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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'ipertrofia indotta da PGE2 dei miociti cardiaci coinvolge l'attivazione di p42/44 MAPK dipendente dal recettore EP4 e la transattivazione di EGFR - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato se la prostaglandina E2 (PGE2), un mediatore lipidico prodotto durante l'infiammazione, induca crescita dei miociti cardiaci attraverso il recettore EP4 e il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR). In colture primarie di miociti ventricolari neonatali di ratto, PGE2 ha aumentato la sintesi proteica, l'area cellulare e l'attività di un marcatore di ipertrofia. Il blocco di EP4 ha ridotto solo parzialmente la sintesi proteica, mentre l'inibizione di EGFR l'ha abolita nel modello sperimentale disponibile.La pubblicazione contribuisce al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi dedicato alla sequenza PGE2 → EP4 → EGFR. Evidenze indipendenti confermano che PGE2 può favorire caratteristiche ipertrofiche nei cardiomiociti e che il segnale EP4 può aumentare l'attivazione della rete EGFR in tumori gastrici murini. Tuttavia, il ruolo di EP4 nel cuore non è univocamente pro-crescita: in modelli di ischemia-riperfusione il suo segnale è risultato protettivo. La conferma è quindi principalmente meccanicistica e dipendente dal contesto biologico.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24495663

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 PGE2 potesse indurre la crescita dei miociti cardiaci attraverso il recettore EP4, un recettore di membrana che riceve il segnale della prostaglandina, e attraverso EGFR, una proteina di superficie capace di avviare programmi di crescita cellulare. Gli autori hanno ipotizzato inizialmente una via EP4 AMP ciclico proteina chinasi A (PKA), cioè il percorso più noto collegato a EP4. I risultati hanno invece indicato un percorso diverso: PGE2 ha attivato EP4, ha favorito la fosforilazione di EGFR e della via p42/44 MAPK (proteine che trasmettono segnali di crescita) e ha aumentato la sintesi proteica.La pertinenza con il paragrafo 5.6 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi è precisa: la pubblicazione documenta, in miociti cardiaci in coltura, il segmento PGE2 EP4 transattivazione di EGFR MAPK aumento di indicatori di ipertrofia. La transattivazione significa che un recettore, in questo caso EP4, attiva indirettamente un secondo recettore, EGFR, senza che quest'ultimo debba necessariamente legare il proprio ligando abituale.Questo esperimento può dimostrare una sequenza farmacologicamente coerente in cellule neonatali di ratto. Non può dimostrare che lo stesso processo avvenga con identica intensità nel cuore umano, né che PGE2 prodotta durante iperinsulinemia causi da sola infiammazione cronica, tumori, metastasi o attivazione della via PI3K-AKT-mTOR in persone viventi.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio è sperimentale, condotto *in vitro* su colture primarie di miociti ventricolari neonatali di ratto. La numerosità di animali, il numero di colture indipendenti e i criteri di inclusione o esclusione non sono riportati nel materiale disponibile, costituito dal solo abstract.La crescita cellulare è stata valutata principalmente misurando l'incorporazione di leucina marcata con trizio nella quota proteica totale: un aumento di questo segnale indica una maggiore sintesi di proteine. Gli autori hanno inoltre misurato l'area superficiale delle cellule e l'attività del promotore del fattore natriuretico atriale, un gene frequentemente utilizzato come indicatore di risposta ipertrofica nei miociti.Per ricostruire la via di segnalazione sono stati utilizzati un antagonista di EP4, un inibitore della PKA, l'inibitore selettivo di EGFR AG-1478 e l'inibitore della via p42/44 MAPK PD-98053, alla concentrazione di 25 micromoli per litro. La fosforilazione di EGFR e di p42/44 MAPK è stata valutata con analisi delle proteine cellulari; per EGFR viene riportata l'immunoprecipitazione, una tecnica che isola una specifica proteina per verificarne le modifiche. Durata delle esposizioni, concentrazioni di PGE2, dettagli statistici, valori P e numero di repliche non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

