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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Il recettore 4 della prostaglandina E (EP4) promuove la tumorigenesi del colon - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se il recettore EP4 della prostaglandina E2 (PGE2, molecola lipidica prodotta durante infiammazione e riparazione dei tessuti) presente nelle cellule mieloidi contribuisca alla formazione di adenomi intestinali. Nei topi ApcMin/+, predisposti allo sviluppo di polipi intestinali, la rimozione selettiva di EP4 nelle cellule mieloidi ha ridotto il numero medio di adenomi da 83,6 a 27,3 per animale e ne ha ridotto le dimensioni. La riduzione è risultata associata a minore attivazione di ERK e mTOR, due sistemi di segnalazione che favoriscono crescita cellulare e sintesi di nuove componenti cellulari.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 il segnale infiammatorio PGE2-EP4 può convergere su PI3K-AKT-mTOR nel microambiente tumorale. Studi indipendenti confermano che PGE2 ed EP4 possono attivare PI3K/ERK, favorire proliferazione cellulare e mantenere cellule mieloidi immunosoppressive nei modelli sperimentali. Tuttavia, la dimostrazione diretta di una catena PGE2-EP4-mTOR nelle persone con tumore colorettale resta limitata; il significato clinico richiede ulteriori studi.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24494554

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 EP4, uno dei recettori attraverso cui la PGE2 trasmette segnali alle cellule, favorisca lo sviluppo di tumori intestinali quando è espresso dalle cellule mieloidi. Le cellule mieloidi comprendono, fra le altre, cellule simili a macrofagi e cellule dendritiche: componenti del sistema immunitario che nel tumore possono assumere funzioni favorevoli oppure sfavorevoli alla crescita neoplastica.L'ipotesi degli autori era che togliere EP4 selettivamente da queste cellule riducesse gli adenomi intestinali e attenuasse i segnali molecolari che sostengono la proliferazione. Questo è il motivo preciso per cui lo studio è pertinente al paragrafo 5.7 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi: documenta, in un modello di tumorigenesi intestinale, il segmento PGE2-EP4 nelle cellule mieloidi minore attivazione osservata di PI3K/AKT/mTOR ed ERK quando EP4 viene eliminato minore carico di adenomi.Lo studio può dimostrare un effetto causale della delezione genetica di EP4 nel modello murino utilizzato. Non può però stabilire che lo stesso intervento prevenga o curi il tumore colorettale nell'uomo. Inoltre, poiché ERK e mTOR sono stati misurati nei tessuti degli adenomi dopo la delezione di EP4, il disegno mostra una forte associazione biologica nel tumore del topo, ma non identifica da solo tutti i passaggi cellulari intermedi che collegano le cellule mieloidi alle cellule epiteliali dell'adenoma.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

È stato condotto uno studio sperimentale in topi ApcMin/+, un modello murino geneticamente predisposto a sviluppare adenomi intestinali. Gli autori hanno incrociato questi animali con topi portatori di una delezione condizionale del gene di EP4 nelle cellule CD11b-positive, cioè cellule mieloidi. Il gruppo di confronto comprendeva topi ApcMin/+ con EP4 non eliminato nelle cellule mieloidi.Gli animali sono stati sacrificati a 20 settimane di età. L'intestino è stato esaminato in cieco, cioè senza che chi contava i polipi conoscesse il gruppo sperimentale, e sono stati misurati numero e diametro degli adenomi. Per il confronto principale erano inclusi 15 topi controllo e 14 topi con delezione mieloide di EP4. Poiché il transgene CD11b-Cre era inserito nel cromosoma Y, la delezione di EP4 nelle cellule mieloidi riguardava soltanto i maschi.Gli autori hanno usato immunoistochimica e immunofluorescenza, tecniche che consentono di localizzare proteine nei tessuti, oltre a immunoblotting per misurare proteine estratte dagli adenomi. Hanno valutato la forma fosforilata, cioè attivata, di ERK, PI3K, PDK1, AKT, mTOR e di proteine situate a valle di mTOR. Sono stati inoltre misurati marcatori associati a cellule mieloidi con fenotipo M2, come arginasi-1 e recettore dell'interleuchina 4 alfa, e un marcatore associato al fenotipo M1, iNOS.In un secondo esperimento, topi ApcMin/+ di 16 settimane hanno ricevuto per una settimana l'antagonista selettivo di EP4 L-161,982, 10 mg/kg al giorno per via intraperitoneale, oppure soluzione fisiologica. Il numero totale di animali di questa parte non è riportato in modo uniforme per ogni analisi; per alcuni marcatori molecolari viene indicato n=5. È stato infine impiegato il modello cellulare murino RAW264.7 per valutare l'effetto di PGE2 e dell'antagonista di EP4 sull'espressione di iNOS.I dati sono stati espressi come medie con errore standard. Gli autori riportano l'uso di test esatto di Fisher, analisi della varianza e test di Bonferroni. Non sono riportati nel materiale disponibile criteri formali di esclusione degli animali, calcolo preventivo della numerosità campionaria o randomizzazione dell'assegnazione al trattamento farmacologico.

