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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'induzione della sintesi di COX-2-PGE2 mediante attivazione della via MAPK/ERK contribuisce alla morte neuronale provocata da microglia prive di TDP-43 - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se la perdita sperimentale di TDP-43, una proteina che regola diversi RNA cellulari, possa rendere le microglia tossiche per i neuroni. In colture cellulari di roditori, la riduzione di TDP-43 nelle microglia ha aumentato l'attivazione della via MAPK/ERK, l'espressione di COX-2 e il rilascio di PGE2. Il mezzo di coltura prodotto da queste microglia ha ridotto la vitalità di neuroni corticali e motoneuroni; il celecoxib ha attenuato questo effetto nel modello sperimentale.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 a sostenere il concetto che l'asse COX-2–PGE2 possa agire da effettore della transizione verso un contesto pro-infiammatorio. Studi indipendenti confermano che microglia attivate possono aumentare COX-2 e PGE2 e trasmettere segnali ai neuroni; dati umani nell'ALS mostrano inoltre livelli più alti di COX-2 e PGE2. Tuttavia, un trial clinico non ha dimostrato beneficio del celecoxib nell'ALS. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica, non terapeutica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24494336

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 riduzione di TDP-43 nelle cellule immunitarie residenti del sistema nervoso, le microglia, potesse innescare un segnale infiammatorio capace di danneggiare i neuroni. Gli autori hanno valutato l'ipotesi che la perdita di TDP-43 attivasse la cascata MAPK/ERK (una sequenza di segnali intracellulari che può modificare l'attività dei geni), inducendo l'enzima COX-2 e aumentando la produzione di PGE2, una prostaglandina derivata dall'acido arachidonico.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 è specifica: il lavoro documenta che, in microglia con TDP-43 ridotta, l'aumento di COX-2 si accompagna a un aumento funzionale della PGE2. Inoltre, collega tale asse a una risposta neurotossica in vitro. Non valuta invece l'insulina, la fosfolipasi cPLA2a, la disponibilità di acido arachidonico o l'infiammazione sistemica descritti più ampiamente nel capitolo del libro.Lo studio può dimostrare una catena causale all'interno delle colture cellulari utilizzate, perché riduce sperimentalmente TDP-43 e blocca selettivamente alcuni passaggi farmacologici. Non può però stabilire che la stessa sequenza avvenga con identica intensità nelle persone con sclerosi laterale amiotrofica (ALS), né dimostrare che un inibitore della COX-2 sia efficace come trattamento clinico.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Si tratta di uno studio sperimentale in vitro, cioè condotto su cellule coltivate fuori dall'organismo. Gli autori hanno usato microglia primarie ottenute dalla corteccia di ratti neonati, astrociti primari derivati dalla corteccia di topi neonati, neuroni corticali e motoneuroni ottenuti da embrioni di topo, oltre alle linee cellulari BV2 di microglia e NSC-34 con caratteristiche di motoneuroni.TDP-43 è stata ridotta mediante piccoli RNA interferenti, detti siRNA (brevi sequenze che diminuiscono l'espressione di un gene bersaglio). Le quantità di COX-2 e delle proteine della via di segnalazione sono state valutate con immunoblot, una tecnica che misura proteine specifiche. L'RNA messaggero di COX-2 è stato misurato con PCR quantitativa. La PGE2 rilasciata nel mezzo di coltura è stata misurata mediante ELISA, un test immunologico quantitativo.Per verificare il ruolo dei segnali intracellulari, le cellule sono state trattate con U0126, un inibitore di MEK1 che riduce l'attivazione di ERK, con inibitori di JNK, p38 e GSK3b, e con celecoxib, inibitore selettivo di COX-2. Nel test con mezzo condizionato, il liquido ottenuto dalle microglia trattate è stato trasferito ai neuroni: questa procedura permette di studiare se sostanze rilasciate dalle microglia influenzino la sopravvivenza neuronale. La vitalità cellulare è stata valutata contando le cellule positive allo ioduro di propidio, colorante che entra nelle cellule con membrana compromessa.U0126 è stato impiegato a 20 micromolari, celecoxib a 50 micromolari e lipopolisaccaride, uno stimolo infiammatorio batterico, a 0,1 microgrammi per millilitro. Gli autori riportano analisi con ANOVA a una via in diversi esperimenti. La numerosità biologica complessiva per ogni singola condizione, i criteri di esclusione e un piano statistico predefinito non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che la riduzione di TDP-43 ha aumentato COX-2 nelle microglia, ma non negli astrociti. Questo significa che la risposta non è stata osservata indistintamente in tutte le cellule gliali esaminate. Secondo la discussione degli autori, nelle microglia COX-2 è aumentata approssimativamente di tre volte; il valore numerico dettagliato e il corrispondente valore P non sono riportati nel testo disponibile.La perdita di TDP-43 ha aumentato la forma fosforilata di MEK ed ERK. La fosforilazione è una modifica chimica che spesso indica l'attivazione di una proteina. Non sono invece aumentate le forme fosforilate di JNK e p38, né le quantità totali di MEK, ERK, JNK. Quando MEK/ERK è stata inibita con U0126, l'aumento di RNA e proteina COX-2 non è più stato osservato. Gli inibitori di JNK, p38 e GSK3b non hanno invece bloccato l'aumento di COX-2 nel modello.La stessa sequenza è stata collegata alla PGE2. Le microglia private di TDP-43 hanno rilasciato più PGE2 nel tempo, mentre gli astrociti non hanno mostrato tale aumento. Gli autori descrivono un incremento approssimativo di dieci volte nelle microglia. Sia U0126 sia celecoxib hanno bloccato l'aumento di PGE2, coerentemente con una catena MEK/ERK COX-2 PGE2.Il mezzo condizionato dalle

