoptose et la croissance indépendante de l'adhésion, mais n'a pas transactivé EGFR | preuve discordante | modérée |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement une étape spécifique du mécanisme : dans les conditions expérimentales examinées, la PGE2 peut utiliser EP4, la bêta-arrestine 1 et c-Src pour activer l'EGFR et favoriser la migration des cellules de carcinome colorectal. Les preuves indépendantes confirment assez bien le lien PGE2-EP4-EGFR et sa pertinence biologique.La chaîne complète menant à la métastase humaine n'est cependant pas démontrée. Les preuves disponibles proviennent principalement de cellules en culture et de modèles animaux, tandis qu'un modèle colorectal indépendant montre qu'EP4 peut produire des effets pro-tumoraux sans transactiver l'EGFR. Le mécanisme est donc bien étayé sur le plan moléculaire, mais nécessite une validation clinique et une meilleure définition des contextes dans lesquels chaque voie de signalisation prédomine.

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] **Induction of cyclooxygenase-2 expression by prostaglandin E2 stimulation of the prostanoid EP4 receptor via coupling to Gai and transactivation of the epidermal growth factor receptor in HCA-7 human colon cancer cells**
Yoshida et al., 2013
*European Journal of Pharmacology*
DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.002

[3] **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

[4] **Prostaglandin E2-EP4 receptor signalling promotes tumorigenic behaviour of HT-29 human colorectal cancer cells**
Hawcroft et al., 2007
*Oncogene*
DOI: https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210113