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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Induktion der Cyclooxygenase-2 durch den aktivierten Signalweg MEKK1 SEK1/MKK4 p38-Mitogen-aktivierte Proteinkinase – Überprüfung der Nachweise

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Ernährungsbiologin, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24530321

1. ABSTRACT

Die analysierte Publikation untersuchte, ob eine spezifische intrazelluläre Signalkaskade, MEKK1 → SEK1/MKK4 → p38, die Expression von COX-2 (Cyclooxygenase-2, ein Enzym, das zur Produktion von Prostaglandinen beiträgt) und die Synthese von PGE2 (Prostaglandin E2, ein Lipidmediator, der an vielen Entzündungsreaktionen beteiligt ist) steigern kann. Die Autoren verwendeten genetisch veränderte Zellen, um bestimmte Knotenpunkte der Kaskade aktiv zu halten, und beobachteten einen Anstieg von COX-2 und PGE2, der durch einen p38-Inhibitor reduziert wurde.In „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Studie zu der Darstellung bei, dass Signale aus der MAPK-Familie COX-2 induzieren und die Produktion von Prostaglandinen fördern können. Unabhängige Belege bestätigen die Beteiligung von p38 an der Regulation von COX-2 und PGE2 in Zellmodellen; in einigen Modellen trägt auch ERK zum gleichen Ergebnis bei. Die Abhängigkeit von ERK ist jedoch nicht universell, und die Originalstudie weist nicht direkt eine Kette Insulin → ERK → COX-2 beim Menschen nach.

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 künstliche Aktivierung einer Kaskade intrazellulärer Signalproteine die Produktion von COX-2 induzieren und folglich PGE2 erhöhen könnte. Einfach ausgedrückt haben die Autoren untersucht, ob bestimmte molekulare Schalter, die weiter oben in der Signalkette aktiviert werden, die Zelle dazu befähigen, mehr Prostaglandine zu produzieren.Die Hypothese war, dass MEKK1 über SEK1/MKK4 und p38 MAPK (p38 Mitogen-aktivierte Proteinkinase, ein Enzym, das andere Proteine durch Phosphorylierung modifiziert) die Expression von COX-2 fördert. Der Bezug zu Abschnitt 5.5 des Buches ergibt sich aus diesem Punkt: Die Publikation dokumentiert einen Teil der Beziehung MAPK COX-2 PGE2. Das tatsächlich untersuchte Segment betrifft jedoch hauptsächlich MEKK1 und SEK1/MKK4; es beweist weder direkt, dass Insulin das initiale Signal ist, noch, dass ERK der für den beobachteten Effekt verantwortliche Signalweg ist.Die Studie kann daher das allgemeine Konzept stützen, dass die Aktivierung spezifischer MAPK-Signalwege COX-2 und PGE2 in einem Zellmodell erhöhen kann. Sie kann jedoch nicht allein belegen, dass derselbe Mechanismus in allen Geweben, im Menschen, während einer chronischen Insulinexposition oder bei einer entzündlichen Erkrankung wirksam ist.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract. Die Studie verwendete ein Zellmodell mit Überexpression von manipulierten Formen von MEKK1 und SEK1/MKK4. Die Form ΔMEKK1 war eine konstitutiv aktive Variante, das heißt, sie wurde so konzipiert, dass sie ihr Signal kontinuierlich aussendet. Die Autoren verglichen zudem eine aktive Form von SEK1, bezeichnet als SEK1-ED, mit einer dominant-negativen Form, SEK1-AL, die darauf ausgelegt ist, das Signal von SEK1 zu blockieren.Es wurden die Expression von COX-2, die Produktion von PGE2 sowie die Phosphorylierung von p38 und JNK/SAPK (c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase, eine weitere Familie stressaktivierter Kinasen) gemessen. Zudem wurde SC68376 verwendet, das im Abstract als pharmakologischer Inhibitor von p38 MAPK beschrieben wird. Es wurden die Aktivitäten von SEK1/MKK4, MKK3 und MKK6 bewertet, Proteine, die sich stromaufwärts verschiedener MAPK-Signalwege befinden können.Die Anzahl der Experimente, die Anzahl der biologischen Replikate, die Ausschlusskriterien, die detaillierte analytische Methode, die vollständigen Zellmerkmale, die Konzentrationen der Reagenzien, die Dauer der Expositionen sowie die statistischen Analysen sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt. Auch vollständige quantitative Werte, einschließlich P-Werten und Variabilitätsintervallen, sind im verfügbaren Material nicht enthalten.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis war ein übereinstimmender Anstieg von COX-2 und PGE2 bei künstlicher Aktivierung der untersuchten Kaskade. Die Überexpression von ΔMEKK1 steigerte die Expression von COX-2 und die Produktion von PGE2. Dieser Anstieg wurde durch SC68376, den pharmakologischen Inhibitor von p38 MAPK, vollständig blockiert. Einfach ausgedrückt: Wenn das p38-Signal gehemmt wurde, blieben im experimentellen Modell sowohl der Anstieg des Enzyms COX-2 als auch der Anstieg des Prostaglandins PGE2 aus.Die Aktivierung von ΔMEKK1 steigerte die Aktivität von SEK1/MKK4, jedoch nicht die von MKK3 oder MKK6. Zudem aktivierte sie p38 MAPK und JNK/SAPK. Die konstitutiv aktive Form von SEK1, SEK1-ED, erhöhte die Phosphorylierung von p38 und JNK/SAPK sowie COX-2 und PGE2. Im Gegensatz dazu reduzierte die dominant-negative Form SEK1-AL die Phosphorylierung von p38 und JNK/SAPK sowie die Expression von COX-2.Die für das Buch relevanteste Erkenntnis ist daher die Wirkungsrichtung: Die Aktivierung der Sequenz MEKK1 SEK1/MKK4 p38 ging mit einem Anstieg von COX-2 und PGE2 einher; die pharmakologische Hemmung von p38 hob den durch ΔMEKK1 induzierten Anstieg im Zellmodell auf. Das Abstract enthält keine absoluten Werte, Prozentsätze, Fallzahlen, P-Werte oder Konfidenzintervalle; daher ist es nicht möglich, das Ausmaß der Effekte präzise zu quantifizieren.

