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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Die Induktion der COX-2-PGE2-Synthese durch Aktivierung des MAPK/ERK-Signalwegs trägt zum neuronalen Zelltod bei, der durch TDP-43-defiziente Mikroglia verursacht wird – Eine Überprüfung der Evidenz

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob der experimentelle Verlust von TDP-43, einem Protein, das verschiedene zelluläre RNAs reguliert, Mikroglia für Neuronen toxisch machen kann. In Zellkulturen von Nagetieren führte die Reduktion von TDP-43 in Mikroglia zu einer verstärkten Aktivierung des MAPK/ERK-Signalwegs, einer erhöhten COX-2-Expression und einer gesteigerten PGE2-Freisetzung. Das von diesen Mikroglia produzierte Kulturmedium verringerte die Lebensfähigkeit kortikaler Neuronen und Motoneuronen; Celecoxib schwächte diesen Effekt im experimentellen Modell ab.Im Abschnitt 5.5.1 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation dazu bei, das Konzept zu stützen, dass die COX-2–PGE2-Achse als Effektor für den Übergang in ein pro-inflammatorisches Milieu fungieren kann. Unabhängige Studien bestätigen, dass aktivierte Mikroglia COX-2 und PGE2 erhöhen und Signale an Neuronen übertragen können; Humandaten bei ALS zeigen zudem höhere Spiegel von COX-2 und PGE2. Eine klinische Studie konnte jedoch keinen Nutzen von Celecoxib bei ALS nachweisen. Die Bestätigung ist daher primär mechanistischer, nicht therapeutischer Natur.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24494376

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 eine Verringerung von TDP-43 in den ansässigen Immunzellen des Nervensystems, den Mikroglia, ein Entzündungssignal auslösen könnte, das in der Lage ist, Neuronen zu schädigen. Die Autoren untersuchten die Hypothese, dass der Verlust von TDP-43 die MAPK/ERK-Kaskade (eine Abfolge intrazellulärer Signale, die die Genaktivität verändern kann) aktiviert, das Enzym COX-2 induziert und die Produktion von PGE2, einem von Arachidonsäure abgeleiteten Prostaglandin, erhöht.Der Bezug zu Abschnitt 5.5.1 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi ist spezifisch: Die Arbeit dokumentiert, dass in Mikroglia mit reduziertem TDP-43 der Anstieg von COX-2 mit einer funktionellen Zunahme von PGE2 einhergeht. Zudem verknüpft sie diese Achse mit einer neurotoxischen Reaktion in vitro. Sie bewertet jedoch nicht Insulin, die Phospholipase cPLA2a, die Verfügbarkeit von Arachidonsäure oder die systemische Entzündung, die in dem Buchkapitel ausführlicher beschrieben werden.Die Studie kann eine Kausalkette innerhalb der verwendeten Zellkulturen nachweisen, da sie TDP-43 experimentell reduziert und bestimmte pharmakologische Schritte selektiv blockiert. Sie kann jedoch nicht belegen, dass dieselbe Sequenz bei Menschen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) mit identischer Intensität abläuft, noch kann sie nachweisen, dass ein COX-2-Hemmer als klinische Behandlung wirksam ist.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Es handelt sich um eine experimentelle In-vitro-Studie, das heißt, sie wurde an Zellen durchgeführt, die außerhalb des Organismus kultiviert wurden. Die Autoren verwendeten primäre Mikroglia aus der Großhirnrinde neugeborener Ratten, primäre Astrozyten aus der Großhirnrinde neugeborener Mäuse, kortikale Neuronen und Motoneuronen aus Mausembryonen sowie die Mikroglia-Zelllinie BV2 und die NSC-34-Zelllinie mit Motoneuron-Eigenschaften.TDP-43 wurde mittels kleiner interferierender RNA, sogenannter siRNA (kurze Sequenzen, die die Expression eines Zielgens verringern), reduziert. Die Mengen an COX-2 und den Proteinen des Signalwegs wurden mittels Immunoblot bewertet, einer Technik zur Messung spezifischer Proteine. Die messenger-RNA von COX-2 wurde mittels quantitativer PCR gemessen. Das in das Kulturmedium freigesetzte PGE2 wurde mittels ELISA, einem quantitativen immunologischen Test, bestimmt.Um die Rolle der intrazellulären Signale zu überprüfen, wurden die Zellen mit U0126, einem MEK1-Inhibitor, der die Aktivierung von ERK reduziert, mit Inhibitoren von JNK, p38 und GSK3b sowie mit Celecoxib, einem selektiven COX-2-Inhibitor, behandelt. Beim Test mit konditioniertem Medium wurde die aus den behandelten Mikroglia gewonnene Flüssigkeit auf Neuronen übertragen: Dieses Verfahren ermöglicht es zu untersuchen, ob von den Mikroglia freigesetzte Substanzen das Überleben der Neuronen beeinflussen. Die Zellvitalität wurde durch Zählen der Zellen bestimmt, die positiv auf Propidiumiodid reagierten, einen Farbstoff, der in Zellen mit geschädigter Membran eindringt.U0126 wurde in einer Konzentration von 20 Mikromolar, Celecoxib mit 50 Mikromolar und Lipopolysaccharid, ein bakterieller Entzündungsreiz, mit 0,1 Mikrogramm pro Milliliter eingesetzt. Die Autoren berichten von Analysen mittels einfaktorieller ANOVA in verschiedenen Experimenten. Die biologische Gesamtstichprobengröße für jede einzelne Bedingung, die Ausschlusskriterien und ein vordefinierter statistischer Plan sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis ist, dass die Reduktion von TDP-43 zu einem Anstieg von COX-2 in der Mikroglia führte, jedoch nicht in den Astrozyten. Dies bedeutet, dass die Reaktion nicht unterschiedslos in allen untersuchten Gliazellen beobachtet wurde. Laut der Diskussion der Autoren ist COX-2 in der Mikroglia um das etwa Dreifache angestiegen; der detaillierte numerische Wert sowie der entsprechende P-Wert sind im vorliegenden Text nicht aufgeführt.Der Verlust von TDP-43 erhöhte die phosphorylierte Form von MEK und ERK. Die Phosphorylierung ist eine chemische Modifikation, die häufig die Aktivierung eines Proteins anzeigt. Die phosphorylierten Formen von JNK und p38 sowie die Gesamtmengen an MEK, ERK und JNK nahmen hingegen nicht zu. Als MEK/ERK

