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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Der Prostaglandin-E-Rezeptor 4 (EP4) fördert die Tumorentstehung im Dickdarm – Eine Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob der EP4-Rezeptor für Prostaglandin E2 (PGE2, ein Lipidmolekül, das bei Entzündungen und Gewebereparaturprozessen entsteht), der in myeloischen Zellen vorkommt, zur Bildung von Darmadenomen beiträgt. Bei ApcMin/+-Mäusen, die für die Entwicklung von Darmpolypen prädisponiert sind, reduzierte die selektive Entfernung von EP4 in den myeloischen Zellen die durchschnittliche Anzahl der Adenome von 83,6 auf 27,3 pro Tier und verringerte deren Größe. Diese Reduktion war mit einer geringeren Aktivierung von ERK und mTOR verbunden, zwei Signalwegen, die das Zellwachstum und die Synthese neuer Zellkomponenten fördern.Im Abschnitt 5.7 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Erkenntnis bei, dass das Entzündungssignal PGE2-EP4 im Tumormikromilieu auf PI3K-AKT-mTOR konvergieren kann. Unabhängige Studien bestätigen, dass PGE2 und EP4 in experimentellen Modellen PI3K/ERK aktivieren, die Zellproliferation fördern und immunsuppressive myeloische Zellen aufrechterhalten können. Der direkte Nachweis einer PGE2-EP4-mTOR-Kette bei Menschen mit kolorektalem Karzinom bleibt jedoch begrenzt; die klinische Bedeutung erfordert weitere Untersuchungen.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24494645

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 EP4, einer der Rezeptoren, über die PGE2 Signale an Zellen überträgt, die Entwicklung von Darmtumoren fördert, wenn er von myeloiden Zellen exprimiert wird. Myeloide Zellen umfassen unter anderem makrophagenähnliche Zellen und dendritische Zellen: Bestandteile des Immunsystems, die im Tumor sowohl wachstumsfördernde als auch wachstumshemmende Funktionen übernehmen können.Die Hypothese der Autoren war, dass die selektive Entfernung von EP4 aus diesen Zellen Darmadenome reduzieren und die molekularen Signale, die die Proliferation unterstützen, abschwächen würde. Dies ist genau der Grund, warum die Studie für Abschnitt 5.7 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant ist: Sie dokumentiert in einem Modell der Darmtumorigenese das PGE2-EP4-Segment in myeloiden Zellen beobachtete geringere Aktivierung von PI3K/AKT/mTOR und ERK bei Deletion von EP4 geringere Adenomlast.Die Studie kann einen kausalen Effekt der genetischen Deletion von EP4 im verwendeten Mausmodell nachweisen. Sie kann jedoch nicht belegen, dass derselbe Eingriff Darmkrebs beim Menschen verhindert oder heilt. Da ERK und mTOR zudem nach der EP4-Deletion im Adenomgewebe gemessen wurden, zeigt das Design zwar einen starken biologischen Zusammenhang im Maustumor, identifiziert jedoch nicht allein alle zellulären Zwischenschritte, die die myeloiden Zellen mit den Epithelzellen des Adenoms verbinden.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Es wurde eine experimentelle Studie an ApcMin/+-Mäusen durchgeführt, einem Mausmodell, das genetisch für die Entwicklung von Darmadenomen prädisponiert ist. Die Autoren kreuzten diese Tiere mit Mäusen, die eine konditionale Deletion des EP4-Gens in CD11b-positiven Zellen, also myeloischen Zellen, aufwiesen. Die Vergleichsgruppe bestand aus ApcMin/+-Mäusen, bei denen EP4 in den myeloischen Zellen nicht ausgeschaltet war.Die Tiere wurden im Alter von 20 Wochen getötet. Der Darm wurde verblindet untersucht, das heißt, die Person, die die Polypen zählte, kannte die jeweilige