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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Eicosanoide bei Krebs: Der Prostaglandin-E2-Rezeptor 4 in der Krebstherapie und Immuntherapie – Eine Überprüfung der Evidenz

Dott. A. Conte[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie ist ein narrativer Review, der die Rolle von Prostaglandin E2 (PGE2), einem während Entzündungsprozessen produzierten Lipidmediator, und dessen Rezeptor EP4 bei der Tumorprogression untersucht. Die Autoren fassen experimentelle Ergebnisse zusammen, wonach die Aktivierung von EP4 die Proliferation, Migration, Invasion, Metastasierung, die Bildung von Tumorzellen mit stammzellähnlichen Eigenschaften, die Therapieresistenz sowie die Verringerung der Immunantwort gegen den Tumor fördern kann. Aus diesem Grund wird die pharmakologische Blockade von EP4 als mögliche Strategie vorgeschlagen, die in Kombination mit einer Chemotherapie oder Immuntherapie untersucht werden sollte.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 der Entzündungsweg COX-2/PGE2/EP4 auf zelluläre Wachstumssignale, einschließlich PI3K/AKT und MAPK-ERK, konvergieren und das tumorassoziierte Immunmikromilieu beeinflussen kann. Unabhängige Studien zeigen, dass EP4-Antagonisten in Zellmodellen die Empfindlichkeit gegenüber Docetaxel erhöhten, die myeloide Immunsuppression in Tiermodellen abschwächten und erste klinische Studien am Menschen erreichten. Es gibt jedoch Ergebnisse, die vom Tumortyp abhängen: In einigen Magenkarzinom-Zelllinien hat die Aktivierung von EP4 die Proliferation eher gehemmt als gefördert. Insgesamt wird die therapeutische Hypothese vor allem auf mechanistischer und präklinischer Ebene gestützt; die klinische Wirksamkeit solcher Kombinationen erfordert noch robustere vergleichende Bestätigungen.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24495163