4. RISULTATI

Il risultato principale è stato una marcata riduzione del carico di adenomi intestinali quando EP4 è stato eliminato nelle cellule mieloidi. I topi con delezione mieloide di EP4 hanno sviluppato in media 27,3 ± 4,1 adenomi per animale, rispetto a 83,6 ± 7,0 nel gruppo controllo; la differenza era statisticamente significativa (P<0,0001). Le dimensioni degli adenomi erano anch'esse inferiori nel gruppo con delezione. Nel colon, invece, il numero medio di adenomi era simile: 1,44 ± 0,34 nei controlli e 1,67 ± 0,37 nei topi con delezione.In termini semplici, togliere EP4 dalle cellule mieloidi è coinciso con tumori intestinali meno numerosi e meno grandi. Sul piano molecolare, negli adenomi dei topi con delezione è diminuita la fosforilazione di ERK, una proteina che trasmette segnali di crescita. È diminuita anche l'espressione di ciclina D1, Ki67 e c-Myc, indicatori compatibili con

una minore proliferazione cellulare. Per ERK, ciclina D1, Ki67 e mTOR le analisi istologiche riportano P<0,001 in campioni di quattro animali per gruppo.Il dato più pertinente alla narrazione del libro riguarda l'asse PI3K/AKT/mTOR. Negli adenomi dei topi privi di EP4 nelle cellule mieloidi gli autori hanno osservato minore fosforilazione di PI3K, PDK1, AKT, raptor e mTOR. Sono diminuite anche proteine situate a valle di mTOR, comprese p70 S6K, eIF-4B e rpS6. L'immunoblotting ha confermato livelli inferiori di p-AKT, p-mTOR e p-p70 S6K. Questi risultati indicano che, in questo tessuto tumorale murino, la perdita di EP4 nelle cellule mieloidi si associa a una minore attività dell'asse che sostiene crescita e produzione di proteine.La delezione genetica ha inoltre ridotto marcatori di cellule mieloidi M2, una classificazione sperimentale usata per descrivere cellule spesso associate a riparazione tissutale e immunosoppressione. Le cellule positive per arginasi-1 sono passate da 57,96 ± 5,5 a 5,7 ± 1,6 per campo microscopico ad alto ingrandimento (P<0,001; sei animali per gruppo). Le cellule positive per IL-4Ra sono diminuite da 113,2 ± 10,7 a 22,2 ± 4,8 per campo (P<0,001; sei animali per gruppo).L'antagonista farmacologico di EP4 ha prodotto risultati coerenti ma più brevi nel tempo: dopo una settimana ha ridotto la fosforilazione di ERK e mTOR, diminuito arginasi-1 e aumentato iNOS. Nelle cellule RAW264.7, la PGE2 ha ridotto l'RNA messaggero di iNOS; il pretrattamento con L-161,982 ha impedito questa riduzione. Gli esperimenti supportano quindi un ruolo di EP4 nel mantenimento di un ambiente mieloide meno orientato verso funzioni antitumorali, ma non dimostrano che i marcatori M1 e M2 rappresentino in modo completo tutte le funzioni delle cellule immunitarie presenti nei tumori.