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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Induzione della cicloossigenasi-2 da parte della via attivata MEKK1 SEK1/MKK4 p38 chinasi proteica attivata dai mitogeni - Revisione delle prove

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata ha studiato se una specifica cascata di segnali intracellulari, MEKK1 → SEK1/MKK4 → p38, possa aumentare l'espressione di COX-2 (cicloossigenasi-2, enzima che contribuisce alla produzione di prostaglandine) e la sintesi di PGE2 (prostaglandina E2, mediatore lipidico coinvolto in molte risposte infiammatorie). Gli autori hanno utilizzato cellule geneticamente modificate per mantenere attivi alcuni nodi della cascata e hanno osservato un aumento di COX-2 e PGE2, ridotto da un inibitore di p38.In "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce alla narrazione secondo cui segnali della famiglia MAPK possono indurre COX-2 e favorire la produzione di prostaglandine. Le evidenze indipendenti confermano bene il coinvolgimento di p38 nella regolazione di COX-2 e PGE2 in modelli cellulari; in alcuni modelli anche ERK contribuisce allo stesso risultato. Tuttavia, la dipendenza da ERK non è universale e lo studio originale non dimostra direttamente una catena insulina → ERK → COX-2 nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24530311

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 l'attivazione artificiale di una cascata di proteine di segnalazione intracellulari potesse indurre la produzione di COX-2 e, di conseguenza, aumentare la PGE2. In termini semplici, gli autori hanno verificato se alcuni interruttori molecolari, attivati a monte, fossero in grado di rendere la cellula più capace di produrre prostaglandine.L'ipotesi era che MEKK1, attraverso SEK1/MKK4 e p38 MAPK (proteina chinasi attivata dai mitogeni p38, enzima che modifica altre proteine tramite fosforilazione), promuovesse l'espressione di COX-2. La pertinenza con il paragrafo 5.5 del libro deriva da questo punto: la pubblicazione documenta un segmento della relazione MAPK COX-2 PGE2. Tuttavia, il segmento effettivamente studiato riguarda soprattutto MEKK1, SEK1/MKK4; non dimostra direttamente che l'insulina sia il segnale iniziale, né dimostra che ERK sia la via responsabile dell'effetto osservato.Lo studio può quindi sostenere il concetto generale secondo cui l'attivazione di specifiche vie MAPK può aumentare COX-2 e PGE2 in un modello cellulare. Non può, da solo, stabilire che lo stesso meccanismo operi in tutti i tessuti, nelle persone, durante esposizione cronica all'insulina o in una malattia infiammatoria.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract. Lo studio ha utilizzato un modello cellulare con sovraespressione di forme ingegnerizzate di MEKK1 e SEK1/MKK4. La forma ΔMEKK1 era una variante costitutivamente attiva, cioè progettata per inviare continuamente il proprio segnale. Gli autori hanno inoltre confrontato una forma attiva di SEK1, denominata SEK1-ED, con una forma dominante negativa, SEK1-AL, progettata per ostacolare il segnale di SEK1.Sono state misurate l'espressione di COX-2, la produzione di PGE2 e la fosforilazione di p38 e JNK/SAPK (c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase, altra famiglia di chinasi attivate da stress). È stato usato anche SC68376, descritto nell'abstract come inibitore farmacologico di p38 MAPK. Sono state valutate le attività di SEK1/MKK4, MKK3 e MKK6, proteine che possono trovarsi a monte di diverse vie MAPK.La numerosità degli esperimenti, il numero di repliche biologiche, i criteri di esclusione, il metodo analitico dettagliato, le caratteristiche complete delle cellule, le concentrazioni dei reagenti, la durata delle esposizioni e le analisi statistiche non sono riportati nel materiale disponibile. Anche i valori quantitativi completi, inclusi valori P e intervalli di variabilità, non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è stato un aumento concordante di COX-2 e PGE2 quando veniva attivata artificialmente la cascata studiata. La sovraespressione di ΔMEKK1 ha aumentato l'espressione di COX-2 e la produzione di PGE2. Questo aumento è stato riportato come completamente bloccato da SC68376, l'inibitore farmacologico di p38 MAPK. In linguaggio comune, quando il segnale p38 veniva ostacolato, nel modello sperimentale venivano meno sia l'aumento dell'enzima COX-2 sia l'aumento della prostaglandina PGE2.L'attivazione di ΔMEKK1 ha aumentato l'attività di SEK1/MKK4, ma non quella di MKK3 o MKK6. Ha inoltre attivato p38 MAPK e JNK/SAPK. La forma costitutivamente attiva di SEK1, SEK1-ED, ha aumentato la fosforilazione di p38 e JNK/SAPK, oltre a COX-2 e PGE2. Al contrario, la forma dominante negativa SEK1-AL ha ridotto la fosforilazione di p38 e JNK/SAPK e ha ridotto l'espressione di COX-2.Il dato più pertinente al libro è quindi la direzione dell'effetto: l'attivazione della sequenza MEKK1 SEK1/MKK4 p38 si è accompagnata a un aumento di COX-2 e PGE2; l'inibizione farmacologica di p38 ha abolito nel modello cellulare l'aumento indotto da ΔMEKK1. L'abstract non riporta valori assoluti, percentuali, numerosità, valori P o intervalli di confidenza; non è quindi possibile quantificare con precisione l'entità degli effetti.

