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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Vie di trasduzione del segnale (MAPK, NF-kB e C/EBP) che regolano l'espressione di COX-2 nei fibroblasti nasali di pazienti asmatici con intolleranza all'aspirina - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato come alcune vie intracellulari della famiglia MAPK (proteine che trasmettono segnali dall'esterno all'interno della cellula) partecipino all'aumento di COX-2, enzima necessario per produrre prostaglandine a partire dall'acido arachidonico. I ricercatori hanno studiato fibroblasti ottenuti da mucosa nasale e polipi nasali di cinque pazienti per gruppo, sottoponendoli allo stimolo infiammatorio interleuchina-1b.La pubblicazione ha rilevato che l'inibitore di p38 MAPK ha ridotto l'espressione di COX-2 nelle cellule della mucosa nasale, mentre gli inibitori di ERK e JNK non hanno prodotto una riduzione significativa. Questo dettaglio è importante per interpretare il richiamo presente in "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi: lo studio contribuisce alla narrazione generale secondo cui vie MAPK possono regolare COX-2, ma non dimostra che ERK sia il nodo funzionale decisivo nel modello studiato. Ricerche indipendenti confermano che p38 o ERK possono contribuire all'induzione di COX-2 in cellule diverse; il contributo relativo delle singole vie dipende però dal tessuto, dalla specie e dallo stimolo. La conferma della catena insulinica proposta nel libro rimane quindi indiretta e prevalentemente meccanicistica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24471169

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 ridotta espressione di COX-2 osservata nell'asma indotta dall'aspirina potesse dipendere da differenze nell'attivazione delle vie MAPK oppure dal trasferimento nel nucleo di fattori di trascrizione, cioè proteine che regolano l'attivazione dei geni. L'ipotesi era che alterazioni di ERK, JNK, p38 MAPK, NF-kB o C/EBP potessero spiegare una minore induzione dell'enzima.Il motivo del richiamo nel paragrafo 5.5 è riconoscibile: la pubblicazione verifica sperimentalmente se l'inibizione farmacologica di alcune MAPK modifica l'aumento di COX-2 in fibroblasti umani. Tuttavia, il dato specifico non coincide pienamente con la frase del libro riferita a MAPK-ERK. Nel modello esaminato, l'inibizione di ERK non ha ridotto significativamente COX-2; l'effetto statisticamente significativo è stato osservato con l'inibizione di p38 MAPK. Lo studio può quindi documentare un segmento della narrazione, ossia MAPK regolazione di COX-2, ma non può dimostrare la sequenza completa insulina ERK COX-2 PGE2, né stabilire che essa operi in tutti i tessuti umani.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract. Si tratta di un esperimento cellulare condotto su fibroblasti, cellule del tessuto connettivo che possono partecipare alle risposte infiammatorie locali. Le colture provenivano da campioni di mucosa nasale, indicati come NM, e da polipi nasali di pazienti con asma indotta dall'aspirina, indicati come NP-AIA; per ciascun tipo di campione l'abstract riporta N=5.Le cellule sono state esposte a interleuchina-1b, una citochina che segnala infiammazione. COX-2 e le forme fosforilate, cioè attivate, di ERK, JNK e p38 MAPK sono state misurate mediante Western blot, una tecnica che rileva proteine in un campione cellulare. Per verificare il ruolo causale delle tre vie sono stati impiegati inibitori farmacologici di ERK, JNK e p38 MAPK, a concentrazioni comprese tra 0,1 e 10 µM, prima dell'esposizione a interleuchina-1b.L'astratto riferisce inoltre la valutazione della traslocazione nucleare di NF-kB e C/EBP con Western blot e TransAM®, un test che misura l'attività di fattori di trascrizione. I criteri di inclusione ed esclusione dei partecipanti, il periodo di reclutamento, l'età, il sesso, le caratteristiche cliniche dei pazienti, il numero di repliche biologiche per ogni esperimento e il piano statistico dettagliato non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

