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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

# La rottlerina potenzia l'espressione di COX-2 indotta da IL-1b attraverso l'attivazione sostenuta di p38 MAPK nelle cellule di carcinoma mammario umano MDA-MB-231 - Revisione delle prove

**Dott. A. Colonnese**[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

## 1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato se la rottlerina potenziasse l'aumento della cicloossigenasi-2 (COX-2), un enzima coinvolto nella produzione di prostaglandine, indotto dall'interleuchina-1b (IL-1b), una molecola che favorisce la risposta infiammatoria. La ricerca è stata svolta in una sola linea cellulare umana di carcinoma mammario, MDA-MB-231. La combinazione dei due stimoli ha aumentato l'RNA messaggero e la proteina COX-2; gli autori hanno attribuito una parte dell'effetto alla maggiore stabilità dell'RNA messaggero e all'attivazione prolungata della proteina p38 MAPK.Nel paragrafo 5.5 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui l'attivazione delle MAPK può aumentare COX-2 e sostenere una risposta infiammatoria lipidica. Tuttavia, lo studio originale documenta p38 MAPK, non specificamente la branca ERK. Studi indipendenti confermano che p38 può stabilizzare l'RNA di COX-2 e favorirne l'espressione; altri dati mostrano che il contributo relativo di p38 ed ERK varia con il tipo cellulare e lo stimolo. La conferma è quindi principalmente meccanicistica e cellulare.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24459205

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 rottlerina potesse amplificare l'induzione di COX-2 causata da IL-1b e, in caso affermativo, attraverso quale segnale intracellulare. COX-2 è un enzima inducibile: quando aumenta, la cellula acquisisce una maggiore capacità di convertire l'acido arachidonico in prostanoidi, molecole lipidiche che comprendono i precursori della prostaglandina E2 (PGE2).L'ipotesi valutata era che un'attivazione persistente di p38 MAPK, una proteina che trasmette segnali di stress e infiammazione, rendesse più duraturo l'RNA messaggero di COX-2. In parole semplici, anziché produrre necessariamente molto più RNA nuovo, la cellula potrebbe degradarlo più lentamente e mantenere così più a lungo le istruzioni necessarie a costruire l'enzima.La pertinenza con il paragrafo 5.5 consiste nel segmento della catena che collega una via MAPK all'aumento di COX-2. Lo studio analizzato supporta questo segmento in un modello cellulare tumorale umano e in presenza di stimoli infiammatori. Non valuta l'insulina, non misura direttamente la disponibilità di acido arachidonico e non dimostra che il meccanismo avvenga nei tessuti di persone sane o malate. Inoltre, la MAPK documentata è p38, mentre il paragrafo del libro cita espressamente MAPK-ERK.

## 3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio è stato condotto nella linea cellulare MDA-MB-231, derivata da carcinoma mammario umano. Le cellule sono state trattate con rottlerina, IL-1b oppure con la loro combinazione. Gli autori hanno valutato COX-2 sia a livello proteico sia a livello di RNA messaggero.Per chiarire il possibile meccanismo, è stata valutata la stabilità dell'RNA messaggero di COX-2. È stata inoltre esaminata l'attivazione di p38 MAPK. Gli autori hanno utilizzato SB203580, un inibitore farmacologico di p38 MAPK, e hanno introdotto temporaneamente una forma inattiva di p38 MAPK nelle cellule. Sono stati effettuati anche esperimenti diretti sulla proteina chinasi C delta (PKCδ), mediante piccolo RNA interferente, o siRNA, e mediante una forma dominante-negativa della proteina, cioè progettata per ostacolarne la funzione.Infine, sono stati testati altri stimoli pro-infiammatori: fattore di necrosi tumorale alfa, estere del forbolo e lipopolisaccaride batterico. Numerosità degli esperimenti, concentrazioni, durata dei trattamenti, criteri statistici, valori P e dettagli completi delle tecniche non sono riportati nel materiale disponibile.