5. INTERPRETAZIONE

Biologicamente, COX-2 permette alla cellula di convertire l'acido arachidonico in prostanoidi, una famiglia di mediatori lipidici che comprende la PGE2. Lo studio suggerisce che una parte delle vie MAPK non regola soltanto il rilascio di un substrato lipidico, ma può aumentare anche la quantità dell'enzima necessario per trasformarlo in PGE2.Il passaggio specificamente documentato dalla pubblicazione è MEKK1 SEK1/MKK4 p38 MAPK aumento di COX-2 e PGE2. La conclusione più solida riguarda quindi un

meccanismo cellulare sperimentale. L'uso di forme costitutivamente attive e dominanti negative rende il disegno utile per valutare la direzione causale all'interno del modello: aumentare il segnale è stato associato a un aumento di COX-2 e PGE2, mentre ostacolare SEK1 o p38 ha ridotto questa risposta.Il paragrafo di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi parla però di MAPK-ERK e di segnalazione insulinica. Questa formulazione richiede una precisazione importante: nello studio analizzato l'inibitore che aboliva l'effetto era diretto contro p38, non contro ERK. JNK/SAPK e p38 venivano attivati, mentre ERK non è identificata nell'abstract come il nodo necessario per l'aumento di COX-2 e PGE2. Il lavoro è quindi coerente con l'idea generale MAPK COX-2 PGE2, ma sostiene direttamente soprattutto il ramo p38 della famiglia MAPK.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente del segmento p38 COX-2 PGE2 proviene da cellule HeLa stimolate con interleuchina-1. Ridley e colleghi hanno osservato che l'inibitore di p38 SB203580, alle concentrazioni di 0,1–1 micromolare, riduceva il rilascio di PGE2 indotto da interleuchina-1 senza ridurre il rilascio di acido arachidonico. La riduzione di PGE2 era associata a una minore induzione di proteina e RNA messaggero di COX-2. Gli autori hanno inoltre indicato che p38 contribuiva a stabilizzare l'RNA messaggero di COX-2, cioè a prolungare la disponibilità dell'istruzione cellulare necessaria per produrre l'enzima [1]. Questo studio conferma in modo meccanicistico e indipendente che p38 può favorire COX-2 e PGE2, ma riguarda una linea cellulare umana e uno stimolo infiammatorio, non l'insulina.Un secondo studio ha valutato cellule cartilaginee umane immortalizzate esposte a interleuchina-1b. In questo modello il segnale infiammatorio ha attivato rapidamente ERK1/2, p38 e JNK, seguito da un aumento di COX-2 e PGE2. L'inibizione di p38 con SB203580 ha ridotto l'espressione della proteina e dell'RNA messaggero di COX-2 e ha ridotto la produzione di PGE2; a 1 micromolare, l'espressione di COX-2 risultava ridotta del 40%. Anche l'inibizione di ERK1/2 con PD98059 ha ridotto COX-2 e PGE2 in modo dipendente dalla concentrazione [2]. Questo risultato è particolarmente pertinente alla formulazione del libro perché mostra, in un modello di cellule umane, che più rami MAPK possono contribuire alla stessa risposta infiammatoria. Il limite è che il modello riguarda cartilagine e interleuchina-1b, non la segnalazione insulinica.Nel loro insieme, questi studi indipendenti rendono biologicamente coerente l'idea che l'attivazione di determinate MAPK possa aumentare COX-2 e la produzione di PGE2. La catena non deve però essere semplificata come se un solo ramo fosse identico e indispensabile in ogni cellula: p38, ERK e JNK possono avere ruoli diversi in base allo stimolo, alla durata del segnale e al tipo cellulare.