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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Induzione della prostaglandina endoperossido sintasi 2 da parte delle cascate della proteina chinasi attivata da mitogeni - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se tre famiglie di proteine coinvolte nella trasmissione dei segnali intracellulari, le MAPK (proteine chinasi attivate da mitogeni), possano indurre l'espressione di COX-2. Gli autori hanno attivato sperimentalmente le vie ERK, JNK e p38 in linee cellulari e hanno osservato un aumento dell'RNA messaggero e della proteina COX-2. Il materiale disponibile è il solo abstract: non riporta il tipo preciso di cellule, la numerosità degli esperimenti, i valori quantitativi né una misurazione della prostaglandina E2 (PGE2).Nel paragrafo 5.5.1 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce soprattutto al segmento MAPK → induzione di COX-2. Non documenta direttamente che l'insulina induca questa sequenza, né che l'attivazione di MAPK aumenti la PGE2 nel suo modello. Ricerche indipendenti mostrano però che, in contesti cellulari e animali differenti, l'attivazione di MAPK può aumentare COX-2 e PGE2. Le prove sostengono quindi il meccanismo a livello sperimentale, mentre l'estensione a un effetto dell'insulina cronica nell'uomo richiede conferme specifiche.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24461072

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 le tre principali vie MAPK possano aumentare l'espressione della prostaglandina endoperossido sintasi 2, oggi comunemente chiamata COX-2 o cicloossigenasi-2. COX-2 è un enzima inducibile: in molte cellule compare o aumenta quando arrivano segnali di crescita, stress o infiammazione. Il suo significato biologico è rilevante perché trasforma l'acido arachidonico libero in intermedi prostanoidi dai quali derivano diverse prostaglandine e trombossani.La pertinenza con il paragrafo 5.5.1 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda il passaggio secondo cui l'attivazione di vie MAPK può indurre COX-2. Lo studio ha verificato questa ipotesi in sistemi cellulari artificialmente modificati per mantenere attive specifiche vie di segnalazione. Può quindi dimostrare un rapporto causale tra l'attivazione sperimentale delle MAPK e l'aumento di COX-2 nel modello utilizzato. Non può invece dimostrare che l'insulina sia stata il segnale iniziale, che il fenomeno avvenga in tutti i tessuti umani o che l'aumento di COX-2 abbia prodotto direttamente PGE2, poiché quest'ultima misurazione non è riportata nell'abstract disponibile.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio è sperimentale e condotto in linee cellulari. Per attivare la via ERK, gli autori hanno usato forme costitutivamente attive di MEK1, una proteina che si trova a monte di ERK. L'espressione di MEK1 attiva è stata ottenuta sia in cellule stabilmente modificate sia mediante infezione con vettori adenovirali, strumenti usati per introdurre temporaneamente un gene nelle cellule.Per esaminare JNK e p38-MAPK, gli autori hanno trasferito con adenovirus forme attive delle rispettive proteine regolatrici a monte: MKK7 per JNK e MKK3/MKK6 per p38. Le variabili analizzate sono state l'espressione dell'RNA messaggero di COX-2 e della proteina COX-2. Il numero delle linee cellulari, il loro nome, il numero di repliche biologiche, i tempi di osservazione, le dosi o quantità dei vettori, i metodi analitici specifici e le analisi statistiche non sono riportati nel materiale disponibile.L'abstract non descrive un gruppo di controllo in dettaglio, ma il confronto implicito è tra cellule nelle quali le vie considerate sono state attivate e condizioni cellulari non attivate. Non sono riportate misurazioni dirette di acido arachidonico, prostaglandina H2, PGE2, attività enzimatica di COX-2 o altri prodotti della via prostaglandinica.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che l'attivazione della via ERK ha aumentato l'RNA messaggero e la proteina COX-2. In parole semplici, quando il segnale ERK è stato mantenuto artificialmente acceso, le cellule hanno prodotto più istruzioni genetiche per COX-2 e più enzima COX-2.Un aumento dello stesso tipo è stato osservato anche dopo l'attivazione sperimentale della via JNK mediante MKK7 e della via p38-MAPK mediante MKK3b o MKK6b. Gli autori concludono quindi che tutte e tre le principali cascate MAPK dei mammiferi possono indurre l'espressione di COX-2. Questa conclusione riguarda sia il livello di RNA messaggero sia il livello proteico.Il materiale disponibile non riporta valori assoluti, variazioni percentuali, intervalli di confidenza, valori P o numerosità sperimentali. Non riporta inoltre un aumento misurato di PGE2. È quindi corretto affermare che lo studio documenta MAPK aumento di RNA messaggero e proteina COX-2; non è corretto attribuirgli la dimostrazione diretta di MAPK aumento di PGE2.