microglia con TDP-43 ridotta ha aumentato la morte di neuroni corticali e motoneuroni, ma non di fibroblasti embrionali murini. Il mezzo proveniente dagli astrociti con TDP-43 ridotta non ha ridotto la vitalità neuronale. Trattare le microglia con celecoxib prima della raccolta del mezzo ha ripristinato la vitalità neuronale nel test. Celecoxib da solo non ha modificato la vitalità dei neuroni. Questi dati mostrano una protezione nel sistema di coltura, ma non identificano con certezza la PGE2 come unico fattore tossico presente nel mezzo condizionato.

5. INTERPRETAZIONE

In parole semplici, lo studio descrive una possibile modalità con cui microglia alterate possono trasformare un cambiamento molecolare interno in un segnale infiammatorio rilasciato all'esterno. La riduzione di TDP-43 ha attivato MEK/ERK; questa via ha aumentato COX-2; COX-2 ha contribuito alla maggiore produzione di PGE2. Nel modello sperimentale, il risultato finale è stato un ambiente prodotto dalle microglia meno compatibile con la sopravvivenza dei neuroni.Il segmento direttamente documentato e pertinente al libro è quindi: attivazione di una via MAPK/ERK nelle microglia aumento di COX-2 aumento della sintesi e del rilascio di PGE2. La pubblicazione aggiunge che, in questo contesto cellulare, il mezzo rilasciato dalle microglia è associato a maggiore morte neuronale e che l'inibizione di COX-2 attenua il fenomeno.Questa interpretazione non dimostra che ogni aumento di COX-2 o PGE2 sia necessariamente dannoso. Le prostaglandine possono avere effetti diversi secondo il tessuto, il recettore coinvolto, la durata dello stimolo e il contesto biologico. Inoltre, TDP-43 è stata ridotta artificialmente in cellule di roditore: ciò riproduce soltanto una parte della biologia osservata nelle proteinopatie TDP-43 umane.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma sperimentale particolarmente vicina alla catena proposta proviene da un modello di trauma del midollo spinale nel ratto. Zhao e colleghi hanno localizzato ERK1/2 attivata nelle microglia, osservato che l'inibizione di MEK/ERK riduceva COX-2 nelle microglia e misurato una riduzione della PGE2 dopo blocco delle microglia o della via ERK. Il blocco del recettore neuronale EP2, uno dei recettori della PGE2, ha ridotto l'iperattività dei neuroni del corno dorsale e migliorato parzialmente le soglie nocicettive. Non è un modello di ALS né di morte neuronale, ma conferma in vivo la coerenza biologica del segmento microglia ERK COX-2/PGE2 segnalazione ai neuroni [1].Un secondo studio ha aggiunto un riscontro nell'uomo con ALS sporadica. In campioni post-mortem di midollo spinale di sette persone con ALS, COX-2 era significativamente più espressa rispetto a sette controlli neurologicamente sani ed era presente anche nelle cellule gliali. Nel liquido cerebrospinale, nove persone con ALS avevano una concentrazione media di PGE2 di 45,8 ± 35,1 pg/mL, superiore ai 15,8 ± 3,7 pg/mL dei nove controlli senza malattia del motoneurone. Il dato conferma un'associazione con la malattia umana, ma non definisce quale cellula produca la PGE2 né prova che essa causi la degenerazione dei motoneuroni [2].In un modello cellulare indipendente, il mezzo proveniente da macrofagi murini attivati con lipopolisaccaride e interferone-gamma ha indotto morte delle cellule NSC-34, una linea con caratteristiche di motoneuroni. Il celecoxib ha attenuato sia la riduzione della vitalità neuronale sia l'aumento del rilascio di PGE2, insieme a quello di altri mediatori infiammatori. Questa ricerca supporta l'idea che cellule immunitarie attivate possano produrre un ambiente dannoso per cellule motorie e che la COX-2 partecipi alla risposta; tuttavia studia macrofagi periferici, non microglia, e non isola la PGE2 come unica causa della tossicità [3].Nel loro insieme, questi studi rafforzano la narrazione ristretta del paragrafo: l'asse COX-2–PGE2 è un effettore biologicamente plausibile della risposta pro-infiammatoria e può partecipare alla comunicazione tra cellule immunitarie e neuroni. La dimostrazione più diretta del ruolo causale in un modello TDP-43 resta però quella dello studio originale.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