mit U0126 gehemmt wurde, konnte der Anstieg von COX-2-RNA und -Protein nicht mehr beobachtet werden. Die Inhibitoren von JNK, p38 und GSK3b blockierten den Anstieg von COX-2 in diesem Modell hingegen nicht.Dieselbe Sequenz wurde mit PGE2 in Verbindung gebracht. Mikroglia, denen TDP-43 entzogen wurde, setzten im Zeitverlauf mehr PGE2 frei, während Astrozyten diesen Anstieg nicht zeigten. Die Autoren beschreiben einen etwa zehnfachen Anstieg in der Mikroglia. Sowohl U0126 als auch Celecoxib blockierten den Anstieg von PGE2, was mit einer Kette von MEK/ERK COX-2 PGE2 übereinstimmt.Das konditionierte Medium von Mikroglia mit reduziertem TDP-43 erhöhte das Absterben von kortikalen Neuronen und Motoneuronen, jedoch nicht das von embryonalen Maus-Fibroblasten. Das Medium von Astrozyten mit reduziertem TDP-43 beeinträchtigte die neuronale Vitalität nicht. Die Behandlung der Mikroglia mit Celecoxib vor der Entnahme des Mediums stellte die neuronale Vitalität im Test wieder her. Celecoxib allein veränderte die Vitalität der Neuronen nicht. Diese Daten zeigen einen Schutz im Kultursystem, identifizieren jedoch nicht mit Sicherheit PGE2 als den einzigen toxischen Faktor, der im konditionierten Medium vorhanden ist.