PGE2 ha aumentato tre indicatori compatibili con una crescita ipertrofica dei miociti: incorporazione di leucina nelle proteine, area superficiale cellulare e attività del promotore del fattore natriuretico atriale. In termini semplici, le cellule trattate hanno prodotto più proteine e hanno mostrato caratteristiche associate a un aumento delle loro dimensioni. I valori assoluti, le variazioni percentuali e i valori P non sono riportati nel materiale disponibile.L'antagonista di EP4 ha ridotto parzialmente l'aumento della sintesi proteica indotto da PGE2 e ha prevenuto l'aumento dell'area cellulare e dell'attività del promotore del fattore natriuretico atriale. Questa distinzione è essenziale: nell'abstract disponibile non è riportato che il blocco di EP4 abbia abolito completamente la sintesi proteica. L'inibitore della PKA non ha modificato l'aumento della sintesi proteica, rendendo poco probabile che il percorso classico AMP ciclico-PKA fosse il principale mediatore dell'effetto osservato.PGE2 ha indotto rapidamente la fosforilazione di EGFR, cioè una modificazione molecolare compatibile con l'attivazione del recettore. L'antagonista di EP4 ha bloccato questa fosforilazione. L'inibitore di EGFR AG-1478 ha invece abolito completamente l'aumento della sintesi proteica indotto da PGE2. Anche la fosforilazione di p42/44 MAPK è aumentata rapidamente dopo PGE2 ed è stata inibita sia dal blocco di EP4 sia dall'inibizione di EGFR. Infine, PD-98053 ha bloccato l'aumento della sintesi proteica. Nel complesso, i dati sostengono il percorso PGE2 EP4 EGFR p42/44 MAPK sintesi proteica nel modello cellulare studiato.

