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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Induktion der Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase 2 durch Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kaskaden – Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob drei Proteinfamilien, die an der intrazellulären Signalübertragung beteiligt sind, die MAPK (Mitogen-aktivierte Proteinkinasen), die Expression von COX-2 induzieren können. Die Autoren aktivierten experimentell die ERK-, JNK- und p38-Signalwege in Zelllinien und beobachteten einen Anstieg der Boten-RNA sowie des COX-2-Proteins. Das verfügbare Material beschränkt sich auf das Abstract: Es werden weder der genaue Zelltyp, die Anzahl der Experimente, quantitative Werte noch eine Messung von Prostaglandin E2 (PGE2) angegeben.Im Abschnitt 5.5.1 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation vor allem zum Segment MAPK → Induktion von COX-2 bei. Sie belegt nicht direkt, dass Insulin diese Sequenz induziert, noch dass die Aktivierung von MAPK in ihrem Modell PGE2 erhöht. Unabhängige Forschungen zeigen jedoch, dass die Aktivierung von MAPK in verschiedenen zellulären und tierischen Kontexten COX-2 und PGE2 erhöhen kann. Die Nachweise stützen den Mechanismus somit auf experimenteller Ebene, während die Ausweitung auf eine Wirkung von chronischem Insulin beim Menschen spezifische Bestätigungen erfordert.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24461078

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 drei wichtigsten MAPK-Signalwege die Expression der Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase 2, heute allgemein als COX-2 oder Cyclooxygenase-2 bezeichnet, erhöhen können. COX-2 ist ein induzierbares Enzym: In vielen Zellen tritt es auf oder nimmt zu, wenn Wachstums-, Stress- oder Entzündungssignale eintreffen. Seine biologische Bedeutung ist relevant, da es freie Arachidonsäure in Prostanoid-Zwischenprodukte umwandelt, aus denen verschiedene Prostaglandine und Thromboxane hervorgehen.Der Bezug zu Abschnitt 5.5.1 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi betrifft die Passage, wonach die Aktivierung von MAPK-Signalwegen COX-2 induzieren kann. Die Studie überprüfte diese Hypothese in Zellsystemen, die künstlich modifiziert wurden, um spezifische Signalwege aktiv zu halten. Sie kann daher einen kausalen Zusammenhang zwischen der experimentellen Aktivierung der MAPKs und dem Anstieg von COX-2 im verwendeten Modell nachweisen. Sie kann jedoch nicht belegen, dass Insulin das ursprüngliche Signal war, dass das Phänomen in allen menschlichen Geweben auftritt oder dass der Anstieg von COX-2 direkt PGE2 erzeugt hat, da diese Messung im verfügbaren Abstract nicht aufgeführt ist.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Bei der Studie handelt es sich um eine experimentelle Untersuchung, die an Zelllinien durchgeführt wurde. Um den ERK-Signalweg zu aktivieren, verwendeten die Autoren konstitutiv aktive Formen von MEK1, einem Protein, das sich stromaufwärts von ERK befindet. Die Expression von aktivem MEK1 wurde sowohl in stabil modifizierten Zellen als auch durch Infektion mit Adenovirus-Vektoren erreicht – Instrumente, die dazu dienen, ein Gen vorübergehend in Zellen einzuschleusen.Zur Untersuchung von JNK und p38-MAPK übertrugen die Autoren mittels Adenoviren aktive Formen der jeweiligen regulatorischen Proteine stromaufwärts: MKK7 für JNK sowie MKK3/MKK6 für p38. Die analysierten Variablen waren die Expression der Boten-RNA (mRNA) von COX-2 sowie des COX-2-Proteins. Die Anzahl der Zelllinien, deren Bezeichnung, die Anzahl der biologischen Replikate, die Beobachtungszeiträume, die Dosierungen oder Mengen der Vektoren, die spezifischen Analysemethoden sowie die statistischen Auswertungen sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.Das Abstract beschreibt keine Kontrollgruppe im Detail, der implizite Vergleich erfolgt jedoch zwischen Zellen, in denen die betrachteten Signalwege aktiviert wurden, und nicht aktivierten Zellzuständen. Es liegen keine direkten Messungen von Arachidonsäure, Prostaglandin H2, PGE2, der enzymatischen Aktivität von COX-2 oder anderen Produkten des Prostaglandin-Signalwegs vor.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis ist, dass die Aktivierung des ERK-Signalwegs die Menge an Boten-RNA (mRNA) und COX-2-Protein erhöht hat. Einfach ausgedrückt: Wenn das ERK-Signal künstlich aufrechterhalten wurde, produzierten die Zellen mehr genetische Anweisungen für COX-2 sowie eine größere Menge des Enzyms COX-2.Ein Anstieg derselben Art wurde auch nach der experimentellen Aktivierung des JNK-Signalwegs durch MKK7 sowie des p38-MAPK-Signalwegs durch MKK3b oder MKK6b beobachtet. Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass alle drei wichtigen MAPK-Kaskaden bei Säugetieren die Expression von COX-2 induzieren können. Diese Schlussfolgerung bezieht sich sowohl auf die Ebene der Boten-RNA als auch auf die Proteinebene.Das verfügbare Material enthält keine absoluten Werte, prozentualen Veränderungen, Konfidenzintervalle, P-Werte oder Angaben zur Stichprobengröße. Zudem wird kein gemessener Anstieg von PGE2 berichtet. Es ist daher korrekt festzustellen, dass die Studie den Zusammenhang MAPK Anstieg von Boten-RNA und COX-2-Protein belegt; es ist jedoch nicht korrekt, ihr den direkten Nachweis für den Zusammenhang MAPK Anstieg von PGE2 zuzuschreiben.