5. INTERPRETATION

Einfach ausgedrückt beschreibt die Studie eine mögliche Art und Weise, wie veränderte Mikroglia eine interne molekulare Veränderung in ein nach außen abgegebenes Entzündungssignal umwandeln können. Die Reduzierung von TDP-43 aktivierte MEK/ERK; dieser Signalweg steigerte COX-2; COX-2 trug zur erhöhten Produktion von PGE2 bei. Im experimentellen Modell war das Endergebnis eine von den Mikroglia erzeugte Umgebung, die weniger förderlich für das Überleben von Neuronen war.Der direkt dokumentierte und für das Buch relevante Abschnitt lautet daher: Aktivierung eines MAPK/ERK-Signalwegs in den Mikroglia Anstieg von COX-2 erhöhte Synthese und Freisetzung von PGE2. Die Publikation fügt hinzu, dass das von den Mikroglia freigesetzte Medium in diesem zellulären Kontext mit einem verstärkten neuronalen Absterben assoziiert ist und dass die Hemmung von COX-2 dieses Phänomen abschwächt.Diese Interpretation beweist nicht, dass jeder Anstieg von COX-2 oder PGE2 zwangsläufig schädlich ist. Prostaglandine können je nach Gewebe, beteiligtem Rezeptor, Dauer des Reizes und biologischem Kontext unterschiedliche Wirkungen haben. Zudem wurde TDP-43 in Nagetierzellen künstlich reduziert: Dies bildet nur einen Teil der Biologie ab, die bei menschlichen TDP-43-Proteinopathien beobachtet wird.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine experimentelle Bestätigung, die der vorgeschlagenen Kette besonders nahekommt, stammt aus einem Modell für Rückenmarksverletzungen bei Ratten. Zhao und Kollegen lokalisierten aktiviertes ERK1/2 in der Mikroglia, beobachteten, dass die Hemmung von MEK/ERK COX-2 in der Mikroglia reduzierte, und maßen eine Verringerung von PGE2 nach der Blockade der Mikroglia oder des ERK-Signalwegs. Die Blockade des neuronalen EP2-Rezeptors, eines der Rezeptoren für PGE2, reduzierte die Hyperaktivität der Neuronen im Hinterhorn und verbesserte die nozizeptiven Schwellenwerte teilweise. Es handelt sich zwar nicht um ein Modell für ALS oder neuronalen Zelltod, aber es bestätigt in vivo die biologische Konsistenz des Segments Mikroglia ERK COX-2/PGE2 Signalübertragung an Neuronen [1].Eine zweite Studie lieferte einen Beleg beim Menschen mit sporadischer ALS. In postmortalen Rückenmarksproben von sieben Personen mit ALS war COX-2 im Vergleich zu sieben neurologisch gesunden Kontrollpersonen signifikant stärker exprimiert und auch in Gliazellen vorhanden. Im Liquor cerebrospinalis wiesen neun Personen mit ALS eine durchschnittliche PGE2-Konzentration von 45,8 ± 35,1 pg/mL auf, was höher war als die 15,8 ± 3,7 pg/mL bei den neun Kontrollpersonen ohne Motoneuronerkrankung. Diese Daten bestätigen einen Zusammenhang mit der menschlichen Erkrankung, definieren jedoch nicht, welche Zelle das PGE2 produziert, und beweisen nicht, dass es die Degeneration der Motoneuronen verursacht [2].In einem unabhängigen Zellmodell induzierte das Medium von murinen Makrophagen, die mit Lipopolysaccharid und Interferon-gamma aktiviert wurden, den Tod von NSC-34-Zellen, einer Zelllinie mit Motoneuron-Eigenschaften. Celecoxib schwächte sowohl die Verringerung der neuronalen Vitalität als

auch den Anstieg der PGE2-Freisetzung sowie die Freisetzung anderer Entzündungsmediatoren ab. Diese Forschung stützt die Vorstellung, dass aktivierte Immunzellen eine schädliche Umgebung für motorische Zellen schaffen können und dass COX-2 an dieser Reaktion beteiligt ist; allerdings untersucht sie periphere Makrophagen, nicht Mikroglia, und isoliert PGE2 nicht als alleinige Ursache für die Toxizität [3].Zusammengenommen stärken diese Studien die eng gefasste Darstellung des Abschnitts: Die COX-2–PGE2-Achse ist ein biologisch plausibler Effektor der proinflammatorischen Reaktion und kann an der Kommunikation zwischen Immunzellen und Neuronen beteiligt sein. Der direkteste Nachweis für eine ursächliche Rolle in einem TDP-43-Modell bleibt jedoch die ursprüngliche Studie.