Versuchsgruppe nicht; zudem wurden Anzahl und Durchmesser der Adenome gemessen. Für den Hauptvergleich wurden 15 Kontrollmäuse und 14 Mäuse mit myeloischer EP4-Deletion einbezogen. Da das CD11b-Cre-Transgen auf dem Y-Chromosom lokalisiert war, betraf die Deletion von EP4 in den myeloischen Zellen nur die Männchen.Die Autoren verwendeten Immunhistochemie und Immunfluoreszenz – Techniken, die die Lokalisierung von Proteinen im Gewebe ermöglichen – sowie Immunoblotting zur Messung von Proteinen, die aus den Adenomen extrahiert wurden. Sie untersuchten die phosphorylierte, also aktivierte Form von ERK, PI3K, PDK1, AKT, mTOR sowie von Proteinen, die mTOR nachgeschaltet sind. Zudem wurden Marker gemessen, die mit myeloischen Zellen des M2-Phänotyps assoziiert sind, wie Arginase-1 und der Interleukin-4-Rezeptor-alpha, sowie ein Marker für den M1-Phänotyp, iNOS.In einem zweiten Experiment erhielten 16 Wochen alte ApcMin/+-Mäuse eine Woche lang entweder den selektiven EP4-Antagonisten L-161,982 (10 mg/kg pro Tag intraperitoneal) oder eine Kochsalzlösung. Die Gesamtzahl der Tiere in diesem Teil ist nicht für jede Analyse einheitlich angegeben; für einige molekulare Marker wird n=5 genannt. Schließlich wurde das murine Zellmodell RAW264.7 verwendet, um die Wirkung von PGE2 und des EP4-Antagonisten auf die iNOS-Expression zu bewerten.Die Daten wurden als Mittelwerte mit Standardfehler angegeben. Die Autoren berichten über die Verwendung des exakten Tests nach Fisher, der Varianzanalyse und des Bonferroni-Tests. Im verfügbaren Material sind keine formalen Kriterien für den Ausschluss von Tieren, eine vorherige Berechnung der Stichprobengröße oder eine Randomisierung der Behandlungszuweisung aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis war eine deutliche Verringerung der Belastung durch Darmadenome, wenn EP4 in myeloiden Zellen ausgeschaltet wurde. Mäuse mit einer myeloiden Deletion von EP4 entwickelten durchschnittlich 27,3 ± 4,1 Adenome pro Tier, verglichen mit 83,6 ± 7,0 in der Kontrollgruppe; der Unterschied war statistisch signifikant (P<0,0001).

Auch die Größe der Adenome war in der Deletionsgruppe geringer. Im Dickdarm hingegen war die durchschnittliche Anzahl der Adenome ähnlich: 1,44 ± 0,34 bei den Kontrollen und 1,67 ± 0,37 bei den Mäusen mit Deletion.Einfach ausgedrückt: Die Entfernung von EP4 aus den myeloiden Zellen ging mit weniger und kleineren Darmtumoren einher. Auf molekularer Ebene war in den Adenomen der Mäuse mit Deletion die Phosphorylierung von ERK, einem Protein, das Wachstumssignale überträgt, verringert. Ebenso sank die Expression von Cyclin D1, Ki67 und c-Myc, was auf eine geringere Zellproliferation hindeutet. Für ERK, Cyclin D1, Ki67 und mTOR berichten die histologischen Analysen von P<0,001 in Proben von vier Tieren pro Gruppe.Die für die Darstellung im Buch relevanteste Erkenntnis betrifft die PI3K/AKT/mTOR-Achse. In den Adenomen der Mäuse, denen EP4 in den myeloiden Zellen fehlte, beobachteten die Autoren eine geringere Phosphorylierung von PI3K, PDK1, AKT, Raptor und mTOR. Auch Proteine, die mTOR nachgeschaltet sind, einschließlich p70 S6K, eIF-4B und rpS6, waren verringert. Das Immunoblotting bestätigte niedrigere Spiegel von p-AKT, p-mTOR und p-p70 S6K. