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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Eicosanoidi nel cancro: il recettore 4 della prostaglandina E2 nella terapia oncologica e nell'immunoterapia - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato è una revisione narrativa che esamina il ruolo della prostaglandina E2 (PGE2), un mediatore lipidico prodotto durante l'infiammazione, e del suo recettore EP4 nella progressione tumorale. Gli autori riuniscono risultati sperimentali secondo cui l'attivazione di EP4 può sostenere proliferazione, migrazione, invasione, metastasi, cellule tumorali con caratteristiche staminali, resistenza a trattamenti e riduzione della risposta immunitaria contro il tumore. Per questo motivo il blocco farmacologico di EP4 viene proposto come possibile strategia da studiare in associazione con chemioterapia o immunoterapia.Nel paragrafo 5.7 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui la via infiammatoria COX-2/PGE2/EP4 può convergere su segnali cellulari di crescita, compresi PI3K/AKT e MAPK-ERK, e può influenzare il microambiente immunitario tumorale. Studi indipendenti mostrano che antagonisti di EP4 hanno aumentato la sensibilità al docetaxel in modelli cellulari, hanno attenuato l'immunosoppressione mieloide in modelli animali e hanno raggiunto una sperimentazione iniziale nell'uomo. Esistono però risultati dipendenti dal tipo di tumore: in alcune linee di carcinoma gastrico l'attivazione di EP4 ha ridotto, anziché aumentare, la proliferazione. Nel complesso, l'ipotesi terapeutica è sostenuta soprattutto a livello meccanicistico e preclinico; l'efficacia clinica delle combinazioni richiede conferme comparative più robuste.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24495141

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 il recettore EP4 della PGE2 possa rappresentare un bersaglio utile contro il cancro. In termini semplici, gli autori hanno valutato se interrompere uno dei segnali con cui l'infiammazione può aiutare il tumore a crescere, diffondersi e sottrarsi al controllo immunitario possa avere interesse terapeutico.L'ipotesi centrale è che la maggiore attività della cicloossigenasi-2, o COX-2 (enzima che trasforma l'acido arachidonico in prostaglandine), aumenti la PGE2. Quest'ultima può legarsi a EP4, un recettore situato sulla membrana di cellule tumorali e di cellule immunitarie. L'attivazione di EP4 può coinvolgere PI3K/AKT e MAPK-ERK, cioè vie che aiutano la cellula a ricevere segnali di sopravvivenza e crescita.La pertinenza rispetto al paragrafo del libro è quindi specifica: lo studio è stato utilizzato per sostenere che la segnalazione PGE2-EP4 può collegare infiammazione, pathway proliferativi e riduzione delle difese antitumorali, rendendo razionale investigare farmaci antagonisti di EP4 insieme a chemioterapia o immunoterapia. Essendo una revisione narrativa, tuttavia, non produce nuovi dati sperimentali né dimostra che un antagonista di EP4 migliori gli esiti clinici nei pazienti.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

La pubblicazione è una revisione narrativa della letteratura, non uno studio clinico, animale o cellulare originale. Gli autori hanno descritto studi riguardanti l'espressione di COX-2, PGE2 ed EP4 in differenti tumori epiteliali e studi sperimentali sugli antagonisti di EP4.Il testo completo disponibile non riporta una strategia di ricerca bibliografica sistematica, banche dati consultate, periodo di ricerca, criteri di inclusione o esclusione, procedura di selezione degli articoli né una valutazione formale del rischio di bias. Non sono quindi disponibili una numerosità complessiva di partecipanti o esperimenti, un gruppo di controllo unico, endpoint predefiniti o una metanalisi quantitativa.La revisione integra risultati ottenuti in linee cellulari, modelli murini, campioni umani e sperimentazioni cliniche precoci allora disponibili. Questa impostazione è utile per delineare una plausibilità biologica e identificare direzioni di ricerca, ma non permette di stimare con precisione l'efficacia clinica o la sicurezza di una strategia terapeutica basata sul blocco di EP4.