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Die relevanteste Erkenntnis zur Eingrenzung der therapeutischen Interpretation stammt aus einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie an 300 Personen mit ALS. Die Teilnehmer erhielten 12 Monate lang entweder 800 mg Celecoxib täglich oder ein Placebo. Celecoxib verlangsamte weder den Rückgang der Muskelkraft, der Vitalkapazität, der ALSFRS-R-Funktionsskala oder der Schätzung der motorischen Einheiten, noch beeinflusste es das Überleben. In der untersuchten Untergruppe war PGE2 im Liquor cerebrospinalis zu Beginn nicht erhöht und nahm durch die Behandlung nicht ab [4].Dieses Ergebnis widerlegt nicht, dass COX-2 und PGE2 in spezifischen Zellmodellen oder bei Untergruppen von ALS-Patienten ansteigen können. Es zeigt jedoch, dass die Hemmung von COX-2 mit dieser Celecoxib-Dosis in der untersuchten Population keinen nachweisbaren klinischen Nutzen erbrachte. Die Gründe hierfür könnten die biologische Heterogenität der ALS, der Zeitpunkt der Behandlung, die Penetration in das Nervensystem, das Fehlen eines basalen Anstiegs von PGE2 in der analysierten Stichprobe oder die Tatsache sein, dass der COX-2–PGE2-Signalweg nicht der ausschlaggebende Faktor für das klinische Fortschreiten ist.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Originalstudie und unabhängigen Publikationen und trennt experimentelle von beobachtenden und klinischen Erkenntnissen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Experimentell (Zellkultur)	Mikroglia, Astrozyten und primäre Neuronen von Nagetieren; BV2- und NSC-34-Linien	Die Reduktion von TDP-43 in der Mikroglia erhöhte MEK/ERK, COX-2 und PGE2; das konditionierte Medium steigerte den neuronalen Zelltod.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Experimentell (Tierversuch)	Ratten mit kontusivem Rückenmarkstrauma	Die mikrogliale Aktivierung und ERK unterstützten COX-2 und PGE2; die Blockade des Signalwegs reduzierte die neuronale Schmerzsignalisierung.	indirekte Bestätigung	moderat
[2]	Beobachtungsstudie (Mensch)	Post-mortem-Rückenmark und Liquor von ALS-Patienten und Kontrollpersonen	COX-2 und PGE2 waren in den mit ALS assoziierten Proben höher als in den Kontrollproben.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[3] Bestätigung; [4] diskordant	Experimentell (Zellkultur); RCT	Murine Makrophagen und motoneuronartige Zellen; 300 Personen mit ALS	Celecoxib schwächte die Toxizität und PGE2 in vitro ab, verbesserte jedoch nicht die klinischen Ergebnisse bei ALS.	indirekte Bestätigung; diskordante Evidenz	niedrig; hoch

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt in ihrem Zellmodell direkt, dass der Verlust von TDP-43 in der Mikroglia den MAPK/ERK-Signalweg aktivieren, COX-2 und PGE2 erhöhen und das von der Mikroglia produzierte Medium für Neuronen schädlich machen kann. Dies ist der entscheidende Punkt, der die Verwendung dieser Studie im Buchkapitel über die proinflammatorische Funktion der COX-2–PGE2-Achse rechtfertigt.Unabhängige Belege bestätigen, dass diese Achse in den Immunzellen des Nervensystems aktiviert werden kann und neuronale Signale beeinflusst; bei menschlicher ALS sind COX-2 und PGE2 in kleinen biologischen Proben erhöht. Der Zusammenhang ist somit mechanistisch fundiert und biologisch konsistent. Es bleibt jedoch zu validieren, inwieweit dieser Mechanismus beim Menschen zur Krankheit beiträgt und in welchen Untergruppen dies der Fall ist. Das Scheitern von Celecoxib in klinischen Studien zeigt, dass ein plausibler Mechanismus nicht automatisch mit einer wirksamen Behandlung gleichzusetzen ist.

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] **Extracellular Signal-Regulated Kinase-Regulated Microglia–Neuron Signaling by Prostaglandin E2Contributes to Pain after Spinal Cord Injury**
Zhao et al., 2007
The Journal of Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0138-07.2007

[2] **Expression and localization of cyclooxygenase 1 and 2 in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis**
Maihöfner et al., 2003
European Journal of Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02879.x

[3] **Neuroprotective effects of cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib against toxicity of LPS-stimulated macrophages toward motor neurons**
HUANG et al., 2005
Acta Pharmacologica Sinica
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00136.x

[4] **Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis**
Cudkowicz et al., 2006
Annals of Neurology
DOI: https://doi.org/10.1002/ana.20903