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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Aktivierung der Signalübertragung des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors über den Prostaglandin-E2-Rezeptor EP4 während der Magen-Tumorigenese – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob Prostaglandin E2 (PGE2), ein Lipidmediator der Entzündung, indirekt den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) aktivieren kann, ein Membranprotein, das Wachstums- und Überlebenssignale in Zellen überträgt. In transgenen Mausmodellen für Magenkrebs steigerte der PGE2-Signalweg die Expression von EGFR-Liganden und ADAM-Proteasen – Enzyme, die diese Liganden freisetzen und für die Aktivierung des Rezeptors verfügbar machen können. Die Blockade von EP4 unterdrückte diese Induktion; die Kombination von EGFR- und COX-2-Hemmern reduzierte die Tumorigenese bei Mäusen signifikant.Im 5. Kapitel von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zum Verständnis des Signalwegs PGE2 → EP4 → EGFR-Aktivierung bei, der in die Beschreibung eines Kreislaufs zwischen Entzündung und Wachstumssignalen eingebettet ist. Unabhängige Studien bestätigen, dass PGE2 den EGFR und nachgeschaltete Signale in Magen-, Darm-, Dickdarmkrebs- und Herzzellen aktivieren kann. Die Auswirkungen von EP4 hängen jedoch vom Zelltyp ab: In einigen menschlichen Magenkarzinom-Zelllinien reduzierte seine Stimulation die Proliferation, anstatt sie zu erhöhen. Die Bestätigung ist daher vor allem mechanistischer Natur.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24437035

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob die PGE2-Signalübertragung die EGFR-Aktivierung *in vivo* während der Entwicklung von Magenkarzinomen erklären könnte. Die Autoren untersuchten die Hypothese, dass der EP4-Rezeptor, einer der vier zellulären PGE2-Rezeptoren, die EGFR-Aktivierung fördert, indem er die Verfügbarkeit seiner Liganden sowie der Enzyme, die diese von der Zelloberfläche freisetzen, erhöht.Der Bezug zu Kapitel 5 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi ist spezifisch. Das Buch beschreibt PGE2 als ein Signal, das über EP4 den EGFR reaktivieren und zelluläre Wachstumsprogramme verstärken kann. Die analysierte Studie dokumentiert genau das Segment PGE2/EP4 EGFR-Liganden und ADAM-Proteasen EGFR-Aktivierung im Kontext von murinen Magenkarzinomen. Sie bewertet jedoch weder die Hyperinsulinämie noch die Produktion von Arachidonsäure und weist die gesamte PI3K–AKT–mTOR-Sequenz beim Menschen nicht direkt nach.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren berichten, dass sie transgene Mäuse verwendet haben, die nach einer onkogenen Aktivierung und der Induktion des PGE2-Signalwegs Magen-Tumoren entwickelten. Sie verglichen die Expression von EGFR-Liganden, darunter Amphiregulin und Epiregulin, sowie von ADAM-Proteasen in den Magen-Tumoren. ADAMs sind Enzyme, die Teile von Membranproteinen, einschließlich einiger EGFR-Liganden, abspalten und freisetzen können.Zudem wurden ein selektiver EP4-Inhibitor sowie Behandlungen eingesetzt, die EGFR und COX-2 hemmen können. COX-2 ist das Enzym, das zur Produktion von PGE2 beiträgt. Das Abstract berichtet auch über Experimente an aktivierten Makrophagen und Magenepithelzellen, um mögliche direkte Effekte der EP4-Signalübertragung von indirekten, mit Entzündungen assoziierten Effekten zu unterscheiden.Die Anzahl der Tiere und Zellkulturen, die Ein- und Ausschlusskriterien, Dosierungen, Behandlungsdauer, detaillierte Analysemethoden, vordefinierte Endpunkte und statistische Verfahren sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Bei Magenkarzinomen von Mäusen war die Aktivierung des PGE2-Signalwegs mit einem signifikanten Anstieg der Expression von vier EGFR-Liganden assoziiert: Epiregulin, Amphiregulin, HB-EGF und Betacellulin. Auch die Expression von ADAM8, ADAM9, ADAM10 und ADAM17 war erhöht. Einfach ausgedrückt: Der Tumor verfügte über mehr Moleküle, die dem EGFR das notwendige Signal zur Aktivierung liefern konnten, sowie über mehr Enzyme, die diese potenziell verfügbar machen konnten.Die Hemmung des EP4-Rezeptors unterdrückte die umfassende Induktion der EGFR-Liganden und der ADAMs. In aktivierten Makrophagen induzierte die EP4-Signalübertragung Amphiregulin und Epiregulin. In gastralen Epithelzellen hingegen war EP4 für die basale Expression von Epiregulin erforderlich. Die ADAMs wurden in diesen Zellen nicht direkt durch PGE2 induziert; die Autoren schlugen daher einen indirekten Mechanismus vor, der wahrscheinlich durch die mit PGE2 assoziierte Entzündungsreaktion vermittelt wird.Die Kombination von EGFR- und COX-2-Hemmern unterdrückte die Entstehung von Magenkarzinomen bei transgenen Mäusen signifikant. Das Abstract enthält keine absoluten Werte, prozentualen Reduktionsraten, P-Werte, Konfidenzintervalle oder Angaben zur Stichprobengröße. Das Ergebnis stützt zwar einen funktionellen Zusammenhang zwischen dem COX-2/PGE2-Signalweg, EP4 und EGFR im Mausmodell, quantifiziert jedoch im vorliegenden Material weder das genaue Ausmaß des Effekts, noch belegt es einen klinischen Nutzen beim Menschen.