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass in diesem murinen Tumorgewebe der Verlust von EP4 in den myeloiden Zellen mit einer geringeren Aktivität der Achse assoziiert ist, die Wachstum und Proteinproduktion unterstützt.Die genetische Deletion reduzierte zudem Marker für M2-myeloide Zellen, eine experimentelle Klassifizierung für Zellen, die häufig mit Gewebereparatur und Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Die Anzahl der Arginase-1-positiven Zellen sank von 57,96 ± 5,5 auf 5,7 ± 1,6 pro mikroskopischem Hochleistungsfeld (P<0,001; sechs Tiere pro Gruppe). Die IL-4Ra-positiven Zellen nahmen von 113,2 ± 10,7 auf 22,2 ± 4,8 pro Feld ab (P<0,001; sechs Tiere pro Gruppe).Der pharmakologische EP4-Antagonist lieferte konsistente, wenn auch zeitlich begrenztere Ergebnisse: Nach einer Woche reduzierte er die Phosphorylierung von ERK und mTOR, verringerte Arginase-1 und erhöhte iNOS. In RAW264.7-Zellen reduzierte PGE2 die Boten-RNA von iNOS; die Vorbehandlung mit L-161,982 verhinderte diese Reduktion. Die Experimente stützen daher die Rolle von EP4 bei der Aufrechterhaltung eines myeloiden Milieus, das weniger auf Antitumorfunktionen ausgerichtet ist, belegen jedoch nicht, dass die M1- und M2-Marker alle Funktionen der in Tumoren vorhandenen Immunzellen vollständig abbilden.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung der Studie liegt darin, dass ein Entzündungssignal nicht zwangsläufig nur auf die Tumorzelle selbst einwirken muss, um das Wachstum eines Adenoms zu fördern. Es kann auch auf die Immunzellen in der Umgebung der Läsion wirken und so das Tumormikromilieu verändern, also die Gesamtheit der Zellen und Signale, die den Tumor umgeben.Im untersuchten Modell wurde folgender Zusammenhang dokumentiert: Die PGE2-Signalübertragung über EP4 in myeloiden Zellen begünstigt ein Umfeld, das mit einer verstärkten Aktivierung von ERK und der PI3K/AKT/mTOR-Achse in Adenomen assoziiert ist. Wenn EP4 ausgeschaltet wird, verringern sich die Phosphorylierung dieser Proteine, die Proliferationsmarker und die Anzahl der Adenome. Die Phosphorylierung ist eine chemische Veränderung, die oft wie ein molekularer Schalter fungiert; in diesem Fall deuten niedrigere Werte von p-AKT oder p-mTOR auf eine geringere nachweisbare Aktivität dieser Signale im Gewebe hin.Dies entspricht dem Abschnitt 5.7 aus „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, wonach PGE2-EP4 bei entzündlichen Prozessen der Aktivierung von mTOR vorgeschaltet sein kann. Die datengetreueste Formulierung ist jedoch vorsichtig: Die Studie zeigt, dass die Deletion von myeloidem EP4 bei ApcMin/+-Mäusen gleichzeitig Adenome sowie die Aktivierung von PI3K/AKT/mTOR und ERK reduziert; sie beweist jedoch nicht, dass EP4 der einzige Treiber von mTOR ist, noch dass alle chronischen Entzündungszustände beim Menschen derselben Sequenz folgen.Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass das ApcMin/+-Modell vor allem Adenome im Dünndarm entwickelt, während das menschliche kolorektale Karzinom heterogenere Lokalisationen, Entwicklungszeiten, genetische Veränderungen und Immuninteraktionen aufweist. Die Ergebnisse sind daher als mechanistischer und präklinischer Beleg besonders fundiert, nicht jedoch als klinischer Nachweis für eine therapeutische Wirksamkeit.