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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

La prostaglandina E2 regola la migrazione cellulare attraverso l'attivazione intracellulare del recettore del fattore di crescita dell'epidermide - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato come la prostaglandina E2 (PGE2), un mediatore lipidico prodotto durante l'infiammazione, possa aumentare la capacità di movimento di cellule di carcinoma colorettale. In colture cellulari, la PGE2 ha indotto rapidamente la fosforilazione, cioè l'attivazione funzionale, del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) e della proteina AKT, coinvolta nei segnali di sopravvivenza e motilità. Gli inibitori selettivi di EGFR hanno abolito l'attivazione di AKT indotta da PGE2 e la risposta migratoria.Nel paragrafo 5.6 e nel paragrafo 5.7 de “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui PGE2 può attivare EGFR e collegarsi ai segnali PI3K–AKT. Evidenze indipendenti confermano che PGE2 può transattivare EGFR in cellule gastrointestinali, che EP4 può partecipare a questo collegamento e che l'asse può attivare programmi di crescita. Tuttavia, il meccanismo varia tra tessuti e modelli sperimentali; non dimostra da solo un effetto clinico nell'uomo né una sequenza universale PGE2–EP4–EGFR–AKT–mTOR.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24501480

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 come la PGE2 potesse attivare la via PI3K–AKT (fosfatidilinositolo 3-chinasi–AKT, una rete che trasmette segnali di crescita, sopravvivenza e movimento cellulare) nelle cellule di carcinoma colorettale. Gli autori hanno valutato l'ipotesi che questa attivazione dipendesse dalla transattivazione di EGFR: in termini semplici, un segnale ricevuto da un recettore per la PGE2 avrebbe acceso indirettamente un secondo recettore, EGFR.La pertinenza con i paragrafi del libro è precisa. La pubblicazione documenta il segmento PGE2 attivazione di EGFR attivazione di AKT aumento della migrazione cellulare. Non dimostra direttamente che PGE2 agisca necessariamente attraverso EP4 in questo specifico esperimento, né dimostra l'intera prosecuzione fino a mTOR. Inoltre, essendo una ricerca prevalentemente cellulare, non può stabilire che il medesimo circuito determini la progressione clinica dei tumori umani.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract. Lo studio ha utilizzato cellule di carcinoma colorettale e ha esaminato gli effetti dell'esposizione a PGE2 sulla fosforilazione di EGFR e sull'attivazione di AKT. Sono stati impiegati inibitori selettivi della tirosin-chinasi di EGFR, cioè farmaci sperimentali capaci di impedire l'attività enzimatica del recettore.Gli autori hanno inoltre valutato la migrazione e l'invasione cellulare, due comportamenti che in coltura indicano una maggiore capacità delle cellule di spostarsi e attraversare una barriera artificiale. Hanno studiato il coinvolgimento di Src, una proteina che trasmette segnali intracellulari, e hanno confrontato campioni normali e maligni di colon umano per osservare la transattivazione di EGFR in vivo. La numerosità delle colture, il numero dei campioni umani, i criteri di selezione, le concentrazioni complete, i tempi sperimentali dettagliati, gli endpoint operativi e le analisi statistiche non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che la PGE2 ha attivato EGFR in pochi minuti nelle cellule di carcinoma colorettale. Questa attivazione è stata rilevata come fosforilazione del recettore, una modifica chimica che generalmente indica l'accensione della sua attività di segnalazione.Subito dopo l'esposizione a PGE2 è aumentata anche l'attivazione di AKT. Gli inibitori specifici di EGFR hanno abolito completamente l'attivazione di AKT indotta da PGE2. In termini pratici, quando EGFR veniva bloccato, la PGE2 non riusciva più ad accendere AKT nel modello sperimentale disponibile.Gli autori riportano inoltre che la PGE2 ha aumentato migrazione e invasione cellulari e che tali effetti dipendevano dalla transattivazione di EGFR. La transattivazione rapida è risultata associata a un evento intracellulare mediato da Src, non al rilascio esterno di un ligando simile al fattore di crescita dell'epidermide. Sono state osservate differenze compatibili con transattivazione di EGFR anche confrontando campioni di colon normale e maligno. Valori numerici, dimensioni dell'effetto, valori P e intervalli di confidenza non sono riportati nel materiale disponibile.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che una molecola prodotta nell'infiammazione può modificare rapidamente il comportamento di una cellula tumorale senza dover necessariamente entrare nel nucleo o cambiare subito l'espressione genica. La PGE2 può attivare un recettore di membrana per i fattori di crescita, EGFR, che a sua volta può trasmettere il segnale ad AKT. AKT rappresenta uno snodo che può favorire sopravvivenza, movimento e, in altri contesti, crescita cellulare.Il segmento dimostrato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è PGE2 Src EGFR AKT migrazione/invasione in cellule di carcinoma colorettale. La conclusione più solida è quindi meccanicistica e limitata al modello studiato: l'attività di EGFR era necessaria per la risposta ad AKT e per la migrazione indotta da PGE2.Il risultato è coerente con la narrazione dei paragrafi 5.6 e 5.7, ma richiede alcune distinzioni. Lo studio non identifica EP4 come recettore necessario nel proprio modello. Non misura mTOR, il regolatore della sintesi proteica e della crescita cellulare posto più a valle della via PI3K–AKT.