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'evidenza direttamente pertinente mostra che il ruolo di ERK non è universale. In cellule umane simili a cellule dendritiche follicolari, Cho e Choe hanno studiato l'induzione di COX-2 da parte di PGE2. La stimolazione con PGE2 ha aumentato rapidamente la fosforilazione di p38, ma non quella di ERK. Inoltre, il silenziamento di p38 ha ridotto marcatamente l'induzione di COX-2, mentre il silenziamento di ERK non ha ridotto in modo significativo l'induzione di COX-2 provocata da PGE2 o interleuchina-1b. Gli stessi risultati sono stati riprodotti con inibitori farmacologici [3].Questo studio non contraddice il coinvolgimento generale delle MAPK nella regolazione di COX-2. Indica invece che il ramo necessario può cambiare con il contesto biologico: nelle cellule considerate, p38 era decisivo mentre ERK non lo era. Di conseguenza, l'affermazione secondo cui l'inibizione di MAPK-ERK abolirebbe interamente COX-2 e PGE2 non può essere generalizzata a tutti i tessuti o stimoli. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti rispetto al coinvolgimento di p38 nella regolazione di COX-2; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti e mostra il livello al quale ciascuna evidenza sostiene la narrazione del paragrafo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Modello cellulare con forme attive o dominanti negative di MEKK1 e SEK1/MKK4	L'attivazione di MEKK1 o SEK1 ha aumentato COX-2 e PGE2; l'inibizione di p38 ha bloccato l'aumento indotto da ΔMEKK1.	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[1]	Cellulare sperimentale	Cellule HeLa umane stimolate con interleuchina-1	L'inibizione di p38 ha ridotto COX-2, stabilità del suo RNA messaggero e rilascio di PGE2.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare sperimentale	Condrociti umani immortalizzati T/C28a2 stimolati con interleuchina-1b	L'inibizione di p38 ed ERK1/2 ha ridotto COX-2 e PGE2; p38 ha ridotto anche l'RNA messaggero di COX-2.	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare sperimentale	Cellule umane simili a cellule dendritiche follicolari	p38, ma non ERK, era necessario per l'induzione di COX-2 da PGE2 e interleuchina-1b.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo chiaro un meccanismo cellulare nel quale l'attivazione della cascata MEKK1 SEK1/MKK4 p38 aumenta COX-2 e PGE2. Evidenze indipendenti confermano che p38 può favorire la produzione di COX-2 e PGE2 e indicano che ERK può contribuire in alcuni modelli umani. La narrazione generale secondo cui vie MAPK regolano la capacità cellulare di produrre prostaglandine è quindi ben sostenuta a livello meccanicistico.Resta necessario distinguere questo risultato dalla formulazione più ampia riferita all'insulina e a ERK. Lo studio originale non dimostra direttamente un effetto dell'insulina, non studia persone e non stabilisce che ERK sia sempre indispensabile. La catena proposta richiede pertanto validazione in modelli fisiologici e clinici appropriati.

Aggiornato al 25/11/2026. 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] **A p38 MAP kinase inhibitor regulates stability of interleukin 1 induced cyclooxygenase 2 mRNA**
Ridley et al., 1998
FEBS Letters
DOI: https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)01342-8

[2] **Inhibitors of Mitogen Activated Protein KinasesDownregulate COX 2 Expression in Human Chondrocytes**
Nieminen et al., 2005
Mediators of Inflammation
DOI: https://doi.org/10.1155/MI.2005.249

[3] **Prostaglandin E2 stimulates COX-2 expression via mitogen-activated protein kinase p38 but not ERK in human follicular dendritic cell-like cells**
Cho et al., 2020
BMC Immunology
DOI: https://doi.org/10.1186/s12865-020-00347-y