In termini semplici, le cellule dei due tipi di tessuto hanno attivato le principali MAPK con una dinamica temporale simile dopo lo stimolo infiammatorio. Non sono state osservate differenze nel decorso della fosforilazione di ERK, JNK e p38 tra fibroblasti della mucosa nasale e fibroblasti dei polipi nasali associati ad asma indotta dall'aspirina.Il risultato funzionale più rilevante è emerso con l'inibizione di p38 MAPK. Nelle colture di mucosa nasale, 10 µM dell'inibitore di p38 hanno ridotto dell'85% l'espressione di COX-2 indotta da interleuchina-1b. Nei fibroblasti dei polipi nasali, l'inibizione di COX-2 è stata del 65% con 1 e 10 µM, ma questa riduzione non è risultata statisticamente significativa rispetto alle cellule non trattate.Al contrario, gli inibitori di ERK e JNK non hanno modificato significativamente l'espressione di COX-2 né nelle colture di mucosa nasale né in quelle derivate da polipi. Anche l'effetto dell'interleuchina-1b sulla traslocazione nucleare delle subunità di NF-kB e C/EBP è risultato simile nei due gruppi cellulari. Il dato osservato sostiene quindi soprattutto p38 MAPK come regolatore della COX-2 indotta da interleuchina-1b nel modello di mucosa nasale studiato.

5. INTERPRETAZIONE

COX-2 è una proteina che permette alla cellula di convertire l'acido arachidonico in prostaglandine, compresa la PGE2. Per questo, quando COX-2 aumenta, la cellula acquisisce una maggiore capacità di produrre mediatori lipidici dell'infiammazione. Lo studio suggerisce che, nei fibroblasti nasali studiati, p38 MAPK sia una componente importante del segnale con cui interleuchina-1b aumenta COX-2.Il risultato non indica però che tutte le MAPK abbiano lo stesso ruolo. In particolare, non è corretto estendere il risultato a un effetto dimostrato di ERK, perché il blocco farmacologico di ERK non ha ridotto significativamente COX-2 in queste colture. L'assenza di differenze significative può dipendere da un effettivo mancato coinvolgimento, dalla piccola numerosità o da limiti degli inibitori usati, ma non può