5. INTERPRETAZIONE

Il risultato suggerisce che segnali molto diversi possano convergere su un punto comune: l'attivazione di MAPK e l'aumento della disponibilità cellulare di COX-2. In termini divulgativi, ERK, JNK e p38 possono essere considerate tre vie di comunicazione interne alla cellula che, quando attivate, aumentano la produzione di un enzima capace di avviare la formazione di prostanoidi a partire dall'acido arachidonico.Questo è il segmento della narrazione che la pubblicazione documenta direttamente: l'attivazione di ERK, JNK o p38 è sufficiente, nelle cellule studiate, ad aumentare COX-2. Il passaggio biochimico successivo richiede tuttavia una precisazione. COX-2 non converte direttamente l'acido arachidonico in PGE2: produce prima gli intermedi prostaglandina G2 e prostaglandina H2; la PGE2 viene poi formata da specifiche sintasi della PGE. Dire che COX-2 rende possibile la produzione di PGE2 è una

semplificazione funzionale ragionevole, ma l'effettiva quantità di PGE2 dipende anche dalla presenza di altri enzimi, dal tessuto e dallo stimolo.Di conseguenza, lo studio analizzato sostiene in modo causale il tratto MAPK COX-2, ma non l'intera sequenza insulina acido arachidonico COX-2 PGE2. In particolare, l'insulina non è stata studiata e la produzione di PGE2 non è riportata nel materiale disponibile.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente particolarmente pertinente proviene da uno studio su condrociti umani immortalizzati, cellule della cartilagine. Dopo stimolazione con interleuchina-1b, una molecola infiammatoria, ERK1/2, p38 e JNK si sono attivate; a questa attivazione sono seguiti aumento di COX-2 e aumento di PGE2 nel mezzo di coltura. Gli inibitori delle tre vie hanno ridotto COX-2 e PGE2 in modo dipendente dalla concentrazione. Per p38 ed ERK la riduzione dell'RNA messaggero di COX-2 era evidente precocemente, mentre per JNK era più tardiva, suggerendo meccanismi non identici tra le tre vie. Lo studio conferma, in cellule umane ma non in persone, che MAPK COX-2 può accompagnarsi a COX-2 aumento di PGE2 [1].In un modello animale di trauma, macrofagi della milza isolati da topi sette giorni dopo la lesione mostravano aumenti di RNA messaggero e proteina COX-2, insieme a una maggiore produzione di PGE2 rispetto ai controlli. Nelle stesse cellule aumentava la fosforilazione, cioè l'attivazione regolatoria, di ERK, JNK. L'inibizione farmacologica delle MAPK ha bloccato sia l'aumento di COX-2 sia la produzione di PGE2. Questo studio rafforza la catena MAPK COX-2 PGE2 in un contesto infiammatorio complesso, ma il modello è murino e comprende anche l'attivazione di NF-kB, altro regolatore della risposta infiammatoria [2].Un'ulteriore conferma dell'asse ERK COX-2 PGE2 è stata ottenuta in microglia primaria, cellule immunitarie residenti del sistema nervoso. La riduzione sperimentale della proteina TDP-43 ha aumentato la fosforilazione di MEK ed ERK, COX-2 e il rilascio di PGE2; l'inibitore di MEK ha impedito l'aumento di COX-2, mentre celecoxib ha ridotto la produzione di PGE2. Il mezzo proveniente dalle microglia modificate ha aumentato la morte di neuroni in coltura. Questa ricerca mostra una conseguenza biologica a valle dell'asse, ma riguarda un modello di neuroinfiammazione e non dimostra un effetto metabolico sistemico o insulinico [3].Nel loro insieme, questi studi indipendenti non ripetono esattamente il disegno della pubblicazione analizzata, ma convergono sullo stesso nucleo biologico: l'attivazione di MAPK può aumentare COX-2 e, in contesti nei quali sono presenti gli enzimi terminali appropriati, può accompagnarsi a una maggiore produzione di PGE2. La conferma è sperimentale e meccanicistica; non deriva da studi clinici che colleghino direttamente l'insulina cronica alla PGE2 attraverso questa sequenza.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Le evidenze disponibili indicano che gli effetti dell'asse acido arachidonico–COX-2–PGE2 sono fortemente dipendenti dal tessuto. In isole pancreatiche umane isolate, l'inibizione di COX-2 con NS-398 ha aumentato la secrezione basale di insulina e la risposta secretoria al glucosio o all'acido arachidonico. Tuttavia, l'aggiunta di PGE2 non ha ridotto in modo significativo la secrezione insulinica stimolata dal glucosio in condizioni statiche e ha aumentato la secrezione basale. Questo non contraddice l'induzione di COX-2 da parte delle MAPK, ma mostra che non si può attribuire alla PGE2 un effetto unico e invariabilmente pro-infiammatorio o sfavorevole in ogni tessuto umano [4].Vi è inoltre un limite metodologico nelle ricerche che usano soltanto inibitori farmacologici delle MAPK: alcuni composti impiegati storicamente possono influenzare direttamente l'attività delle cicloossigenasi, rendendo più difficile separare l'effetto sulla segnalazione intracellulare da quello sull'enzima finale. La pubblicazione analizzata riduce questo problema perché ha attivato geneticamente le vie a monte, ma le conferme basate su inibitori devono essere interpretate con prudenza. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti rispetto al risultato centrale dello studio originale, cioè l'aumento di COX-2 dopo attivazione sperimentale delle MAPK; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