## 4. RISULTATI

La rottlerina ha aumentato l'espressione di COX-2 indotta da IL-1b sia come RNA messaggero sia come proteina. Il risultato significa che, in queste cellule tumorali coltivate in laboratorio, la combinazione dei due stimoli ha prodotto più istruzioni molecolari per COX-2 e più enzima rilevabile rispetto alla stimolazione con IL-1b considerata dagli autori.Gli autori hanno osservato che l'aumento dipendeva almeno in parte da una maggiore stabilità dell'RNA messaggero di COX-2. Un RNA più stabile persiste più a lungo nella cellula e può essere tradotto più volte in proteina. In parallelo, rottlerina e IL-1b hanno indotto un'attivazione sostenuta di p38 MAPK. L'inibizione farmacologica di p38 con SB203580 e l'espressione di una forma inattiva di p38 hanno ridotto l'aumento di COX-2 indotto dalla combinazione.La riduzione di PKCδ mediante siRNA, così come l'espressione della sua forma dominante-negativa, non ha abolito l'aumento di COX-2. Questo risultato rende PKCδ meno plausibile come mediatore necessario dell'effetto osservato nelle condizioni sperimentali considerate. La rottlerina ha inoltre potenziato l'induzione di COX-2 provocata da TNF-a, estere del forbolo e lipopolisaccaride. L'abstract non riporta valori assoluti, percentuali, intervalli di confidenza o valori P; tali dati non possono quindi essere descritti oltre quanto dichiarato dagli autori.

## 5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico più diretto è che un segnale infiammatorio può non soltanto avviare l'espressione di COX-2, ma anche prolungarla riducendo la degradazione del suo RNA messaggero. In una cellula, questo può rendere più persistente la disponibilità dell'enzima che partecipa alla produzione di prostanoidi. Lo studio analizzato individua p38 MAPK come elemento funzionale di questa regolazione: quando p38 è stata bloccata farmacologicamente o resa inattiva, l'aumento di COX-2 si è ridotto.Questo risultato è coerente con studi indipendenti nei quali l'inibizione di p38 ha destabilizzato l'RNA di COX-2

indotto da IL-1 e ha ridotto la produzione di PGE2 [1]. Un modello sperimentale separato ha inoltre indicato che la cascata p38 può stabilizzare sequenze regolatrici presenti nella regione terminale dell'RNA di COX-2 attraverso MAPKAPK-2, una proteina attivata da p38 [2].Il limite interpretativo cruciale riguarda la terminologia del paragrafo del libro. p38 ed ERK appartengono entrambe alla famiglia delle MAPK, ma sono rami distinti. La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove documenta p38 MAPK e non dimostra che l'attivazione sostenuta di ERK stabilizzi l'RNA di COX-2 nel suo modello. Il collegamento generale MAPK  COX-2 è quindi sostenuto; l'attribuzione specifica dell'effetto descritto in questa pubblicazione a MAPK-ERK non è fedele ai dati dello studio originale.

## 6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

La prima conferma indipendente riguarda il passaggio più vicino alla pubblicazione analizzata: IL-1  p38 MAPK  stabilità dell'RNA di COX-2  PGE2. Ridley e colleghi hanno studiato cellule HeLa, una linea cellulare umana, stimolate con IL-1. L'inibitore di p38 SB203580 ha ridotto l'induzione dell'RNA e della proteina COX-2 e ha ridotto il rilascio di PGE2, senza diminuire in modo significativo la trascrizione di COX-2. Quando l'RNA veniva già prodotto, l'inibitore ne favoriva invece la rapida destabilizzazione. Il dato conferma in modo diretto, ma solo cellulare, che p38 può mantenere disponibile l'RNA di COX-2 dopo uno stimolo infiammatorio [1].Una seconda ricerca ha approfondito il meccanismo. Lasa e colleghi hanno utilizzato cellule HeLa-TO e un sistema sperimentale in cui l'RNA veniva prodotto in modo controllabile. L'attivazione della cascata p38 ha stabilizzato un RNA reporter contenente la regione 3 non tradotta di COX-2, cioè una parte dell'RNA che contribuisce a determinarne durata e degradazione. L'effetto richiedeva MAPKAPK-2, proteina che agisce a valle di p38. Questa ricerca non riguarda carcinoma mammario, né insulina, ma rende biologicamente più solida l'interpretazione secondo cui p38 può prolungare la vita dell'RNA di COX-2 [2].Nel loro insieme, queste evidenze indipendenti sostengono una catena cellulare convergente: uno stimolo infiammatorio attiva p38, p38 rende più stabile l'RNA di COX-2 e ciò favorisce una maggiore disponibilità dell'enzima. Il livello di conferma resta meccanicistico: i modelli sono colture cellulari e non studi clinici o osservazionali sull'uomo.