5. INTERPRETAZIONE

Il risultato biologicamente più rilevante è che PGE2 non si è comportata soltanto come un segnale infiammatorio passivo. Nelle cellule cardiache coltivate ha attivato una rete capace di aumentare la produzione di proteine, un tratto caratteristico della risposta ipertrofica. Il dettaglio sperimentale indica che EP4 contribuisce al segnale e che EGFR e p42/44 MAPK sono nodi necessari per l'aumento della sintesi proteica osservato.Il segmento specificamente documentato per il paragrafo del libro è la transattivazione di EGFR dipendente da EP4. Tuttavia, la formulazione secondo cui sia l'antagonismo di EP4 sia l'inibizione di EGFR abolirebbero completamente la sintesi proteica va precisata: il materiale disponibile riferisce un blocco parziale della sintesi proteica con l'antagonista EP4 e un blocco completo con AG-1478, l'inibitore di EGFR. Questo lascia aperta la possibilità che PGE2 utilizzi anche recettori o meccanismi aggiuntivi oltre a EP4.La ricerca non ha misurato AKT, PI3K o mTOR. Perciò non documenta direttamente il collegamento con l'asse insulina-PI3K-AKT-mTOR descritto nel paragrafo, né stabilisce che l'iperinsulinemia aumenti PGE2 in questo modello. Il suo contributo è più circoscritto e solido: dimostra una via cellulare PGE2-EP4-EGFR-MAPK associata a un aumento di indicatori di crescita nei miociti neonatali di ratto.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente nel tessuto cardiaco proviene da uno studio su cardiomiociti neonatali di ratto. PGE2 ha aumentato in modo dipendente dalla dose la sintesi proteica, le dimensioni cellulari e l'espressione di marcatori di ipertrofia. Ha inoltre aumentato la fosforilazione di p42/44 MAPK e p38 MAPK; l'inibizione della chinasi MEK1/2, posta a monte di p42/44 MAPK, ha ridotto la sintesi proteica indotta da PGE2. L'antagonista selettivo di EP4 ha inibito in modo significativo la riduzione dell'espressione di alfa-actina scheletrica indotta da PGE2. Questo studio conferma in modo indipendente il tratto PGE2 MAPK caratteristiche ipertrofiche e sostiene un contributo di EP4, ma non verifica direttamente la transattivazione di EGFR [1].Un secondo filone, in un diverso contesto biologico, rafforza il collegamento tra EP4 ed EGFR. In topi transgenici con tumori gastrici, l'attivazione della via PGE2 era associata a un aumento di ligandi di EGFR e di proteasi ADAM, enzimi che possono liberare e rendere disponibili questi ligandi. L'inibizione di EP4 ha soppresso l'aumento di tali molecole. Gli autori hanno quindi identificato un meccanismo attraverso cui il segnale PGE2-EP4 può potenziare l'attività di EGFR in vivo, anche se attraverso una regolazione più lenta dell'espressione genica e dell'ambiente tumorale, non attraverso la rapida fosforilazione osservata nei miociti [2].Le due pubblicazioni costruiscono una conferma convergente ma non completa della catena del libro. La prima replica la componente di crescita e MAPK nei cardiomiociti; la seconda mostra che EP4 può sostenere la rete EGFR in un modello animale di tumore gastrico. Nessuna delle due dimostra che questa sequenza provochi nell'uomo la totalità dei programmi infiammatori, proliferativi o metabolici discussi nel paragrafo.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un risultato sperimentale pertinente mostra che l'attivazione di EP4 non è necessariamente dannosa nel cuore. In topi sottoposti a ischemia seguita da riperfusione, cioè a temporanea interruzione e successivo ripristino del flusso sanguigno coronarico, i topi privi di EP4 hanno sviluppato infarti più estesi rispetto ai controlli. Inoltre, un agonista di EP4 ha ridotto significativamente la dimensione dell'infarto nei topi normali. Il segnale EP4 ha quindi avuto un effetto cardioprotettivo in quel modello [3].Questa evidenza non smentisce il fatto che PGE2 possa aumentare la sintesi proteica nei miociti in coltura. Mostra però che il significato fisiopatologico di EP4 varia secondo tipo cellulare, durata dello stimolo, presenza di ischemia, recettori concorrenti e contesto tissutale. Non è pertanto giustificato trasformare il meccanismo cellulare PGE2 EP4 EGFR in una regola generale secondo cui EP4 favorisca sempre rimodellamento patologico o infiammazione.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti utilizzate per valutare il passaggio PGE2 → EP4 → EGFR e le sue conseguenze cellulari.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Miociti ventricolari neonatali di ratto in coltura	PGE2 ha aumentato la sintesi proteica; EP4 ha contribuito alla fosforilazione di EGFR e MAPK; l'inibizione di EGFR ha abolito la sintesi proteica indotta.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare sperimentale	Cardiomiociti neonatali di ratto in coltura	PGE2 ha aumentato sintesi proteica, dimensioni cellulari e fosforilazione MAPK; l'inibizione di MEK1/2 ha ridotto la sintesi proteica indotta.	conferma indiretta	moderata
[2]	Animale e cellulare	Topi transgenici con tumori gastrici, macrofagi ed epitelio gastrico	L'inibizione di EP4 ha ridotto l'aumento di ligandi di EGFR e proteasi ADAM associato alla via PGE2.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[3]	Animale	Topi EP4-deficienti e topi normali con ischemia-riperfusione cardiaca	La perdita di EP4 ha aumentato la dimensione dell'infarto; un agonista di EP4 l'ha ridotta nei topi normali.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo convincente, nel suo modello cellulare, che PGE2 può attivare EP4, transattivare EGFR, attivare p42/44 MAPK e aumentare la sintesi proteica nei miociti ventricolari neonatali di ratto. La narrazione del paragrafo del libro è quindi ben sostenuta a livello meccanicistico per questo specifico segmento.È però necessaria una precisazione sostanziale: l'antagonista di EP4 ha ridotto parzialmente, non completamente, la sintesi proteica indotta da PGE2; il blocco completo è stato osservato con l'inibitore di EGFR. Gli studi indipendenti confermano componenti della catena, ma non dimostrano nell'uomo l'intera sequenza infiammazione-metabolismo-crescita cellulare. Il ruolo di EP4 appare dipendente dal contesto e richiede ulteriore validazione clinica.

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] **Prostaglandin E2 Induces Hypertrophic Changes and Suppresses a-Skeletal Actin Gene Expression in Rat Cardiomyocytes**
Miyatake et al., 2007
Journal of Cardiovascular Pharmacology
DOI: https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318145ae2e

[2] **Activation of epidermal growth factor receptor signaling by the prostaglandin E2 receptor EP4 pathway during gastric tumorigenesis**
Oshima et al., 2011
Cancer Science
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01847.x

[3] **Prostaglandin E 2 Protects the Heart From Ischemia-Reperfusion Injury via Its Receptor Subtype EP 4**
Xiao et al., 2004
Circulation
DOI: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000128046.54681.97