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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Die durch PGE2 induzierte Hypertrophie von Herzmuskelzellen beinhaltet die EP4-Rezeptor-abhängige Aktivierung von p42/44 MAPK und die Transaktivierung von EGFR – Eine Überprüfung der Nachweise

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob Prostaglandin E2 (PGE2), ein während Entzündungsprozessen produzierter Lipidmediator, das Wachstum von Herzmuskelzellen über den EP4-Rezeptor und den Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) induziert. In Primärkulturen von neonatalen ventrikulären Ratten-Kardiomyozyten steigerte PGE2 die Proteinsynthese, die Zellfläche und die Aktivität eines Hypertrophiemarkers. Die Blockade von EP4 reduzierte die Proteinsynthese nur teilweise, während die Hemmung von EGFR sie im verfügbaren experimentellen Modell vollständig aufhob.Die Publikation leistet einen Beitrag zum Abschnitt „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, der der Sequenz PGE2 → EP4 → EGFR gewidmet ist. Unabhängige Nachweise bestätigen, dass PGE2 hypertrophische Merkmale in Kardiomyozyten fördern kann und dass das EP4-Signal die Aktivierung des EGFR-Netzwerks in murinen Magenkarzinomen verstärken kann. Die Rolle von EP4 im Herzen ist jedoch nicht eindeutig wachstumsfördernd: In Modellen der Ischämie-Reperfusion erwies sich das Signal als protektiv. Die Bestätigung ist daher primär mechanistischer Natur und vom biologischen Kontext abhängig.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24495674

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 PGE2 das Wachstum von Herzmuskelzellen über den EP4-Rezeptor – einen Membranrezeptor, der Signale von Prostaglandinen empfängt – sowie über EGFR, ein Oberflächenprotein, das zelluläre Wachstumsprogramme initiieren kann, induzieren könnte. Die Autoren nahmen zunächst einen Signalweg über EP4 zyklisches AMP Proteinkinase A (PKA) an, also den bekanntesten mit EP4 verknüpften Pfad. Die Ergebnisse deuteten jedoch auf einen anderen Weg hin: PGE2 aktivierte EP4, förderte die Phosphorylierung von EGFR sowie des p42/44 MAPK-Signalwegs (Proteine, die Wachstumssignale übertragen) und steigerte die Proteinsynthese.Der Bezug zu Kapitel 5.6 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi ist präzise: Die Publikation dokumentiert in kultivierten Herzmuskelzellen das Segment PGE2 EP4 Transaktivierung von EGFR MAPK Anstieg von Hypertrophie-Indikatoren. Transaktivierung bedeutet, dass ein Rezeptor, in diesem Fall EP4, indirekt einen zweiten Rezeptor, EGFR, aktiviert, ohne dass dieser zwingend seinen üblichen Liganden binden muss.Dieses Experiment kann eine pharmakologisch konsistente Sequenz in neonatalen Rattenzellen aufzeigen. Es kann jedoch nicht belegen, dass derselbe Prozess mit identischer Intensität im menschlichen Herzen abläuft, noch dass durch Hyperinsulinämie produziertes PGE2 allein chronische Entzündungen, Tumore, Metastasen oder die Aktivierung des PI3K-AKT-mTOR-Signalwegs bei lebenden Menschen verursacht.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Bei der Studie handelt es sich um eine experimentelle Untersuchung, die *in vitro* an Primärkulturen ventrikulärer Myozyten von Rattenneugeborenen durchgeführt wurde. Die Anzahl der Tiere, die Anzahl der unabhängigen Kulturen sowie die Ein- und Ausschlusskriterien werden in dem verfügbaren Material, das lediglich aus dem Abstract besteht, nicht genannt.Das Zellwachstum wurde hauptsächlich durch die Messung des Einbaus von mit Tritium markiertem Leucin in den Gesamtproteingehalt bewertet: Ein Anstieg dieses Signals deutet auf eine gesteigerte Proteinsynthese hin. Die Autoren maßen zudem die Oberfläche der Zellen sowie die Aktivität des Promotors des atrialen natriuretischen Faktors, eines Gens, das häufig als Indikator für eine hypertrophe Reaktion in Myozyten verwendet wird.Um den Signalweg zu rekonstruieren, wurden ein EP4-Antagonist, ein PKA-Inhibitor, der selektive EGFR-Inhibitor AG-1478 sowie der Inhibitor des p42/44-MAPK-Signalwegs PD-98053 in einer Konzentration von 25 Mikromol pro Liter eingesetzt. Die Phosphorylierung von EGFR und p42/44 MAPK wurde mittels Proteinanalyse der Zellen bewertet; für EGFR wird die Immunpräzipitation beschrieben, ein Verfahren, bei dem ein spezifisches Protein isoliert wird, um dessen Modifikationen zu überprüfen. Die Dauer der Expositionen, die PGE2-Konzentrationen, statistische Details, P-Werte und die Anzahl der Replikate sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