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine erste unabhängige Bestätigung des Zusammenhangs zwischen PGE2, EP4 und proliferativen Signalen stammt aus einer Studie an murinen CT26-Dickdarmadenokarzinomzellen sowie aus Experimenten an tumortragenden Mäusen. Die Hemmung der Cyclooxygenase reduzierte die Zellproliferation, und die Effekte konnten durch PGE2 oder einen selektiven EP4-Agonisten wiederhergestellt werden. Die Autoren führten die Wiederherstellung der Proliferation auf die Aktivierung von PI3K und ERK zurück. Bei Mäusen reduzierte die COX-2-Hemmung sowohl die Anzahl als auch die Größe der CT26-Tumoren, einhergehend mit den PGE2-Spiegeln im Tumor. Diese Studie stützt die Kette: PGE2 EP4 PI3K/ERK Proliferation. Es handelt sich um eine experimentelle kausale Bestätigung, die jedoch mTOR nicht misst und ein Modell transplantierter Tumoren verwendet, das sich von den spontanen Adenomen des ApcMin/+-Modells unterscheidet [1].Eine zweite Studie, die an menschlichen HCA-7-Dickdarmkarzinomzellen durchgeführt wurde, zeigte, dass PGE2 die Phosphorylierung von ERK und die Zellproliferation erhöht. Der EP4-Antagonist L-161,982 blockierte sowohl den durch PGE2 induzierten Anstieg von phosphoryliertem ERK als auch die Zunahme der Proliferation vollständig. Nach 60 Minuten erhöhte PGE2 die Phosphorylierung von ERK1 und ERK2 um das etwa 3,5- bzw. 5-Fache; die Vorbehandlung mit dem Antagonisten hob diese Reaktion auf. Dieser Nachweis bestätigt in menschlichen Zellen den Signalweg PGE2 EP4 ERK Wachstum, allerdings handelt es sich bei dem System um eine Zellkultur, die experimentellen Konzentrationen ausgesetzt ist und nicht das gesamte Tumormikromilieu reproduziert [2].Der immunologische Teil der ursprünglichen Studie wird durch eine unabhängige Untersuchung an murinen Modellen für kolorektale Tumoren gestützt. Die Autoren identifizierten EP4 als Regulator immunsuppressiver myeloischer Zellen und beobachteten, dass der selektive Antagonist TP-16 Marker reduzierte, die mit suppressiven myeloischen Zellen assoziiert sind, die Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten förderte und das Ansprechen auf eine Anti-PD-1-Behandlung verbesserte. Im Mausmodell für chronisch entzündungsassoziierten Darmkrebs veränderte die Blockade von EP4 das Mikromilieu somit in Richtung einer aktiveren Immunantwort. Die Studie weist die Aktivierung von mTOR nicht direkt nach, bestätigt jedoch unabhängig die Rolle von EP4 in pro-tumoralen myeloischen Zellen, auf die in der analysierten Publikation verwiesen wird [3].Insgesamt zeichnen die unabhängigen Belege ein kohärentes Netzwerk: PGE2 kann EP4 aktivieren; EP4 kann PI3K/ERK und die Proliferation in Tumorzellen stimulieren; EP4 kann zudem immunsuppressive myeloische Zellen im Mikromilieu unterstützen. Die ursprüngliche Studie ergänzt dieses Netzwerk um die Beobachtung, dass im ApcMin/+-Modell eine gleichzeitige Reduktion von AKT, mTOR und nachgeschalteten mTOR-Proteinen auftritt, wenn EP4 in myeloischen Zellen ausgeschaltet wird.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden keine ausreichend relevanten, direkt widersprüchlichen Belege identifiziert, die im gleichen Modelltyp für Darmadenome eine Zunahme der Tumorentstehung nach dem Verlust von EP4 in myeloiden Zellen zeigen. Es gibt jedoch erhebliche Einschränkungen bei der Verallgemeinerung dieser Erkenntnisse.Eine vergleichende Studie an murinen und menschlichen Immunmodellen hat gezeigt, dass die gleichzeitige Hemmung von EP2 und EP4 wirksamer war als die selektive Hemmung eines der beiden Rezeptoren, um die Immunaktivierung wiederherzustellen und die Tumorlast zu reduzieren, einschließlich eines ApcMin/+-Modells. Dieses Ergebnis widerspricht nicht der Rolle von EP4, die in der ursprünglichen Studie beobachtet wurde, deutet aber darauf hin, dass PGE2 teilweise redundante Signalwege nutzen kann: In einigen Kontexten reicht die alleinige Blockade von EP4 möglicherweise nicht aus, um die maximale biologische Wirkung zu erzielen [4].Auch die Reaktionen der Epithelzellen auf PGE2 hängen von der relativen Expression der verschiedenen EP-Rezeptoren, der Ligandenkonzentration und dem Zellmodell ab. Daher ist die PGE2-EP4-PI3K/AKT/mTOR-Kette biologisch plausibel und experimentell gestützt, sollte jedoch nicht in allen Dickdarmtumoren oder in allen Krankheitsstadien als identisch betrachtet werden.