L'evidenza più rilevante per delimitare l'interpretazione terapeutica viene da un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo su 300 persone con ALS. I partecipanti hanno ricevuto celecoxib 800 mg al giorno oppure placebo per 12 mesi. Il celecoxib non ha rallentato il declino della forza muscolare, della capacità vitale, della scala funzionale ALSFRS-R o della stima delle unità

motorie, e non ha modificato la sopravvivenza. Nel sottogruppo valutato, la PGE2 nel liquido cerebrospinale non era elevata al basale e non è diminuita con il trattamento [4].Questo risultato non smentisce che COX-2 e PGE2 possano aumentare in specifici modelli cellulari o in sottogruppi di persone con ALS. Mostra però che inibire COX-2 con quella dose di celecoxib non ha prodotto un beneficio clinico dimostrabile nella popolazione studiata. Le ragioni possono includere eterogeneità biologica dell'ALS, momento di trattamento, penetrazione nel sistema nervoso, assenza di un aumento basale di PGE2 nel campione analizzato o il fatto che la via COX-2–PGE2 non sia il determinante dominante della progressione clinica.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio originale dalle pubblicazioni indipendenti e separa le evidenze sperimentali da quelle osservazionali e cliniche.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Microglia, astrociti e neuroni primari di roditore; linee BV2 e NSC-34	Ridurre TDP-43 nelle microglia ha aumentato MEK/ERK, COX-2 e PGE2; il mezzo condizionato ha aumentato la morte neuronale.	conferma diretta	moderata
[1]	Animale sperimentale	Ratti con trauma contusivo del midollo spinale	L'attivazione microgliale ed ERK hanno sostenuto COX-2 e PGE2; il blocco della via ha ridotto la segnalazione neuronale dolorosa.	conferma indiretta	moderata
[2]	Osservazionale umano	Midollo post-mortem e liquido cerebrospinale di persone con ALS e controlli	COX-2 e PGE2 erano maggiori nei campioni associati ad ALS rispetto ai controlli.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[3] conferma; [4] discordante	Cellulare sperimentale; RCT	Macrofagi murini e cellule tipo motoneurone; 300 persone con ALS	Celecoxib ha attenuato tossicità e PGE2 in vitro, ma non ha migliorato gli esiti clinici nell'ALS.	conferma indiretta; evidenza discordante	bassa; alta

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto, nel proprio modello cellulare, che la perdita di TDP-43 nelle microglia può attivare MAPK/ERK, aumentare COX-2 e PGE2 e rendere il mezzo prodotto dalle microglia dannoso per neuroni. Questo è il passaggio preciso che giustifica il suo impiego nel paragrafo del libro dedicato alla funzione pro-infiammatoria dell'asse COX-2–PGE2.Le evidenze indipendenti confermano che l'asse può essere attivato nelle cellule immunitarie del sistema nervoso e può influenzare segnali neuronali; nell'ALS umana, COX-2 e PGE2 risultano aumentate in piccoli campioni biologici. Il collegamento è quindi sostenuto a livello meccanicistico e biologicamente coerente. Rimane tuttavia da validare quanto questo meccanismo contribuisca alla malattia nelle persone e in quali sottogruppi. Il fallimento del celecoxib nel trial clinico indica che un meccanismo plausibile non coincide automaticamente con un trattamento efficace.

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] **Extracellular Signal-Regulated Kinase-Regulated Microglia–Neuron Signaling by Prostaglandin E2Contributes to Pain after Spinal Cord Injury**
Zhao et al., 2007
The Journal of Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0138-07.2007

[2] **Expression and localization of cyclooxygenase 1 and 2 in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis**
Maihöfner et al., 2003
European Journal of Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02879.x

[3] **Neuroprotective effects of cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib against toxicity of LPS-stimulated macrophages toward motor neurons**
HUANG et al., 2005
Acta Pharmacologica Sinica
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00136.x

[4] **Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis**
Cudkowicz et al., 2006
Annals of Neurology
DOI: https://doi.org/10.1002/ana.20903