PGE2 steigerte drei Indikatoren, die mit einem hypertrophen Myozytenwachstum vereinbar sind: den Einbau von Leucin in Proteine, die Zelloberflächenfläche und die Aktivität des Promotors des atrialen natriuretischen Faktors. Einfach ausgedrückt: Die behandelten Zellen produzierten mehr Proteine und zeigten Merkmale, die mit einer Zunahme ihrer Größe assoziiert sind. Absolute Werte, prozentuale Veränderungen und P-Werte sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.Der EP4-Antagonist hat den durch PGE2 induzierten Anstieg der Proteinsynthese teilweise reduziert und den Anstieg der Zellfläche sowie der Aktivität des Promotors des atrialen natriuretischen Faktors verhindert. Diese Unterscheidung ist wesentlich: Im verfügbaren Abstract wird nicht berichtet, dass die Blockade von EP4 die Proteinsynthese vollständig aufgehoben hat. Der PKA-Inhibitor veränderte den Anstieg der Proteinsynthese nicht, was es unwahrscheinlich macht, dass der klassische cyclische AMP-PKA-Signalweg der Hauptmediator des beobachteten Effekts war.PGE2 induzierte schnell die Phosphorylierung von EGFR, also eine molekulare Modifikation, die mit einer Aktivierung des Rezeptors vereinbar ist. Der EP4-Antagonist blockierte diese Phosphorylierung. Der EGFR-Inhibitor AG-1478 hingegen hat den durch PGE2 induzierten Anstieg der

Proteinsynthese vollständig aufgehoben. Auch die Phosphorylierung von p42/44 MAPK nahm nach PGE2 schnell zu und wurde sowohl durch die Blockade von EP4 als auch durch die Hemmung von EGFR gehemmt. Schließlich blockierte PD-98053 den Anstieg der Proteinsynthese. Insgesamt stützen die Daten den Signalweg PGE2 EP4 EGFR p42/44 MAPK Proteinsynthese im untersuchten Zellmodell.

5. INTERPRETATION

Das biologisch relevanteste Ergebnis ist, dass PGE2 nicht nur als passives Entzündungssignal fungierte. In kultivierten Herzzellen aktivierte es ein Netzwerk, das in der Lage ist, die Proteinproduktion zu steigern – ein charakteristisches Merkmal der hypertrophen Reaktion. Die experimentellen Details zeigen, dass EP4 zu diesem Signal beiträgt und dass EGFR sowie p42/44 MAPK notwendige Knotenpunkte für die beobachtete Zunahme der Proteinsynthese sind.Der spezifisch für den Buchabschnitt dokumentierte Teil ist die EP4-abhängige Transaktivierung von EGFR. Die Formulierung, dass sowohl der EP4-Antagonismus als auch die EGFR-Hemmung die Proteinsynthese vollständig aufheben würden, muss jedoch präzisiert werden: Das verfügbare Material berichtet von einer teilweisen Blockade der Proteinsynthese durch den EP4-Antagonisten und einer vollständigen Blockade durch AG-1478, den EGFR-Inhibitor. Dies lässt die Möglichkeit offen, dass PGE2 neben EP4 auch zusätzliche Rezeptoren oder Mechanismen nutzt.Die Untersuchung hat weder AKT, PI3K noch mTOR gemessen. Daher dokumentiert sie weder direkt die Verbindung zur im Abschnitt beschriebenen
Insulin-PI3K-AKT-mTOR-Achse, noch belegt sie, dass Hyperinsulinämie in diesem Modell PGE2 erhöht. Ihr Beitrag ist begrenzter und fundierter: Sie weist einen zellulären PGE2-EP4-EGFR-MAPK-Signalweg nach, der mit einem Anstieg von Wachstumsindikatoren in neonatalen Ratten-Myozyten assoziiert ist.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine unabhängige Bestätigung im Herzgewebe stammt aus einer Studie an neonatalen Kardiomyozyten von Ratten. PGE2 steigerte dosisabhängig die Proteinsynthese, die Zellgröße und die Expression von Hypertrophiemarkern. Zudem erhöhte es die Phosphorylierung von p42/44 MAPK und p38 MAPK; die Hemmung der MEK1/2-Kinase, die p42/44 MAPK vorgeschaltet ist, reduzierte die durch PGE2 induzierte Proteinsynthese. Der selektive EP4-Antagonist hemmte signifikant die durch PGE2 induzierte Reduktion der Expression von Skelett-Alpha-Aktin. Diese Studie bestätigt unabhängig den Signalweg PGE2 MAPK hypertrophe Merkmale und stützt einen Beitrag von EP4, überprüft jedoch nicht direkt die Transaktivierung von EGFR [1].Ein zweiter Forschungsstrang in einem anderen biologischen Kontext stärkt die Verbindung zwischen EP4 und EGFR. Bei transgenen Mäusen mit Magenkarzinomen war die Aktivierung des PGE2-Signalwegs mit einem Anstieg von EGFR-Liganden und ADAM-Proteasen assoziiert – Enzymen, die diese Liganden freisetzen und verfügbar machen können. Die Hemmung von EP4 unterdrückte den Anstieg dieser Moleküle. Die Autoren identifizierten somit einen Mechanismus, durch den das PGE2-EP4-Signal die EGFR-Aktivität in vivo verstärken kann, wenn auch durch eine langsamere Regulation der Genexpression und des Tumormilieus und nicht durch die schnelle Phosphorylierung, wie sie bei Myozyten beobachtet wurde [2].Die beiden Publikationen bilden eine konvergente, wenn auch nicht vollständige Bestätigung der im Buch beschriebenen Kette. Die erste repliziert die Wachstums- und MAPK-Komponente in Kardiomyozyten; die zweite zeigt, dass EP4 das EGFR-Netzwerk in einem Tiermodell für Magenkrebs unterstützen kann. Keine der beiden Studien belegt, dass diese Sequenz beim Menschen die Gesamtheit der im Abschnitt diskutierten entzündlichen, proliferativen oder metabolischen Programme auslöst.