5. INTERPRETATION

Das Ergebnis legt nahe, dass sehr unterschiedliche Signale auf einem gemeinsamen Punkt konvergieren können: der Aktivierung von MAPK und der erhöhten zellulären Verfügbarkeit von COX-2. Vereinfacht ausgedrückt können ERK, JNK und p38 als drei

zellinterne Kommunikationswege betrachtet werden, die bei Aktivierung die Produktion eines Enzyms steigern, welches die Bildung von Prostanoiden aus Arachidonsäure einleitet.Dies ist der Teil der Darstellung, den die Publikation direkt belegt: Die Aktivierung von ERK, JNK oder p38 reicht in den untersuchten Zellen aus, um COX-2 zu erhöhen. Der nachfolgende biochemische Schritt erfordert jedoch eine Präzisierung. COX-2 wandelt Arachidonsäure nicht direkt in PGE2 um: Es produziert zunächst die Zwischenprodukte Prostaglandin G2 und Prostaglandin H2; PGE2 wird anschließend durch spezifische PGE-Synthasen gebildet. Zu sagen, dass COX-2 die Produktion von PGE2 ermöglicht, ist eine sinnvolle funktionelle Vereinfachung, doch die tatsächliche Menge an PGE2 hängt auch vom Vorhandensein anderer Enzyme, dem Gewebe und dem jeweiligen Stimulus ab.Folglich stützt die analysierte Studie den Signalweg MAPK COX-2 kausal, jedoch nicht die gesamte Sequenz Insulin Arachidonsäure COX-2 PGE2. Insbesondere wurde Insulin nicht untersucht und die Produktion von PGE2 ist im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine besonders relevante unabhängige Bestätigung stammt aus einer Studie an immortalisierten menschlichen Chondrozyten, also Knorpelzellen. Nach der Stimulation mit Interleukin-1b, einem Entzündungsmolekül, wurden ERK1/2, p38 und JNK aktiviert; auf diese Aktivierung folgten ein Anstieg von COX-2 und eine Zunahme von PGE2 im Kulturmedium. Die Inhibitoren der drei Signalwege reduzierten COX-2 und PGE2
konzentrationsabhängig. Bei p38 und ERK war die Verringerung der COX-2-Messenger-RNA bereits frühzeitig erkennbar, während sie bei JNK erst später auftrat, was auf unterschiedliche Mechanismen der drei Signalwege hindeutet. Die Studie bestätigt – in menschlichen Zellen, jedoch nicht am Menschen –, dass MAPK COX-2 mit COX-2 Anstieg von PGE2 einhergehen kann [1].In einem Tiermodell für Traumata zeigten aus der Milz isolierte Makrophagen von Mäusen sieben Tage nach der Verletzung einen Anstieg von COX-2-Messenger-RNA und -Protein sowie eine im Vergleich zu den Kontrollgruppen erhöhte PGE2-Produktion. In denselben Zellen nahm die Phosphorylierung, also die regulatorische Aktivierung, von ERK und JNK zu. Die pharmakologische Hemmung der MAPK blockierte sowohl den Anstieg von COX-2 als auch die Produktion von PGE2. Diese Studie untermauert die Kette MAPK COX-2 PGE2 in einem komplexen Entzündungskontext, jedoch handelt es sich um ein Mausmodell, das auch die Aktivierung von NF-kB, einem weiteren Regulator der Entzündungsreaktion, umfasst [2].Eine weitere Bestätigung der Achse ERK COX-2 PGE2 wurde an primärer Mikroglia, den ortsständigen