4. RISULTATI

Il risultato principale della pubblicazione è una sintesi: in numerosi modelli sperimentali, la PGE2 che agisce attraverso EP4 è associata all'aumento di segnali favorevoli alla crescita e alla diffusione tumorale. Gli autori riportano che EP4 può attivare ERK, cAMP/PKA, PI3K/AKT e NF-kB. In parole semplici, questi circuiti possono aiutare alcune cellule tumorali a moltiplicarsi, muoversi nei tessuti, resistere alla morte cellulare e adattarsi a condizioni sfavorevoli.Per il passaggio del libro è particolarmente rilevante la descrizione dell'attivazione di PI3K/AKT e MAPK-ERK da parte dell'asse PGE2/EP4. La revisione riporta inoltre che antagonisti di EP4 o la riduzione dell'espressione del recettore hanno diminuito migrazione, invasione e metastasi in vari modelli preclinici di tumore della mammella, prostata, colon e polmone. I valori quantitativi comparabili tra tutti gli studi non sono riportati nel materiale disponibile, perché la pubblicazione non effettua un'analisi aggregata.Un secondo risultato rilevante riguarda l'immunità antitumorale. La PGE2, attraverso EP4, può ridurre l'attività delle cellule natural killer o NK (linfociti capaci di riconoscere e uccidere cellule anomale) e favorire cellule mieloidi soppressorie, dette MDSC. Gli autori descrivono che il blocco di EP4 ha contrastato questi effetti in modelli sperimentali. La revisione riferisce infine che alcuni antagonisti di EP4 hanno migliorato la risposta a chemioterapici in cellule o animali e che farmaci di questa classe erano entrati in sperimentazioni cliniche iniziali.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico della revisione è che un segnale infiammatorio non rimane necessariamente confinato all'infiammazione. Quando PGE2 attiva EP4, può contribuire a far convergere messaggi provenienti dall'ambiente tumorale su vie che regolano crescita, uso delle risorse cellulari, movimento e sopravvivenza.Nel perimetro del paragrafo del libro, il segmento effettivamente documentato dalla pubblicazione è: maggiore attività COX-2 e produzione di PGE2 attivazione di EP4 coinvolgimento di PI3K/AKT e MAPK-ERK, con possibili conseguenze proliferative e

immunosoppressive. Il complesso mTOR, regolatore della sintesi di componenti cellulari e della crescita, è coerente con questa catena perché si trova a valle di AKT, ma questa revisione non fornisce una dimostrazione unica e diretta dell'intera sequenza PGE2/EP4/PI3K/AKT/mTOR in ogni tumore.L'interpretazione terapeutica deve quindi essere prudente. I risultati rendono biologicamente plausibile testare antagonisti di EP4, in particolare con terapie chemioterapiche o immunitarie. Non dimostrano però che tali farmaci siano già efficaci, sicuri o superiori ai trattamenti standard in una popolazione oncologica definita.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma della parte relativa alla chemioterapia proviene da uno studio su tumori uterini del muscolo liscio. I ricercatori hanno esaminato campioni tumorali e linee cellulari, trattando due linee tumorali con docetaxel, da solo o dopo antagonisti di EP4. Nelle cellule con caratteristiche di resistenza ai tassani e maggiore espressione di EP4, il pretrattamento con AH23848 o RQ15986 ha aumentato di circa due volte la sensibilità al docetaxel. Il risultato conferma che, almeno in questo modello cellulare, il blocco di EP4 può aumentare l'effetto di una chemioterapia; non dimostra tuttavia un beneficio nei pazienti né in tutti i tumori [1].Una seconda evidenza riguarda la componente immunitaria della narrazione. In modelli murini di tumore, l'antagonista selettivo E7046 ha ridotto la differenziazione e l'attivazione di cellule mieloidi con attività immunosoppressiva e ha mostrato un effetto antitumorale maggiore quando è stato combinato con un trattamento che riduceva le cellule T regolatorie. Le cellule T regolatorie sono cellule immunitarie che, in alcuni contesti, frenano le risposte contro il tumore. Questa ricerca supporta la logica delle combinazioni immunoterapiche, ma resta un'evidenza preclinica [2].Un passaggio verso l'uomo è stato fornito da uno studio di fase 1 con E7046 in 30 persone con tumori avanzati, pesantemente pretrattate. Il farmaco è stato somministrato da solo a dosi crescenti. Non sono state osservate tossicità dose-limitanti e la dose massima tollerata non è stata raggiunta. Il miglior risultato radiologico è stato la malattia stabile nel 23% dei partecipanti; tre dei quindici pazienti valutati con PET hanno avuto una risposta metabolica. Lo studio ha inoltre rilevato segnali compatibili con modulazione immunitaria. Questi dati confermano fattibilità e attività biologica nell'uomo, ma non valutano l'efficacia delle combinazioni né dimostrano un vantaggio di sopravvivenza [3].Nel loro insieme, queste pubblicazioni indipendenti sostengono tre passaggi distinti della stessa narrazione: EP4 può partecipare alla resistenza farmacologica; il suo blocco può modificare un microambiente immunitario sfavorevole; gli antagonisti di EP4 possono essere somministrati nell'uomo in fase sperimentale. La catena rimane però incompleta sul piano clinico, perché mancano studi randomizzati definitivi che confrontino combinazioni contenenti antagonisti di EP4 con gli standard terapeutici.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