5. INTERPRETATION

Biologisch gesehen ermöglicht COX-2 der Zelle die Umwandlung von Arachidonsäure in Prostanoide, eine Familie von Lipidmediatoren, zu der auch PGE2 gehört. Die Studie legt nahe, dass ein Teil der MAPK-Signalwege nicht nur die Freisetzung eines Lipidsubstrats reguliert, sondern auch die Menge des Enzyms erhöhen kann, das für dessen Umwandlung in PGE2 erforderlich ist.Der in der Publikation spezifisch dokumentierte Signalweg lautet: MEKK1 SEK1/MKK4 p38 MAPK Anstieg von COX-2 und PGE2. Die fundierteste Schlussfolgerung betrifft daher einen experimentellen zellulären Mechanismus. Die Verwendung von konstitutiv aktiven und dominant-negativen Formen macht das Studiendesign nützlich, um die kausale Richtung innerhalb des Modells zu bewerten: Eine Verstärkung des Signals war mit einem Anstieg von COX-2 und PGE2 verbunden, während die Hemmung von SEK1 oder p38 diese Reaktion reduzierte.Der Abschnitt aus „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi befasst sich jedoch mit MAPK-ERK und der Insulinsignalisierung. Diese Formulierung erfordert eine wichtige Präzisierung: In der analysierten Studie richtete sich der Inhibitor, der den Effekt aufhob, gegen p38, nicht gegen ERK. JNK/SAPK und p38 wurden aktiviert, während ERK im Abstract nicht als der notwendige Knotenpunkt für den Anstieg von COX-2 und PGE2 identifiziert wird. Die Arbeit steht daher im Einklang mit der allgemeinen Vorstellung MAPK COX-2 PGE2, stützt jedoch direkt vor allem den p38-Zweig der MAPK-Familie.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine unabhängige Bestätigung des Segments p38 COX-2 PGE2 stammt aus mit Interleukin-1 stimulierten HeLa-Zellen. Ridley und Kollegen beobachteten, dass der p38-Inhibitor SB203580 in Konzentrationen von 0,1–1 Mikromolar die durch Interleukin-1 induzierte Freisetzung von PGE2 reduzierte, ohne die Freisetzung von Arachidonsäure zu verringern. Die Verringerung von PGE2 war mit einer geringeren Induktion von COX-2-Protein und -Messenger-RNA assoziiert. Die Autoren wiesen zudem darauf hin, dass p38 zur Stabilisierung der COX-2-Messenger-RNA beitrug, das heißt, die Verfügbarkeit der zellulären Anweisung verlängerte, die für die Produktion des Enzyms erforderlich ist [1]. Diese Studie bestätigt mechanistisch und unabhängig, dass p38 COX-2 und PGE2 fördern kann, bezieht sich jedoch auf eine menschliche Zelllinie und einen Entzündungsreiz, nicht auf Insulin.Eine zweite Studie untersuchte immortalisierte menschliche Knorpelzellen, die Interleukin-1b ausgesetzt waren. In diesem Modell aktivierte das Entzündungssignal schnell ERK1/2, p38 und JNK, gefolgt von einem Anstieg von COX-2 und PGE2. Die Hemmung von p38 mit SB203580 reduzierte die Expression von COX-2-Protein und -Messenger-RNA sowie die Produktion von PGE2; bei 1 Mikromolar war die COX-2-Expression um 40 % reduziert. Auch die Hemmung von ERK1/2 mit PD98059 reduzierte COX-2 und PGE2 konzentrationsabhängig [2]. Dieses Ergebnis ist für die Ausarbeitung des Buches besonders relevant, da es an einem menschlichen Zellmodell zeigt, dass mehrere MAPK-Zweige zur gleichen Entzündungsreaktion beitragen können. Die Einschränkung besteht darin, dass sich das Modell auf Knorpelgewebe und Interleukin-1b bezieht, nicht auf die Insulinsignalisierung.Zusammengenommen machen diese unabhängigen Studien die Vorstellung biologisch plausibel, dass die Aktivierung bestimmter MAPK COX-2 und die Produktion von PGE2 erhöhen kann. Die Kette darf jedoch nicht so vereinfacht werden, als ob ein einziger Zweig in jeder Zelle identisch und unverzichtbar wäre: p38, ERK und JNK können je nach Reiz, Signaldauer und Zelltyp unterschiedliche Rollen spielen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Direkt relevante Belege zeigen, dass die Rolle von ERK nicht universell ist. In menschlichen Zellen, die follikulären dendritischen Zellen ähneln, untersuchten Cho und Choe die Induktion von COX-2 durch PGE2. Die Stimulation mit PGE2 erhöhte die Phosphorylierung von p38 rasch, nicht jedoch die von ERK. Darüber hinaus verringerte das Silencing von p38 die COX-2-Induktion deutlich, während das Silencing von ERK die durch PGE2 oder Interleukin-1b verursachte COX-2-Induktion nicht signifikant reduzierte. Dieselben Ergebnisse wurden mit pharmakologischen Inhibitoren reproduziert [3].Diese Studie widerspricht nicht der allgemeinen