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 der PGE2-Rezeptor EP4 ein nützliches Ziel gegen Krebs darstellen könnte. Einfach ausgedrückt untersuchten die Autoren, ob die Unterbrechung eines der Signale, mit denen Entzündungen das Tumorwachstum, die Ausbreitung und die Umgehung der Immunüberwachung fördern, von therapeutischem Interesse sein könnte.Die zentrale Hypothese ist, dass eine erhöhte Aktivität der Cyclooxygenase-2, kurz COX-2 (ein Enzym, das Arachidonsäure in Prostaglandine umwandelt), den PGE2-Spiegel ansteigen lässt. Letzteres kann an EP4 binden, einen Rezeptor auf der Membran von Tumorzellen und Immunzellen. Die Aktivierung von EP4 kann PI3K/AKT und MAPK-ERK einbeziehen, also Signalwege, die der Zelle helfen, Überlebens- und Wachstumssignale zu empfangen.Die Relevanz in Bezug auf den Buchabschnitt ist daher spezifisch: Die Studie wurde herangezogen, um zu untermauern, dass die PGE2-EP4-Signalübertragung Entzündungen, proliferative Signalwege und die Verringerung der Antitumor-Abwehr miteinander verknüpfen kann. Dies macht es sinnvoll, EP4-Antagonisten in Kombination mit Chemotherapie oder Immuntherapie zu untersuchen. Da es sich jedoch um eine narrative Übersichtsarbeit handelt, liefert sie keine neuen experimentellen Daten und beweist nicht, dass ein EP4-Antagonist die klinischen Ergebnisse bei Patienten verbessert.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Bei der Publikation handelt es sich um eine narrative Literaturübersicht und nicht um eine klinische Studie, eine Tierstudie oder eine originäre Zellstudie. Die Autoren beschreiben Untersuchungen zur Expression von COX-2, PGE2 und EP4 bei verschiedenen epithelialen Tumoren sowie experimentelle Studien zu EP4-Antagonisten.Der vorliegende Volltext enthält keine systematische Literaturrecherche, keine Angaben zu den konsultierten Datenbanken, zum Suchzeitraum, zu Ein- oder Ausschlusskriterien, zum Auswahlverfahren der Artikel oder zu einer formalen Bewertung des Bias-Risikos. Daher liegen weder eine Gesamtzahl an Teilnehmern oder Experimenten, eine einheitliche Kontrollgruppe, vordefinierte Endpunkte noch eine quantitative Meta-Analyse vor.Die Übersicht fasst Ergebnisse zusammen, die in Zelllinien, Mausmodellen, menschlichen Proben und den damals verfügbaren frühen klinischen Studien gewonnen wurden. Dieser Ansatz ist nützlich, um eine biologische Plausibilität aufzuzeigen und Forschungsrichtungen zu identifizieren, erlaubt jedoch keine präzise Einschätzung der klinischen Wirksamkeit oder Sicherheit einer auf der Blockade von EP4 basierenden Therapiestrategie.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis der Publikation lässt sich wie folgt zusammenfassen: In zahlreichen experimentellen Modellen ist PGE2, das über EP4 wirkt, mit einer Zunahme von Signalen verbunden, die das Tumorwachstum und die Ausbreitung begünstigen. Die Autoren berichten, dass EP4 ERK, cAMP/PKA, PI3K/AKT und NF-kB aktivieren kann. Einfach ausgedrückt können diese Schaltkreise einigen Tumorzellen dabei helfen, sich zu vermehren, sich im Gewebe zu bewegen, dem Zelltod zu widerstehen und sich an ungünstige Bedingungen anzupassen.Für den Abschnitt des Buches ist die Beschreibung der Aktivierung von PI3K/AKT und MAPK-ERK durch die PGE2/EP4-Achse besonders relevant. Die Übersichtsarbeit berichtet zudem, dass EP4-Antagonisten oder die Verringerung der Rezeptorexpression die Migration, Invasion und Metastasierung in verschiedenen präklinischen Modellen von Brust-, Prostata-, Dickdarm- und Lungenkrebs verringert haben. Quantitative Werte, die über alle Studien hinweg vergleichbar wären, sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt, da die Publikation keine Meta-Analyse durchführt.Ein zweites relevantes Ergebnis betrifft die Antitumor-Immunität. PGE2 kann über EP4 die Aktivität von Natural-Killer-Zellen oder NK-Zellen (Lymphozyten, die in der Lage sind, anomale Zellen zu erkennen und abzutöten) verringern und myeloische Suppressorzellen, sogenannte MDSC, fördern. Die Autoren beschreiben, dass die Blockade von EP4 diesen Effekten in experimentellen Modellen entgegenwirkte. Abschließend berichtet die Übersichtsarbeit, dass einige EP4-Antagonisten das Ansprechen auf Chemotherapeutika in Zellen oder Tieren verbessert haben und dass Medikamente dieser Klasse in erste klinische Studien eingetreten sind.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung dieser Übersicht besteht darin, dass ein Entzündungssignal nicht zwangsläufig auf die Entzündung selbst beschränkt bleibt. Wenn PGE2 den EP4-Rezeptor aktiviert, kann dies dazu beitragen, Signale aus der Tumorumgebung auf Signalwege zu lenken, die das Wachstum, die Nutzung zellulärer Ressourcen, die Zellbewegung und das Überleben regulieren.Im Rahmen des Buchabschnitts ist das durch die Publikation tatsächlich belegte Segment: erhöhte COX-2-Aktivität und PGE2-Produktion Aktivierung von EP4 Beteiligung von PI3K/AKT und MAPK-ERK, mit möglichen proliferativen und immunsuppressiven Folgen. Der mTOR-Komplex, ein Regulator der Synthese zellulärer Komponenten und des Wachstums, passt in diese Kette, da er sich stromabwärts von AKT befindet; diese Übersicht liefert jedoch keinen eindeutigen und direkten Nachweis der gesamten Sequenz PGE2/EP4/PI3K/AKT/mTOR in jedem Tumor.Die therapeutische Interpretation muss daher vorsichtig sein. Die Ergebnisse machen es biologisch plausibel, EP4-Antagonisten zu testen, insbesondere in Kombination mit Chemotherapien oder Immuntherapien. Sie belegen jedoch nicht, dass solche Medikamente bereits wirksam, sicher oder den Standardbehandlungen bei einer definierten onkologischen Patientenpopulation überlegen sind.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine Bestätigung des Teils zur Chemotherapie stammt aus einer Studie zu glattmuskulären Gebärmuttertumoren. Die Forscher untersuchten Tumorproben und Zelllinien, indem sie zwei Tumorlinien entweder mit Docetaxel allein oder in Kombination mit EP4-Antagonisten behandelten. In Zellen mit Anzeichen einer Taxan-Resistenz und einer erhöhten EP4-Expression steigerte die Vorbehandlung mit AH23848 oder RQ15986 die Empfindlichkeit gegenüber Docetaxel um etwa das Zweifache. Das Ergebnis bestätigt, dass die Blockade von EP4 zumindest in diesem Zellmodell die Wirkung einer Chemotherapie verstärken kann; es belegt jedoch keinen Nutzen bei Patienten oder bei allen Tumorarten [1].Ein zweiter Beleg betrifft die immunologische Komponente der Darstellung. In Mausmodellen für Tumoren reduzierte der selektive Antagonist E7046 die Differenzierung und Aktivierung von myeloiden Zellen mit immunsuppressiver Wirkung und zeigte einen stärkeren Antitumor-Effekt, wenn er mit einer Behandlung kombiniert wurde, die regulatorische T-Zellen reduzierte. Regulatorische T-Zellen sind Immunzellen, die in bestimmten Kontexten die Reaktionen gegen den Tumor bremsen. Diese Forschung stützt die Logik immuntherapeutischer Kombinationen, bleibt jedoch ein präklinischer Beleg [2].Ein Schritt in Richtung Anwendung am Menschen wurde durch eine Phase-1-Studie mit E7046 an 30 Personen mit fortgeschrittenen, stark vorbehandelten Tumoren ermöglicht. Das Medikament wurde allein in steigenden Dosen verabreicht. Es wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet, und die maximal verträgliche Dosis wurde nicht erreicht. Das beste radiologische Ergebnis war eine stabile Erkrankung bei 23 % der Teilnehmer; drei der fünfzehn mittels PET untersuchten Patienten zeigten ein metabolisches Ansprechen. Die Studie stellte zudem Signale fest, die mit einer Immunmodulation vereinbar sind. Diese Daten bestätigen die Durchführbarkeit und biologische Aktivität beim Menschen, bewerten jedoch nicht die Wirksamkeit von Kombinationen und belegen keinen Überlebensvorteil [3].Zusammengenommen stützen diese unabhängigen Publikationen drei verschiedene Schritte derselben Darstellung: EP4 kann an der Arzneimittelresistenz beteiligt sein; seine Blockade kann ein ungünstiges Immun-Mikromilieu verändern; EP4-Antagonisten können beim Menschen in einer experimentellen Phase verabreicht werden. Die Kette bleibt jedoch auf klinischer Ebene unvollständig, da definitive randomisierte Studien fehlen, die Kombinationen mit EP4-Antagonisten mit den Therapiestandards vergleichen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Die Wirkungsrichtung von EP4 ist nicht bei allen Tumorarten identisch. In vier menschlichen Magenkarzinom-Zelllinien führte die pharmakologische Aktivierung von EP2 und EP4 zu einer Verringerung der Zellproliferation, begleitet von einem Anstieg von cAMP, einem Molekül, das Signale innerhalb der Zelle überträgt. In diesem spezifischen Modell hatte die Stimulation von EP4 also einen