La direzione dell'effetto di EP4 non è identica in tutti i tumori. In quattro linee cellulari di carcinoma gastrico umano, l'attivazione farmacologica di EP2 ed EP4 ha indotto una riduzione della proliferazione cellulare, accompagnata dall'aumento di cAMP, una molecola che trasmette segnali all'interno della cellula. In questo specifico modello, quindi, stimolare EP4 ha prodotto un effetto antiproliferativo anziché pro-proliferativo [4].Questo risultato non contraddice direttamente l'osservazione che EP4 possa favorire progressione, metastasi o immunosoppressione in altri tumori. Mostra però che la funzione del recettore dipende dal tipo cellulare, dai segnali intracellulari disponibili, dal contesto sperimentale e probabilmente dal microambiente tumorale. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti riguardo all'intera proposta di combinare antagonisti di EP4 con chemioterapia e immunoterapia; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dalle ricerche indipendenti che confermano o delimitano la narrazione del paragrafo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Revisione narrativa	Letteratura su cellule, animali, campioni umani e studi clinici precoci	Sintetizza che PGE2/EP4 può sostenere segnali proliferativi, metastasi, resistenza e immunosoppressione; propone il blocco di EP4 in combinazione	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Cellulare e osservazionale	Campioni uterini e linee SK-UT-1 e SK-UT-1B	Gli antagonisti di EP4 hanno aumentato circa due volte la sensibilità al docetaxel in linee cellulari resistenti	conferma diretta	moderata
[2]	Animale e cellulare	Modelli murini tumorali e cellule mieloidi	E7046 ha ridotto l'immunosoppressione mieloide e ha mostrato sinergia con riduzione delle cellule T regolatorie	conferma diretta	moderata
[3]	Studio clinico di fase 1	30 pazienti con tumori avanzati	E7046 ha mostrato tollerabilità gestibile, segnali di modulazione immunitaria e malattia stabile come migliore risposta nel 23%	conferma indiretta	preliminare
[4]	Cellulare	Quattro linee di carcinoma gastrico umano	L'attivazione di EP2 ed EP4 ha ridotto la proliferazione cellulare	evidenza discordante	preliminare

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo coerente l'idea che l'asse COX-2/PGE2/EP4 possa contribuire alla progressione tumorale attraverso segnali proliferativi e immunosoppressivi. Le evidenze indipendenti confermano che il blocco di EP4 può aumentare la sensibilità a un chemioterapico in modelli cellulari e può modificare meccanismi immunitari in modelli animali. La possibilità di usarlo insieme a chemioterapia o immunoterapia è quindi sostenuta a livello meccanicistico e preclinico. I dati clinici disponibili sono iniziali e non consentono di considerare gli antagonisti di EP4 trattamenti standard o di prevedere il beneficio individuale.

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] **EP4 and Class III b-Tubulin Expression in Uterine Smooth Muscle Tumors: Implications for Prognosis and Treatment**
Reader et al., 2019
Cancers
DOI: https://doi.org/10.3390/cancers11101590

[2] **EP4 Antagonism by E7046 diminishes Myeloid immunosuppression and synergizes with Treg-reducing IL-2-Diphtheria toxin fusion protein in restoring anti-tumor immunity**
Albu et al., 2017
OncoImmunology
DOI: https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1338239

[3] **First-in-human phase I study of immunomodulatory E7046, an antagonist of PGE 2**
-receptor E-type 4 (EP4), in patients with advanced cancers
Hong et al., 2020
Journal for ImmunoTherapy of Cancer
DOI: https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000222

[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