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico dello studio è che un segnale infiammatorio non deve agire necessariamente soltanto sulla cellula tumorale per favorire la crescita di un adenoma. Può agire anche sulle cellule immunitarie che circondano la lesione, modificando il microambiente tumorale, cioè l'insieme delle cellule e dei segnali presenti attorno al tumore.Nel modello studiato, il segmento documentato è il seguente: la segnalazione di PGE2 attraverso EP4 nelle cellule mieloidi favorisce un contesto associato a maggiore attivazione di ERK e dell'asse PI3K/AKT/mTOR negli adenomi. Quando EP4 viene eliminato, diminuiscono la fosforilazione di queste proteine, i marcatori di proliferazione e il numero degli adenomi. La fosforilazione è un cambiamento chimico che spesso agisce come un interruttore molecolare; in questo caso, valori inferiori di p-AKT o p-mTOR indicano minore attività rilevabile di quei segnali nel tessuto.Questo corrisponde al passaggio del paragrafo 5.7 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui PGE2-EP4 può agire a monte dell'attivazione di mTOR nei contesti infiammatori. Tuttavia, la formulazione più fedele ai dati è prudente: lo studio dimostra che la delezione di EP4 mieloide riduce contemporaneamente adenomi e attivazione di PI3K/AKT/mTOR ed ERK in topi ApcMin/+; non dimostra che EP4 sia l'unico driver di mTOR, né che tutte le condizioni di infiammazione cronica nell'uomo seguano la stessa sequenza.Un ulteriore limite è che il modello ApcMin/+ sviluppa soprattutto adenomi dell'intestino tenue, mentre il tumore colorettale umano ha sedi, tempi di evoluzione, alterazioni genetiche e interazioni immunitarie più eterogenee. I risultati sono quindi particolarmente solidi come evidenza meccanicistica e preclinica, non come prova clinica di efficacia terapeutica.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma indipendente del collegamento fra PGE2, EP4 e segnali proliferativi deriva da uno studio su cellule murine di adenocarcinoma del colon CT26 e da esperimenti in topi portatori di tumore. L'inibizione della cicloossigenasi ha ridotto la proliferazione cellulare e gli effetti sono stati recuperati da PGE2 o da un agonista selettivo di EP4. Gli autori hanno collegato il recupero della proliferazione all'attivazione di PI3K ed ERK. Nei topi, l'inibizione della COX-2 ha ridotto numero e dimensioni dei tumori CT26, insieme ai livelli tumorali di PGE2. Questo studio sostiene il passaggio a monte della catena: PGE2 EP4 PI3K/ERK proliferazione. È una conferma causale sperimentale, ma non misura mTOR e utilizza un modello di tumore trapiantato, diverso dagli adenomi spontanei del modello ApcMin/+ [1].Un secondo studio, condotto su cellule umane HCA-7 di carcinoma del colon, ha mostrato che PGE2 aumenta la fosforilazione di ERK e

