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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Attivazione della segnalazione del recettore del fattore di crescita epidermico attraverso la via del recettore EP4 della prostaglandina E2 durante la tumorigenesi gastrica - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24437023

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato se la prostaglandina E2 (PGE2), un mediatore lipidico dell'infiammazione, possa attivare indirettamente il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), una proteina di membrana che trasmette segnali di crescita e sopravvivenza cellulare. In modelli murini transgenici di tumore gastrico, la via della PGE2 ha aumentato l'espressione di ligandi di EGFR e di proteasi ADAM, enzimi che possono liberare questi ligandi e renderli disponibili per attivare il recettore. Il blocco di EP4 ha soppresso questa induzione; l'associazione tra inibitori di EGFR e COX-2 ha ridotto significativamente la tumorigenesi nei topi.Nel capitolo 5 di “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce al passaggio PGE2 → EP4 → attivazione di EGFR, inserito nella descrizione di un circuito tra infiammazione e segnali di crescita. Studi indipendenti confermano che PGE2 può attivare EGFR e segnali a valle in cellule gastriche, intestinali, tumorali del colon e cardiache. Tuttavia, gli effetti di EP4 dipendono dal tipo cellulare: in alcune linee di carcinoma gastrico umano la sua stimolazione ha ridotto, anziché aumentare, la proliferazione. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se la segnalazione della PGE2 potesse spiegare l'attivazione di EGFR *in vivo* durante lo sviluppo di tumori gastrici. Gli autori hanno valutato l'ipotesi che il recettore EP4, uno dei quattro recettori cellulari della PGE2, favorisca l'attivazione di EGFR aumentando la disponibilità dei suoi ligandi e degli enzimi che li rilasciano dalla superficie cellulare.La pertinenza con il capitolo 5 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi è specifica. Il libro descrive la PGE2 come un segnale che, attraverso EP4, può riattivare EGFR e amplificare programmi cellulari di crescita. Lo studio analizzato documenta proprio il segmento PGE2/EP4 ligandi di EGFR e proteasi ADAM attivazione di EGFR nel contesto di tumori gastrici murini. Non valuta invece l'iperinsulinemia, la produzione di acido arachidonico né dimostra direttamente l'intera sequenza PI3K–AKT–mTOR nell'uomo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori riportano di avere utilizzato topi transgenici che sviluppavano tumori gastrici in seguito ad attivazione oncogenica e induzione della via della PGE2. Hanno confrontato l'espressione di ligandi di EGFR, fra cui amphiregulina ed epiregulina, e di proteasi ADAM nei tumori gastrici. Le ADAM sono enzimi che possono tagliare e liberare porzioni di proteine di membrana, compresi alcuni ligandi di EGFR.Sono stati inoltre impiegati un inibitore selettivo di EP4 e trattamenti in grado di inibire EGFR e COX-2. COX-2 è l'enzima che contribuisce alla produzione di PGE2. L'abstract riferisce anche esperimenti su macrofagi attivati e cellule epiteliali gastriche, per distinguere possibili effetti diretti della segnalazione EP4 da effetti indiretti associati all'infiammazione.La numerosità degli animali e delle colture cellulari, i criteri di inclusione ed esclusione, dosi, durata dei trattamenti, metodi analitici dettagliati, endpoint predefiniti e procedure statistiche non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Nei tumori gastrici murini, l'attivazione della via della PGE2 si è associata a un aumento significativo dell'espressione di quattro ligandi di EGFR: epiregulina, amphiregulina, HB-EGF e betacellulina. È aumentata anche l'espressione di ADAM8, ADAM9, ADAM10 e ADAM17. In termini semplici, il tumore presentava più molecole capaci di fornire a EGFR il segnale necessario per attivarsi e più enzimi potenzialmente capaci di renderle disponibili.L'inibizione del recettore EP4 ha soppresso l'ampia induzione dei ligandi di EGFR e delle ADAM. Nei macrofagi attivati, la segnalazione EP4 ha indotto amphiregulina ed epiregulina. Nelle cellule epiteliali gastriche, EP4 era invece necessario per l'espressione basale di epiregulina. Le ADAM non sono state indotte direttamente dalla PGE2 in queste cellule; gli autori hanno quindi proposto un meccanismo indiretto, verosimilmente mediato dalla risposta infiammatoria associata alla PGE2.La combinazione di inibitori di EGFR e COX-2 ha soppresso significativamente la tumorigenesi gastrica nei topi transgenici. L'abstract non riporta valori assoluti, percentuali di riduzione, valori di P, intervalli di confidenza o numerosità sperimentali. Il risultato sostiene un collegamento funzionale tra via COX-2/PGE2, EP4 ed EGFR nel modello murino, ma non quantifica nel materiale disponibile l'entità precisa dell'effetto né dimostra un beneficio clinico nelle persone.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico principale è che una molecola prodotta durante l'infiammazione può aumentare i segnali che favoriscono l'attivazione di un recettore coinvolto nella crescita cellulare. Nel modello studiato, PGE2 non appare quindi soltanto come un prodotto finale dell'infiammazione: attraverso EP4 contribuisce ad aumentare ligandi di EGFR e proteasi ADAM, creando condizioni favorevoli alla segnalazione di EGFR.Il dettaglio tecnico è una forma di transattivazione: EP4, pur essendo un recettore diverso da EGFR, può favorire l'accensione di EGFR indirettamente. Gli autori indicano che questo avviene attraverso l'induzione di amphiregulina, epiregulina e altri ligandi, non necessariamente tramite un unico meccanismo intracellulare rapido. Il segmento più