antiproliferativen statt eines pro-proliferativen Effekts [4].Dieses Ergebnis widerspricht nicht direkt der Beobachtung, dass EP4 bei anderen Tumorarten das Fortschreiten, die Metastasierung oder die Immunsuppression fördern kann. Es zeigt jedoch, dass die Funktion des Rezeptors vom Zelltyp, den verfügbaren intrazellulären Signalen, dem experimentellen Kontext und wahrscheinlich auch von der Tumormikroumgebung abhängt. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die für den gesamten Vorschlag, EP4-Antagonisten mit Chemotherapie und Immuntherapie zu kombinieren, hinreichend relevant wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, und unabhängigen Forschungsarbeiten, die die Darstellung im Text bestätigen oder eingrenzen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Narrative Übersichtsarbeit	Literatur zu Zellen, Tieren, menschlichen Proben und frühen klinischen Studien	Fasst zusammen, dass PGE2/EP4 proliferative Signale, Metastasen, Resistenz und Immunsuppression unterstützen kann; schlägt die Blockade von EP4 in Kombination vor	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[1]	Zellulär und beobachtend	Uterusproben sowie SK-UT-1- und SK-UT-1B-Zelllinien	EP4-Antagonisten erhöhten die Empfindlichkeit gegenüber Docetaxel in resistenten Zelllinien um etwa das Zweifache	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tier- und Zellstudie	Tumormausmodelle und myeloide Zellen	E7046 reduzierte die myeloide Immunsuppression und zeigte Synergie bei der Reduktion regulatorischer T-Zellen	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Klinische Phase-1-Studie	30 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren	E7046 zeigte eine handhabbare Verträglichkeit, Anzeichen einer Immunmodulation und bei 23 % als bestes Ansprechen eine stabile Erkrankung	indirekte Bestätigung	vorläufig

[4]	Zellulär	Vier menschliche Magenkarzinom-Zelllinien	Die Aktivierung von EP2 und EP4 reduzierte die Zellproliferation	widersprüchliche Evidenz	vorläufig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Publikation stützt konsistent die Auffassung, dass die COX-2/PGE2/EP4-Achse durch proliferative und immunsuppressive Signale zur Tumorprogression beitragen kann. Unabhängige Belege bestätigen, dass die Blockade von EP4 die Empfindlichkeit gegenüber einem Chemotherapeutikum in Zellmodellen erhöhen und Immunmechanismen in Tiermodellen verändern kann. Die Möglichkeit eines kombinierten Einsatzes mit Chemotherapie oder Immuntherapie ist daher auf mechanistischer und präklinischer Ebene begründet. Die verfügbaren klinischen Daten sind jedoch vorläufig und erlauben es derzeit nicht, EP4-Antagonisten als Standardtherapie zu betrachten oder den individuellen Nutzen vorherzusagen.

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] **EP4 and Class III b-Tubulin Expression in Uterine Smooth Muscle Tumors: Implications for Prognosis and Treatment**
Reader et al., 2019
Cancers
DOI: https://doi.org/10.3390/cancers11101590

[2] **EP4 Antagonism by E7046 diminishes Myeloid immunosuppression and synergizes with Treg-reducing IL-2-Diphtheria toxin fusion protein in restoring anti-tumor immunity**
Albu et al., 2017
OncoImmunology
DOI: https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1338239

[3] **First-in-human phase I study of immunomodulatory E7046, an antagonist of PGE 2**
-receptor E-type 4 (EP4), in patients with advanced cancers
Hong et al., 2020
Journal for ImmunoTherapy of Cancer
DOI: https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000222

[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