## 7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti rispetto al fatto che p38 possa contribuire alla stabilità dell'RNA di COX-2. Esistono però dati importanti che limitano la generalizzabilità della via specifica coinvolta.In cellule epiteliali polmonari umane A549, l'aumento di COX-2 e il rilascio di PGE2 indotti dall'estere del forbolo sono stati ridotti dall'inibizione della via Ras/Raf/ERK e di NF-kB, mentre l'inibizione di p38 non ha prodotto la stessa riduzione [3]. Questo non contraddice gli studi centrati su IL-1b e p38: mostra piuttosto che la regolazione di COX-2 dipende dal tipo di cellula e dallo stimolo. In alcuni contesti prevale p38, in altri ERK; inoltre, più vie possono convergere sullo stesso gene.Questa dipendenza dal contesto è particolarmente rilevante per il paragrafo analizzato. Non è corretto trattare MAPK-ERK e p38 MAPK come se fossero intercambiabili. Entrambe possono partecipare all'induzione di COX-2, ma il loro peso relativo, il meccanismo coinvolto e l'effetto sulla stabilità dell'RNA devono essere verificati nel modello specifico.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle evidenze indipendenti e indica il livello al quale ciascun risultato 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 | Cellule di carcinoma mammario umano MDA-MB-231 | Rottlerina e IL-1b aumentano COX-2; l'effetto coinvolge stabilità dell'RNA e attivazione sostenuta di p38 MAPK. | evidenza biologicamente coerente | preliminare |
| [1] | Cellulare sperimentale | Cellule HeLa umane stimolate con IL-1 | L'inibizione di p38 riduce COX-2 e PGE2 e destabilizza l'RNA di COX-2. | conferma diretta | moderata |
| [2] | Cellulare meccanicistico | Cellule HeLa-TO con RNA reporter regolabile | La cascata p38 stabilizza sequenze regolatrici dell'RNA di COX-2 tramite MAPKAPK-2. | conferma diretta | moderata |
| [3] | Cellulare sperimentale | Cellule epiteliali polmonari umane A549 | L'induzione di COX-2 e PGE2 da estere del forbolo dipende da ERK, mentre p38 non risulta necessaria in quel modello. | evidenza discordante | moderata |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene che, nelle cellule MDA-MB-231, la rottlerina potenzia l'induzione di COX-2 da parte di IL-1b attraverso un meccanismo che comprende l'attivazione sostenuta di p38 MAPK e una maggiore stabilità dell'RNA messaggero di COX-2. Questo segmento della narrazione è confermato da evidenze indipendenti a livello cellulare e molecolare.La formulazione più accurata è che p38 MAPK può contribuire a prolungare l'espressione di COX-2 in specifici contesti infiammatori. Non è dimostrato dallo studio che l'insulina produca lo stesso effetto, né che il meccanismo riguardi necessariamente ERK, né che determini conseguenze cliniche. La narrazione risulta ben sostenuta sul piano meccanicistico, ma richiede validazione in modelli fisiologici e 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] **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] **Regulation of Cyclooxygenase 2 mRNA Stability by the Mitogen-Activated Protein Kinase p38 Signaling Cascade**
Lasa et al., 2000
*Molecular and Cellular Biology*
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.20.12.4265-4274.2000

[3] **Phorbol 12-myristate 13-acetate upregulates cyclooxygenase-2 expression in human pulmonary epithelial cells via Ras, Raf-1, ERK, and NF-kB, but not p38 MAPK, pathways**
Chang et al., 2005
*Cellular Signalling*
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2004.07.008