5. INTERPRETATION

Die zentrale biologische Bedeutung liegt darin, dass ein während einer Entzündung produziertes Molekül die Signale verstärken kann, die die Aktivierung eines am Zellwachstum beteiligten Rezeptors fördern. Im untersuchten Modell erscheint PGE2 daher nicht nur als Endprodukt der Entzündung: Über EP4 trägt es dazu bei, EGFR-Liganden und ADAM-Proteasen zu erhöhen, wodurch günstige Bedingungen für die EGFR-Signalübertragung geschaffen werden.Das

technische Detail ist eine Form der Transaktivierung: Obwohl EP4 ein anderer Rezeptor als EGFR ist, kann er die Aktivierung von EGFR indirekt begünstigen. Die Autoren weisen darauf hin, dass dies durch die Induktion von Amphiregulin, Epiregulin und anderen Liganden geschieht, nicht notwendigerweise durch einen einzigen schnellen intrazellulären Mechanismus. Die am direktesten belegte Kette ist daher PGE2 EP4 Zunahme von EGFR-Liganden und ADAM Aktivierung von EGFR im Magenkarzinom der Maus.Diese Erkenntnis steht im Einklang mit der Passage im Buch, erfordert jedoch eine Präzisierung: Die Studie belegt nicht, dass EP4 die Expression des EGFR-Rezeptors selbst direkt erhöht. Sie zeigt vor allem den Anstieg von Molekülen, die ihn aktivieren können. Zudem ist die PI3K–AKT–mTOR-Achse im verfügbaren Abstract nur teilweise dargestellt: Es ist nicht möglich, der Studie einen vollständigen Nachweis des gesamten im Buch beschriebenen molekularen Schaltkreises zuzuschreiben.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine erste Bestätigung für den allgemeinen Zusammenhang zwischen PGE2 und EGFR stammt aus Experimenten an normalen Magenepithelzellen und Kolonkarzinom-Zelllinien. Pai und Kollegen beobachteten, dass PGE2 schnell die Phosphorylierung von EGFR, also die biochemische Aktivierung des Rezeptors, sowie des ERK2-Signals, das an der Proliferation beteiligt ist, induzierte. Die Blockade von EGFR reduzierte die durch PGE2 induzierte Aktivierung von ERK2, die Expression von *c-fos* und die Proliferation. Die Blockade von Metalloproteasen, TGF-alpha oder c-Src unterbrach die Transaktivierung, was eine Kette stützt, die die Freisetzung von Liganden und die Aktivierung von EGFR umfasst [1]. Diese Studie bestätigt den Übergang PGE2 EGFR und die mögliche Beteiligung von Enzymen, die Liganden freisetzen, identifiziert jedoch nicht EP4 als den verantwortlichen Rezeptor.In Kolorektalkarzinom-Zelllinien zeigten Buchanan und Kollegen, dass PGE2 innerhalb weniger Minuten die Phosphorylierung von EGFR und die Aktivierung von AKT induzierte, einem Protein, das Signale für das Überleben und die Zellbewegung überträgt. EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren hoben die durch PGE2 induzierte Aktivierung von AKT auf. Die durch PGE2 gesteigerte Zellmigration und -invasion hingen daher von der Transaktivierung von EGFR ab [2]. Die Arbeit bestätigt den Abschnitt EGFR PI3K/AKT der Darstellung, jedoch in Tumorzellen des Kolons und ohne die Beteiligung von EP4 oder mTOR nachzuweisen.Eine direktere Unterstützung für das Segment EP4 EGFR stammt aus Primärkulturen neonataler ventrikulärer Myozyten. Mendez und LaPointe beobachteten, dass PGE2 EGFR schnell phosphorylierte; ein EP4-Antagonist blockierte diese Phosphorylierung. Der EGFR-Inhibitor AG-1478 hob die durch PGE2 induzierte Proteinsynthese auf, während der EP4-Antagonist sie nur teilweise reduzierte. Auch die Aktivierung von p42/44 MAPK, einem Signalweg, der das Zellwachstum reguliert, wurde durch die Blockade von EP4 und EGFR gehemmt [3]. Die Kausalkette ist in diesen Zellen gut belegt, aber Herzgewebe ist kein Magentumor.Insgesamt konvergieren unabhängige Forschungen auf die Möglichkeit, dass PGE2 EGFR und nachgeschaltete Signale aktiviert, die an Wachstum, Migration oder Proteinsynthese beteiligt sind. Die Originalität der analysierten Studie besteht darin, diese Beziehung in das Mikromilieu von murinen Magentumoren eingeordnet und EP4 mit der Induktion mehrerer EGFR-Liganden und ADAM in Verbindung gebracht zu haben.