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 catena biologica.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Linee cellulari con attivazione artificiale di ERK, JNK o p38	L'attivazione delle tre vie MAPK aumenta RNA messaggero e proteina COX-2; PGE2 non misurata nel materiale disponibile.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare	Condrociti umani immortalizzati T/C28a2 stimolati con interleuchina-1b	Attivazione di ERK, p38 e JNK seguita da aumento di COX-2 e PGE2; gli inibitori riducono entrambi.	conferma diretta	moderata
[2]	Animale e cellulare ex vivo	Macrofagi splenici di topi sottoposti a trauma	Trauma associato ad aumento di ERK, JNK, p38, COX-2 e PGE2; inibire MAPK riduce COX-2 e PGE2.	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare	Microglia primaria e neuroni in coltura	Attivazione ERK aumenta COX-2 e PGE2; la riduzione di COX-2/PGE2 attenua la neurotossicità nel modello.	evidenza biologicamente coerente	bassa
[4]	Cellulare ex vivo	Isole pancreatiche umane isolate	L'inibizione di COX-2 aumenta la secrezione insulinica; PGE2 non riduce significativamente la secrezione indotta dal glucosio.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto che l'attivazione sperimentale di ERK, JNK e p38 può aumentare l'espressione di COX-2. Questo rappresenta il motivo specifico per cui la pubblicazione è pertinente al passaggio del paragrafo dedicato alla regolazione dell'asse prostaglandinico.Le evidenze indipendenti confermano a livello meccanicistico che, in più modelli sperimentali, MAPK può aumentare COX-2 e accompagnarsi a una maggiore produzione di PGE2. La conclusione deve tuttavia rimanere circoscritta: lo studio originale non misura PGE2, non studia l'insulina e non permette di trasferire automaticamente il meccanismo a tutti i tessuti umani o all'infiammazione sistemica.La narrazione è quindi ben sostenuta per il segmento cellulare MAPK COX-2 e moderatamente completata

per il segmento COX-2 PGE2. L'intera sequenza che parte dall'insulina cronica richiede validazioni specifiche nell'uomo.

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] **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

[2] **Enhanced expression of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in response to endotoxin after trauma is dependent on MAPK and NF-kB mechanisms**
Yan et al., 2004
Cellular Immunology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2005.03.001

[3] **The Role of Arachidonic Acid and Its Metabolites in Insulin Secretion From Human Islets of Langerhans**
Persaud et al., 2007
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db06-0490

[4] **Induction of COX-2-PGE2 synthesis by activation of the MAPK/ERK pathway contributes to neuronal death triggered by TDP-43-depleted microglia**
Xia et al., 2015
Cell Death & Disease
DOI: https://doi.org/10.1038/cddis.2015.69