Non dimostra inoltre che l'iperinsulinemia sia la causa della produzione di PGE2 nelle persone con tumori o malattie metaboliche.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente della parte iniziale della catena proviene da cellule epiteliali gastriche normali e da più linee cellulari di carcinoma del colon. In questo studio, PGE2 ha indotto rapidamente la fosforilazione di EGFR e l'attivazione di ERK2, una proteina della via MAPK coinvolta nella trasmissione dei segnali di crescita. Gli inibitori di EGFR hanno ridotto l'attivazione di ERK2, l'espressione di c-fos e la proliferazione indotte da PGE2. Il meccanismo proposto differiva però da quello dello studio originale: qui la transattivazione dipendeva da metalloproteinasi, TGF-alfa e Src, suggerendo il rilascio di un ligando esterno per EGFR [1]. Questa differenza indica che PGE2 può raggiungere EGFR attraverso vie biologiche alternative.Un secondo studio ha verificato l'asse PGE2–EP4–EGFR in miociti ventricolari neonatali di ratto. L'antagonista di EP4 ha ridotto parzialmente l'aumento della sintesi proteica indotto da PGE2 e ha impedito l'aumento dell'area cellulare; inoltre ha bloccato la fosforilazione rapida di EGFR. L'inibitore di EGFR AG-1478 ha abolito la sintesi proteica indotta da PGE2. Il risultato conferma che, in un tessuto non tumorale, EP4 può essere a monte di EGFR, ma l'outcome era l'ipertrofia delle cellule cardiache e non la migrazione di cellule tumorali [2].Un modello murino di tumorigenesi gastrica ha fornito un passaggio più vicino alla narrazione del libro. Nei tumori gastrici dei topi, il blocco farmacologico di EGFR ha ridotto la crescita tumorale e l'inibizione della via PGE2 ha ridotto la fosforilazione di AKT ed ERK1/2. Gli autori hanno osservato che EP4 era il recettore PGE2 maggiormente espresso nel loro modello e hanno concluso che il segnale PGE2–EP4 favoriva l'attivazione di EGFR attraverso l'induzione di ligandi di EGFR e di proteasi ADAM. Si tratta di una conferma in vivo della convergenza PGE2–EP4–EGFR, ma ottenuta nel topo e nel contesto della tumorigenesi gastrica [3].Un ulteriore studio cellulare ha mostrato che la stimolazione di EP4, ma non di EP2, poteva attivare PI3K e ERK e indurre EGR-1, un regolatore precoce dell'attività genica associata alla risposta di crescita. Il blocco di PI3K eliminava l'attivazione di ERK. Questa evidenza conferma il collegamento funzionale tra EP4 e PI3K, ma non misura EGFR né AKT e usa cellule HEK-293 modificate per esprimere i recettori umani [4]. Nel complesso, le pubblicazioni convergono sul fatto che PGE2 possa attivare EGFR e segnali a valle, mentre i dettagli molecolari dipendono dalla cellula e dal tessuto esaminati.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un elemento discordante riguarda l'idea che l'attivazione di EP4 conduca sempre a crescita cellulare. In quattro linee cellulari di carcinoma gastrico umano, agonisti selettivi di EP2 e EP4 hanno ridotto la proliferazione e aumentato il cAMP, una molecola che trasmette segnali intracellulari. Pertanto, l'attivazione di EP4 non ha un effetto necessariamente proliferativo in tutti i tumori o in tutte le condizioni sperimentali [5].Questa evidenza non confuta l'osservazione dello studio originale sulla migrazione indotta da PGE2 attraverso EGFR nelle cellule colorettali. Ridimensiona però l'estensione della narrazione: il recettore coinvolto, il segnale a valle e l'effetto finale possono cambiare in relazione al tipo cellulare, alla disponibilità di ligandi di EGFR e agli altri circuiti intracellulari attivi. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti riguardo all'attivazione rapida di EGFR da parte di PGE2; 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 ricerche indipendenti. La forza dell'evidenza si riferisce alla specifica catena PGE2–EP4/EGFR–segnali a valle, non all'efficacia di trattamenti nell'uomo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare con confronto di campioni umani	Cellule di carcinoma colorettale; campioni normali e maligni di colon	PGE2 ha attivato EGFR e AKT; il blocco di EGFR ha abolito l'attivazione di AKT e la migrazione indotta da PGE2.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare	Cellule epiteliali gastriche normali e linee di carcinoma del colon	PGE2 ha aumentato la fosforilazione di EGFR e ERK2; gli inibitori di EGFR hanno ridotto segnali e proliferazione indotti da PGE2.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare	Miociti ventricolari neonatali di ratto	Il blocco di EP4 ha impedito la fosforilazione di EGFR; l'inibizione di EGFR ha abolito la sintesi proteica indotta da PGE2.	conferma indiretta	moderata
[3]	Animale e cellulare	Modelli murini di tumorigenesi gastrica	La segnalazione PGE2–EP4 ha favorito l'attivazione di EGFR; l'inibizione delle vie PGE2 o EGFR ha ridotto segnali a valle e crescita tumorale.	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare	Cellule HEK-293 con recettori EP2 o EP4 umani espressi stabilmente	EP4, ma non EP2, ha attivato PI3K–ERK e l'espressione di EGR-1; l'inibizione di PI3K ha eliminato l'attivazione di ERK.	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[5]	Cellulare	Quattro linee di carcinoma gastrico umano	Agonisti selettivi di EP2 e EP4 hanno ridotto la proliferazione cellulare.	evidenza discordante	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto che PGE2 può attivare rapidamente EGFR e AKT e favorire migrazione e invasione in cellule di carcinoma colorettale. Il blocco di EGFR ha eliminato tali risposte nel modello sperimentale. La letteratura indipendente conferma che PGE2 può convergere su EGFR e che EP4 può partecipare al collegamento con vie di crescita in alcuni tessuti.La narrazione è pertanto sostenuta soprattutto a livello meccanicistico. Non è corretto estendere automaticamente il risultato a tutti i tumori, a tutti i tessuti o alle persone con iperinsulinemia. In particolare, EP4 non produce sempre un effetto proliferativo e la prosecuzione fino a mTOR richiede validazione specifica nei modelli e nelle popolazioni di interesse.

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 transactivates EGF receptor: A novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy**
Pai et al., 2002
Nature Medicine
DOI: https://doi.org/10.1038/nm0302-289

[2] **PGE2-induced hypertrophy of cardiac myocytes involves EP4 receptor-dependent activation of p42/44 MAPK and EGFR transactivation**
Mendez et al., 2005
American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00838.2004

[3] **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

[4] **Prostaglandin E2 Induced Functional Expression of Early Growth Response Factor-1 by EP4, but Not EP2, Prostanoid Receptors via the Phosphatidylinositol 3-Kinase and Extracellular Signal-regulated Kinases**
Fujino et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M212665200

[5] **Activation of prostaglandin E2-receptor EP2 and EP4 pathways induces growth inhibition in human gastric carcinoma cell lines**
Okuyama et al., 2002
Journal of Laboratory and Clinical Medicine
DOI: https://doi.org/10.1067/mlc.2002.125784