Beteiligung von MAPKs an der Regulation von COX-2. Sie weist vielmehr darauf hin, dass der erforderliche Signalweg je nach biologischem Kontext variieren kann: In den untersuchten Zellen war p38 entscheidend, während dies für ERK nicht galt. Folglich kann die Aussage, dass die Hemmung von MAPK-ERK COX-2 und PGE2 vollständig unterdrücken würde, nicht auf alle Gewebe oder Stimuli verallgemeinert werden. Es wurden keine ausreichend relevanten, direkt widersprüchlichen Belege bezüglich der Beteiligung von p38 an der Regulation von COX-2 identifiziert; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der im Review behandelten Publikation und unabhängigen Forschungsarbeiten und zeigt auf, inwieweit die jeweiligen Belege die Darstellung des Abschnitts stützen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Experimentelle Zellstudie	Zellmodell mit aktiven oder dominant-negativen Formen von MEKK1 und SEK1/MKK4	Die Aktivierung von MEKK1 oder SEK1 erhöhte COX-2 und PGE2; die Hemmung von p38 blockierte den durch ΔMEKK1 induzierten Anstieg.	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[1]	Experimentelle Zellstudie	Humane HeLa-Zellen, stimuliert mit Interleukin-1	Die Hemmung von p38 reduzierte COX-2, die Stabilität seiner messenger-RNA und die Freisetzung von PGE2.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Experimentelle Zellstudie	Immortalisierte humane Chondrozyten T/C28a2, stimuliert mit Interleukin-1b	Die Hemmung von p38 und ERK1/2 reduzierte COX-2 und PGE2; p38 reduzierte zudem die messenger-RNA von COX-2.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Experimentelle Zellstudie	Humane follikuläre dendritische Zellen	p38, aber nicht ERK, war für die Induktion von COX-2 durch PGE2 und Interleukin-1b erforderlich.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt eindeutig einen zellulären Mechanismus, bei dem die Aktivierung der Kaskade MEKK1 SEK1/MKK4 p38 zu einem Anstieg von COX-2 und PGE2 führt. Unabhängige Belege bestätigen, dass p38 die Produktion von COX-2 und PGE2 fördern kann, und deuten darauf hin, dass ERK in einigen menschlichen Modellen dazu beitragen kann. Die allgemeine Annahme, dass MAPK-Signalwege die Fähigkeit von Zellen zur Prostaglandinproduktion regulieren, ist somit auf mechanistischer Ebene gut gestützt.Es ist jedoch notwendig, dieses Ergebnis von der allgemeineren Fragestellung bezüglich Insulin und ERK abzugrenzen. Die ursprüngliche Studie weist einen Effekt von Insulin nicht direkt nach, untersucht keine Menschen und stellt nicht fest, dass ERK in jedem Fall unverzichtbar ist. Die vorgeschlagene Kette bedarf daher einer Validierung in geeigneten physiologischen und klinischen Modellen.

Aggiornato al 25/11/2026. 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] **A p38 MAP kinase inhibitor regulates stability of interleukin 1 induced cyclooxygenase 2 mRNA**
Ridley et al., 1998
FEBS Letters
DOI: https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)01342-8

[2] **Inhibitors of Mitogen Activated Protein KinasesDownregulate COX 2 Expression in Human Chondrocytes**
Nieminen et al., 2005
Mediators of Inflammation
DOI: https://doi.org/10.1155/MI.2005.249

[3] **Prostaglandin E2 stimulates COX-2 expression via mitogen-activated protein kinase p38 but not ERK in human follicular dendritic cell-like cells**
Cho et al., 2020
BMC Immunology
DOI: https://doi.org/10.1186/s12865-020-00347-y