direttamente documentato è quindi PGE2 EP4 aumento di ligandi di EGFR e ADAM attivazione di EGFR nel tumore gastrico del topo.Questo dato è coerente con il passaggio del libro, ma richiede una precisazione: lo studio non dimostra che EP4 aumenti direttamente l'espressione del recettore EGFR stesso. Dimostra soprattutto l'aumento di molecole che possono attivarlo. Inoltre, l'asse PI3K–AKT–mTOR è soltanto parzialmente rappresentato nell'abstract disponibile: non è possibile attribuire allo studio una dimostrazione completa dell'intero circuito molecolare descritto nel libro.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma del collegamento generale tra PGE2 ed EGFR proviene da esperimenti in cellule epiteliali gastriche normali e linee cellulari di carcinoma del colon. Pai e colleghi hanno osservato che PGE2 induceva rapidamente la fosforilazione di EGFR, cioè l'attivazione biochimica del recettore, e del segnale ERK2, coinvolto nella proliferazione. Il blocco di EGFR riduceva l'attivazione di ERK2, l'espressione di *c-fos* e la proliferazione indotte da PGE2. Il blocco di metalloproteasi, TGF-alfa o c-Src interrompeva la transattivazione, sostenendo una catena che comprende rilascio di ligandi e attivazione di EGFR [1]. Questo studio conferma il passaggio PGE2 EGFR e il possibile coinvolgimento di enzimi che liberano ligandi, ma non identifica EP4 come recettore responsabile.In linee di carcinoma colorettale, Buchanan e colleghi hanno mostrato che PGE2 induceva in pochi minuti la fosforilazione di EGFR e l'attivazione di AKT, una proteina che trasmette segnali di sopravvivenza e movimento cellulare. Gli inibitori della tirosin-chinasi di EGFR abolivano l'attivazione di AKT indotta da PGE2. La migrazione e l'invasione cellulare aumentate dalla PGE2 dipendevano quindi dalla transattivazione di EGFR [2]. Il lavoro conferma il tratto EGFR PI3K/AKT della narrazione, ma in cellule tumorali del colon e senza dimostrare il coinvolgimento di EP4 o mTOR.Un supporto più diretto al segmento EP4 EGFR deriva da colture primarie di miociti ventricolari neonatali. Mendez e LaPointe hanno osservato che PGE2 fosforilava rapidamente EGFR; un antagonista di EP4 bloccava questa fosforilazione. L'inibitore di EGFR AG-1478 aboliva la sintesi proteica indotta da PGE2, mentre l'antagonista di EP4 la riduceva solo parzialmente. Anche l'attivazione di p42/44 MAPK, una via che regola la crescita cellulare, veniva inibita dal blocco di EP4 e di EGFR [3]. La sequenza causale è ben dimostrata in queste cellule, ma il tessuto cardiaco non è un tumore gastrico.Nel complesso, le ricerche indipendenti convergono sulla possibilità che PGE2 attivi EGFR e segnali a valle coinvolti nella crescita, nella migrazione o nella sintesi proteica. L'originalità dello studio analizzato consiste nell'aver collocato questa relazione nel microambiente di tumori gastrici murini e nell'aver collegato EP4 all'induzione di più ligandi di EGFR e ADAM.