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Studie, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, und den unabhängigen Publikationen, die zur Bestätigung oder Abgrenzung derselben wissenschaftlichen Darstellung herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Tierisch, genetisch und pharmakologisch	ApcMin/+-Mäuse mit EP4-Deletion in myeloischen Zellen; RAW264.7-Zellen	Die myeloische EP4-Deletion reduzierte Adenome, p-ERK, p-AKT, p-mTOR und M2-Marker.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und tierisch	Murine CT26-Zellen und Mäuse mit transplantierten CT26-Tumoren	PGE2 oder EP4-Agonist stellten die Proliferation nach COX-Hemmung über PI3K/ERK wieder her; COX-2-Hemmung reduzierte Tumoren.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär	Humane HCA-7-Dickdarmkarzinomzellen	Der EP4-Antagonist blockierte den durch PGE2 induzierten Anstieg von phosphoryliertem ERK und die Proliferation.	direkte Bestätigung	niedrig
[3]	Zellulär und tierisch	Murine Modelle für kolorektale Tumoren und CD11b-positive myeloische Zellen	Die EP4-Blockade reduzierte myeloische immunsuppressive Eigenschaften und verbesserte die Antitumoraktivität.	indirekte Bestätigung	moderat
[4]	Zellulär und tierisch	Murine und humane Immunzellen; ApcMin/+-Mausmodell	Die kombinierte EP2/EP4-Blockade erwies sich in einigen Modellen als wirksamer als die einzelnen Antagonisten.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt überzeugend, dass EP4, das von myeloischen Zellen exprimiert wird, im ApcMin/+-Mausmodell zur intestinalen Tumorentstehung beiträgt. Die Ausschaltung dieses Rezeptors reduzierte die Anzahl und Größe der Adenome und war mit einer geringeren Aktivität von ERK sowie der PI3K/AKT/mTOR-Achse verbunden.Unabhängige Untersuchungen bestätigen, dass PGE2-EP4 die Proliferation und ERK/PI3K-Signale in Dickdarmkrebszellen fördern und immunsuppressive Funktionen im Tumormikromilieu aufrechterhalten kann. Die wissenschaftliche Argumentation ist somit auf mechanistischer und präklinischer Ebene gut gestützt. Es bleibt zu prüfen, inwieweit diese Kette in menschlichem Gewebe reproduzierbar ist und ob die Blockade von EP4 sichere und wirksame klinische Vorteile bieten kann.

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] **The EP4 receptor antagonist, L-161,982, blocks prostaglandin E2-induced signal transduction and cell proliferation in HCA-7 colon cancer cells**
CHERUKURI et al., 2007
Experimental Cell Research
DOI: https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.06.004

[2] **Reprogramming immunosuppressive myeloid cells facilitates immunotherapy for colorectal cancer**
Lu et al., 2021
EMBO Molecular Medicine
DOI: https://doi.org/10.15252/emmm.202012798

[3] **Dual Blockade of EP2 and EP4 Signaling is Required for Optimal Immune Activation and Antitumor Activity Against Prostaglandin-Expressing Tumors**
Francica et al., 2023
Cancer Research Communications
DOI: https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-23-0249

[4] **Colon Carcinoma Cell Growth Is Associated with Prostaglandin E2/EP4 Receptor-evoked ERK Activation**
Pozzi et al., 2004
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M313989200