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Ein relevantes, jedoch entgegengesetztes Ergebnis wurde in vier menschlichen Magenkarzinom-Zelllinien beobachtet. Okuyama und Kollegen wiesen die Expression von EP2 und EP4 in allen untersuchten Linien nach und stellten fest, dass selektive EP2- oder EP4-Agonisten eine Verringerung der Proliferation induzierten, begleitet von einem Anstieg von zyklischem AMP, einem zellulären Botenstoff [4].Diese Studie untersuchte die EGFR-Transaktivierung nicht und widerlegt den im Mausmodell beobachteten Mechanismus nicht direkt. Sie zeigt jedoch, dass die Aktivierung von EP4 nicht in jedem Magenkontext zwangsläufig einen proliferativen Effekt hervorruft. Die Reaktion kann von der Zelllinie, dem Vorhandensein anderer Rezeptoren, den dominierenden intrazellulären Signalen und dem entzündlichen Mikromilieu abhängen – Faktoren, die eine vereinfachte Zellkultur nicht vollständig abbilden kann.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen den in der Originalstudie gewonnenen Belegen, den unabhängigen Überprüfungen und dem relevanten widersprüchlichen Ergebnis.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Tier- und Zellmodell	Transgene Mäuse mit Magenkarzinomen; Makrophagen und Magenepithelzellen	Der PGE2/EP4-Signalweg erhöht EGFR- und ADAM-Liganden; die Blockade von EP4 unterdrückt die Induktion.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellmodell	Normale Magenepithelzellen und Kolonkarzinom-Zelllinien	PGE2 erhöht rasch die EGFR-Phosphorylierung und das ERK-Signal; EGFR-Inhibitoren reduzieren die Proliferation und nachgeschaltete Signale.	indirekte Bestätigung	moderat
[2]	Zellmodell und humane Proben	Kolorektale Karzinom-Zelllinien und Vergleich zwischen normalem und malignem kolorektalem Gewebe	PGE2 aktiviert rasch EGFR und AKT; die Blockade von EGFR eliminiert die AKT-Aktivierung und reduziert Migration und Invasion.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[3]	Zellmodell	Neonatale ventrikuläre Myozyten in Primärkultur	Die Blockade von EP4 verhindert die durch PGE2 induzierte EGFR-Phosphorylierung; die EGFR-Hemmung blockiert die Proteinsynthese.	direkte Bestätigung	moderat
[4]	Zellmodell	Vier humane Magenkarzinom-Zelllinien	Selektive EP2- und EP4-Agonisten reduzieren die Proliferation und erhöhen das zyklische AMP.	diskordante Evidenz	niedrig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die untersuchte Studie belegt in einem Mausmodell für Magenkrebs direkt, dass die PGE2-Signalübertragung über EP4 die Aktivierung von EGFR fördert, indem sie Liganden und Proteasen erhöht, die dessen Aktivierung erleichtern. Unabhängige Literatur bestätigt, dass PGE2 den EGFR transaktivieren und nachgeschaltete zelluläre Signale, einschließlich AKT, aktivieren kann und dass EP4 an dieser Verbindung beteiligt sein kann.Die vorgeschlagene Darstellung ist somit auf mechanistischer Ebene gut belegt. Es bleiben jedoch wichtige Einschränkungen: Die Modelle sind vorwiegend tierischer oder zellulärer Natur, die Effekte können zwischen Geweben und Tumorzelllinien variieren, und es ist nicht bewiesen, dass die gesamte Kette PGE2–EP4–EGFR–PI3K–AKT–mTOR in menschlichen Magenkarzinomen auf die gleiche Weise funktioniert. Unabhängige Validierungen an menschlichen Proben sowie klinisch orientierte Studien sind erforderlich.

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. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

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] **Prostaglandin E2 Regulates Cell Migration via the Intracellular Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor**
Buchanan et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M302474200

[3] **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

[4] **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