essere trasformata in prova di una funzione di ERK.Rispetto al paragrafo del libro, la pubblicazione documenta il segmento infiammazione cellulare MAPK, soprattutto p38 induzione di COX-2. Non testa l'insulina, non misura il rilascio di acido arachidonico, non quantifica PGE2 e non valuta conseguenze cliniche. La sua rilevanza è dunque meccanicistica e circoscritta al modello cellulare nasale.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente della relazione generale tra MAPK e induzione di COX-2 proviene da uno studio su condrociti umani immortalizzati, cellule della cartilagine. Dopo stimolazione con interleuchina-1b, l'attivazione di ERK1/2, p38 e JNK è stata seguita da un aumento di COX-2 e di PGE2. L'inibizione delle tre vie ha ridotto, con modalità dipendenti dalla dose, COX-2 e la produzione di PGE2. Questo studio conferma che ERK può contribuire alla regolazione di COX-2 in cellule umane, ma non dimostra che sia il meccanismo predominante nei fibroblasti nasali o durante una stimolazione insulinica [1].Un secondo filone riguarda il collegamento con l'insulina presente nel paragrafo del libro. In ratti giovani, la somministrazione intracerebroventricolare di insulina ha aumentato l'attivazione della microglia e i livelli ippocampali di COX-2 e interleuchina-1b. L'effetto non è stato osservato nei ratti anziani. Questo lavoro fornisce un supporto biologicamente coerente all'idea che, in specifiche condizioni sperimentali, l'insulina possa accompagnarsi a un aumento di COX-2; non identifica però ERK come mediatore, non riguarda fibroblasti e non dimostra un effetto universale dell'insulina sui tessuti umani [2].La pertinenza di p38 è stata confermata anche in colture primarie di cellule muscolari lisce del miometrio umano. L'interleuchina-1b ha indotto COX-2 e aumentato di tre volte il rilascio di PGE2; l'inibitore di p38 SB203580 ha bloccato l'espressione proteica di COX-2. Questo risultato è convergente con lo studio analizzato perché mostra, in un diverso tipo di cellula umana, che p38 può essere necessario per collegare uno stimolo infiammatorio all'aumento di COX-2 e delle prostaglandine [3].Nel loro insieme, queste ricerche sostengono una rete di segnali nella quale le MAPK possono aumentare COX-2 e, in alcuni modelli, PGE2. La convergenza è solida a livello cellulare, ma la posizione relativa di ERK, p38 e JNK cambia fra tessuti. Mancano, per il passaggio preciso del libro, studi clinici che dimostrino nell'uomo una catena causale continua fra insulina cronica, ERK, COX-2 e PGE2.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Esistono evidenze direttamente pertinenti che rendono necessaria prudenza nell'attribuire a una singola MAPK un ruolo costante. In fibroblasti sinoviali di cane stimolati con interleuchina-1b, l'inibizione o il silenziamento di ERK1/2 ha ridotto l'espressione di COX-2 e il rilascio di PGE2, mentre gli inibitori di p38 e JNK non hanno modificato significativamente l'mRNA di COX-2. Il risultato è opposto, per il ruolo relativo di ERK e p38, a quello predominante nello studio analizzato [4].Questa divergenza non annulla la corrispondenza scientifica tra la pubblicazione analizzata e il paragrafo del libro. Mostra invece che la regolazione di COX-2 dipende dal contesto: specie, tipo cellulare, stato di attivazione, dose e durata dello stimolo possono modificare quale ramo della rete MAPK sia funzionalmente più importante. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sull'effetto specifico dell'insulina nei fibroblasti nasali umani; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti e indica il livello al quale ciascuna evidenza contribuisce alla narrazione del paragrafo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Fibroblasti di mucosa nasale e polipi nasali, N=5 per gruppo	L'inibizione di p38 ha ridotto COX-2 indotta da interleuchina-1b; ERK e JNK non l'hanno ridotta significativamente.	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[1]	Cellulare sperimentale	Condrociti umani immortalizzati T/C28a2	L'inibizione di ERK, p38 o JNK ha ridotto COX-2 e PGE2 indotte da interleuchina-1b.	conferma diretta	moderata
[2]	Animale	Ippocampo di ratti giovani e anziani	L'insulina ha aumentato microglia attivata, COX-2 e interleuchina-1b nei ratti giovani, non negli anziani.	conferma indiretta	bassa
[3]	Cellulare sperimentale	Cellule muscolari lisce primarie di miometrio umano	L'inibizione di p38 ha bloccato COX-2 indotta da interleuchina-1b e la citochina ha aumentato PGE2.	conferma diretta	moderata
[4]	Cellulare sperimentale	Fibroblasti sinoviali canini	ERK1/2, ma non p38 o JNK, ha sostenuto COX-2 e PGE2 indotte da interleuchina-1b.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene a livello cellulare che l'induzione di COX-2 da parte di uno stimolo infiammatorio può dipendere dalla segnalazione MAPK. Nel modello specifico, il risultato più convincente riguarda p38 MAPK, non ERK. Le evidenze indipendenti confermano che ERK, p38 e JNK possono regolare COX-2 in modi diversi secondo il tessuto e il modello sperimentale.La narrazione secondo cui l'insulina potrebbe favorire condizioni che aumentano COX-2 è biologicamente coerente e dispone di un supporto animale limitato. Non è però dimostrata, sulla base di queste ricerche, una catena causale universale insulina ERK COX-2 PGE2 nell'uomo. Il collegamento è quindi sostenuto soprattutto a livello meccanicistico e richiede validazioni mirate in cellule e tessuti umani rilevanti.

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] **Insulin activates microglia and increases COX-2/IL-1b expression in young but not in aged hippocampus**
Haas et al., 2020
Brain Research
DOI: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422127/

[3] **Induction of cyclooxygenase 2 expression in human myometrial smooth muscle cells by interleukin 1b: involvement of p38 mitogen activated protein kinase**
Bartlett et al., 1999
The Journal of Physiology
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.00399.x

[4] **Non-Transcriptional and Translational Function of Canonical NF-kB Signaling in Activating ERK1/2 in IL-1b-Induced COX-2 Expression in Synovial Fibroblasts**
Nakano et al., 2020
Frontiers in Immunology
DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579266