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un risultato pertinente ma di direzione opposta è stato osservato in quattro linee cellulari di carcinoma gastrico umano. Okuyama e colleghi hanno rilevato l'espressione di EP2 e EP4 in tutte le linee esaminate e hanno osservato che agonisti selettivi di EP2 o EP4 inducevano una riduzione della proliferazione, accompagnata da un aumento di AMP ciclico, un messaggero cellulare [4].Questo studio non ha valutato la transattivazione di EGFR e non confuta direttamente il meccanismo osservato nel modello murino. Mostra tuttavia che l'attivazione di EP4 non produce necessariamente un effetto proliferativo in ogni contesto gastrico. La risposta può dipendere dalla linea cellulare, dalla presenza di altri recettori, dai segnali intracellulari dominanti e dal microambiente infiammatorio, elementi che una coltura cellulare semplificata non riproduce integralmente.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue l'evidenza ottenuta nello studio originale dalle verifiche indipendenti e dal risultato discordante pertinente.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale e cellulare	Topi transgenici con tumori gastrici; macrofagi e cellule epiteliali gastriche	La via PGE2/EP4 aumenta ligandi di EGFR e ADAM; il blocco di EP4 sopprime l'induzione.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare	Cellule epiteliali gastriche normali e linee di carcinoma del colon	PGE2 aumenta rapidamente la fosforilazione di EGFR e il segnale ERK; inibitori di EGFR riducono proliferazione e segnali a valle.	conferma indiretta	moderata
[2]	Cellulare e campioni umani	Linee di carcinoma colorettale e confronto fra tessuti colorettali normali e maligni	PGE2 attiva rapidamente EGFR e AKT; il blocco di EGFR elimina l'attivazione di AKT e riduce migrazione e invasione.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[3]	Cellulare	Miociti ventricolari neonatali in coltura primaria	Il blocco di EP4 impedisce la fosforilazione di EGFR indotta da PGE2; l'inibizione di EGFR blocca la sintesi proteica.	conferma diretta	moderata
[4]	Cellulare	Quattro linee cellulari di carcinoma gastrico umano	Agonisti selettivi di EP2 ed EP4 riducono la proliferazione e aumentano AMP ciclico.	evidenza discordante	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto, in un modello murino di tumore gastrico, che la segnalazione della PGE2 attraverso EP4 favorisce l'attivazione di EGFR aumentando ligandi e proteasi che ne facilitano l'attivazione. La letteratura indipendente conferma che PGE2 può transattivare EGFR e attivare segnali cellulari a valle, incluso AKT, e che EP4 può partecipare a questo collegamento.La narrazione proposta è quindi ben sostenuta a livello meccanicistico. Rimangono tuttavia limiti importanti: i modelli sono soprattutto animali o cellulari, gli effetti possono cambiare tra tessuti e linee tumorali e non è dimostrato che l'intera catena PGE2–EP4–EGFR–PI3K–AKT–mTOR operi nello stesso modo nei tumori gastrici umani. Sono necessarie validazioni indipendenti su campioni umani e studi clinicamente orientati.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

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] **Prostaglandin E2 Regulates Cell Migration via the Intracellular Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor**
Buchanan et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M302474200

[3] **PGE2-induced hypertrophy of cardiac myocytes involves EP4 receptor-dependent activation of p42/44 MAPK and EGFR transactivation**
Mendez et al., 2005
American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00838.2004

[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