la proliferazione cellulare. L'antagonista di EP4 L-161,982 ha bloccato completamente sia l'aumento di ERK fosforilato sia l'aumento della proliferazione indotti da PGE2. A 60 minuti, PGE2 ha aumentato la fosforilazione di ERK1 ed ERK2 rispettivamente di circa 3,5 e 5 volte; il pretrattamento con antagonista ha abolito questa risposta. Questa evidenza conferma in cellule umane il ramo PGE2 EP4 ERK crescita, ma il sistema è una coltura cellulare esposta a concentrazioni sperimentali e non riproduce l'intero microambiente tumorale [2].La parte immunitaria dello studio originale è sostenuta da una ricerca indipendente in modelli murini di tumore colorettale. Gli autori hanno identificato EP4 come regolatore delle cellule mieloidi immunosoppressive e hanno osservato che l'antagonista selettivo TP-16 riduceva marcatori associati a cellule mieloidi soppressive, favoriva l'attivazione di linfociti T citotossici e aumentava la risposta al trattamento anti-PD-1. Nel modello murino di tumore colorettale associato a infiammazione cronica, il blocco di EP4 ha quindi modificato il microambiente verso una risposta immunitaria più attiva. Lo studio non dimostra direttamente l'attivazione di mTOR, ma conferma in modo indipendente il ruolo di EP4 nelle cellule mieloidi pro-tumorali richiamato dalla pubblicazione analizzata [3].Nel complesso, le evidenze indipendenti delineano una rete coerente: PGE2 può attivare EP4; EP4 può stimolare PI3K/ERK e proliferazione nelle cellule tumorali; EP4 può anche sostenere cellule mieloidi immunosoppressive nel microambiente. Lo studio originale aggiunge a questa rete l'osservazione, nel modello ApcMin/+, della riduzione concomitante di AKT, mTOR e proteine a valle di mTOR quando EP4 viene eliminato nelle cellule mieloidi.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti che mostrino, nello stesso tipo di modello di adenomi intestinali, un aumento della tumorigenesi dopo perdita di EP4 nelle cellule mieloidi. Esistono tuttavia limiti rilevanti alla generalizzazione della narrazione.Uno studio comparativo su modelli immunitari murini e umani ha mostrato che l'inibizione simultanea di EP2 ed EP4 era più efficace dell'inibizione selettiva di uno solo dei due recettori nel ripristinare l'attivazione immunitaria e nel ridurre il carico tumorale, incluso un modello ApcMin/+. Questo risultato non contraddice il ruolo di EP4 osservato nello studio originale, ma indica che la PGE2 può usare vie parzialmente ridondanti: in alcuni contesti, bloccare soltanto EP4 potrebbe non essere sufficiente per ottenere l'effetto biologico massimo [4].Anche le risposte delle cellule epiteliali alla PGE2 dipendono dall'espressione relativa dei diversi recettori EP, dalla concentrazione del ligando e dal modello cellulare. Per questo, la catena PGE2-EP4-PI3K/AKT/mTOR è biologicamente plausibile e sperimentalmente supportata, ma non deve essere considerata identica in tutti i tumori del colon o in tutte le fasi della malattia.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio oggetto della Revisione delle prove dalle pubblicazioni indipendenti utilizzate per confermare o delimitare la stessa narrazione scientifica.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale, genetico e farmacologico	Topi ApcMin/+ con delezione di EP4 nelle cellule mieloidi; cellule RAW264.7	La delezione mieloide di EP4 ha ridotto adenomi, p-ERK, p-AKT, p-mTOR e marcatori M2.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e animale	Cellule murine CT26 e topi con tumori CT26 trapiantati	PGE2 o agonista EP4 hanno recuperato proliferazione dopo inibizione COX attraverso PI3K/ERK; inibizione COX-2 ha ridotto tumori.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare	Cellule umane HCA-7 di carcinoma del colon	L'antagonista EP4 ha bloccato l'aumento di ERK fosforilato e di proliferazione indotti da PGE2.	conferma diretta	bassa
[3]	Cellulare e animale	Modelli murini di tumore colorettale e cellule mieloidi CD11b-positive	Il blocco di EP4 ha ridotto caratteristiche immunosoppressive mieloidi e migliorato l'attività antitumorale.	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare e animale	Cellule immunitarie murine e umane; modello murino ApcMin/+	Il blocco combinato EP2/EP4 è risultato più efficace dei singoli antagonisti in alcuni modelli.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo convincente, nel modello murino ApcMin/+, che EP4 espresso dalle cellule mieloidi contribuisce alla tumorigenesi intestinale. L'eliminazione di questo recettore ha ridotto numero e dimensione degli adenomi e si è associata a minore attività di ERK e dell'asse PI3K/AKT/mTOR.Le ricerche indipendenti confermano che PGE2-EP4 può favorire proliferazione e segnali ERK/PI3K nelle cellule del tumore del colon e può mantenere funzioni immunosoppressive nel microambiente tumorale. La narrazione è quindi ben sostenuta a livello meccanicistico e preclinico. Rimane necessario verificare quanto questa catena sia riproducibile nei tessuti umani e se il blocco di EP4 possa offrire benefici clinici sicuri ed efficaci.

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] **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