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Ein relevantes experimentelles Ergebnis zeigt, dass die Aktivierung von EP4 im Herzen nicht zwangsläufig schädlich ist. Bei Mäusen, die einer Ischämie mit anschließender Reperfusion unterzogen wurden – also einer vorübergehenden Unterbrechung und darauffolgenden Wiederherstellung des koronaren Blutflusses –, entwickelten Mäuse ohne EP4 größere Infarkte als die Kontrollgruppe. Zudem reduzierte ein EP4-Agonist die Infarktgröße bei normalen Mäusen signifikant. Das EP4-Signal hatte in diesem Modell

somit einen kardioprotektiven Effekt [3].Diese Erkenntnis widerlegt nicht die Tatsache, dass PGE2 die Proteinsynthese in kultivierten Myozyten steigern kann. Sie zeigt jedoch, dass die pathophysiologische Bedeutung von EP4 je nach Zelltyp, Dauer des Reizes, Vorliegen einer Ischämie, konkurrierenden Rezeptoren und Gewebekontext variiert. Es ist daher nicht gerechtfertigt, den zellulären Mechanismus PGE2 EP4 EGFR zu einer allgemeinen Regel zu erheben, wonach EP4 immer einen pathologischen Umbau oder Entzündungen fördert.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der im Review behandelten Publikation und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Bewertung des Signalwegs PGE2 → EP4 → EGFR und seiner zellulären Folgen herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Experimentell (Zellkultur)	Kultivierte neonatale ventrikuläre Myozyten von Ratten	PGE2 steigerte die Proteinsynthese; EP4 trug zur Phosphorylierung von EGFR und MAPK bei; die Hemmung von EGFR hob die induzierte Proteinsynthese auf.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Experimentell (Zellkultur)	Kultivierte neonatale Kardiomyozyten von Ratten	PGE2 steigerte die Proteinsynthese, die Zellgröße und die MAPK-Phosphorylierung; die Hemmung von MEK1/2 reduzierte die induzierte Proteinsynthese.	indirekte Bestätigung	moderat
[2]	Tier- und Zellmodell	Transgene Mäuse mit Magentumoren, Makrophagen und Magenepithel	Die Hemmung von EP4 reduzierte den Anstieg von EGFR-Liganden und ADAM-Proteasen, der mit dem PGE2-Signalweg assoziiert ist.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[3]	Tiermodell	EP4-defiziente Mäuse und normale Mäuse mit kardialer Ischämie-Reperfusion	Der Verlust von EP4 vergrößerte die Infarktgröße; ein EP4-Agonist verringerte sie bei normalen Mäusen.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt in ihrem Zellmodell überzeugend, dass PGE2 EP4 aktivieren, EGFR transaktivieren, p42/44 MAPK aktivieren und die Proteinsynthese in neonatalen ventrikulären Ratten-Myozyten steigern kann. Die Darstellung im Buchkapitel ist somit für diesen spezifischen Teil mechanistisch gut untermauert.Es ist jedoch eine wesentliche Präzisierung erforderlich: Der EP4-Antagonist reduzierte die durch PGE2 induzierte Proteinsynthese nur teilweise, nicht vollständig; eine vollständige Blockade wurde mit dem EGFR-Inhibitor beobachtet. Unabhängige Studien bestätigen zwar Komponenten dieser Kette, belegen jedoch nicht die gesamte Sequenz von Entzündung, Stoffwechsel und Zellwachstum beim Menschen. Die Rolle von EP4 scheint kontextabhängig zu sein und erfordert eine weitere klinische Validierung.

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 Induces Hypertrophic Changes and Suppresses a-Skeletal Actin Gene Expression in Rat Cardiomyocytes**
Miyatake et al., 2007
Journal of Cardiovascular Pharmacology
DOI: https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318145ae2e

[2] **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

[3] **Prostaglandin E 2 Protects the Heart From Ischemia-Reperfusion Injury via Its Receptor Subtype EP 4**
Xiao et al., 2004
Circulation
DOI: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000128046.54681.97