Immunzellen des Nervensystems, gewonnen. Die experimentelle Reduktion des TDP-43-Proteins führte zu einer erhöhten Phosphorylierung von MEK und ERK, einem Anstieg von COX-2 sowie einer vermehrten Freisetzung von PGE2; der MEK-Inhibitor verhinderte den Anstieg von COX-2, während Celecoxib die PGE2-Produktion reduzierte. Das Medium der modifizierten Mikroglia erhöhte das Absterben von Neuronen in der Kultur. Diese Forschung zeigt eine biologische Folgeerscheinung am Ende der Achse auf, betrifft jedoch ein Modell der Neuroinflammation und belegt keinen systemischen oder insulinbezogenen metabolischen Effekt [3].Zusammengenommen wiederholen diese unabhängigen Studien zwar nicht exakt das Design der analysierten Publikation, sie konvergieren jedoch auf denselben biologischen Kern: Die Aktivierung von MAPK kann COX-2 erhöhen und in Kontexten, in denen die entsprechenden terminalen Enzyme vorhanden sind, mit einer gesteigerten PGE2-Produktion einhergehen. Die Bestätigung ist experimenteller und mechanistischer Natur; sie stammt nicht aus klinischen Studien, die chronisches Insulin direkt über diese Sequenz mit PGE2 in Verbindung bringen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Die verfügbaren Belege deuten darauf hin, dass die Wirkungen der Arachidonsäure-COX-2-PGE2-Achse stark gewebeabhängig sind. In isolierten menschlichen Pankreasinseln erhöhte die Hemmung von COX-2 mit NS-398 die basale Insulinausschüttung sowie die sekretorische Reaktion auf Glukose oder Arachidonsäure. Die Zugabe von PGE2 verringerte jedoch die glukosestimulierte Insulinausschüttung unter statischen Bedingungen nicht signifikant und erhöhte die basale Sekretion. Dies widerspricht nicht

der Induktion von COX-2 durch MAPK, zeigt aber, dass PGE2 in jedem menschlichen Gewebe keine einheitliche und unveränderlich proinflammatorische oder nachteilige Wirkung zugeschrieben werden kann [4].Zudem gibt es eine methodische Einschränkung bei Forschungsarbeiten, die ausschließlich pharmakologische MAPK-Inhibitoren verwenden: Einige historisch eingesetzte Verbindungen können die Aktivität der Cyclooxygenasen direkt beeinflussen, was es erschwert, den Effekt auf die intrazelluläre Signalübertragung von dem auf das Zielenzym zu trennen. Die analysierte Publikation reduziert dieses Problem, da sie die vorgelagerten Signalwege genetisch aktivierte; dennoch müssen Bestätigungen, die auf Inhibitoren basieren, mit Vorsicht interpretiert werden. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege identifiziert, die für das zentrale Ergebnis der Originalstudie – den Anstieg von COX-2 nach experimenteller Aktivierung der MAPK – hinreichend relevant wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

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 der biologischen Kette herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Experimentell (Zellkultur)	Zelllinien mit künstlicher Aktivierung von ERK, JNK oder p38	Die Aktivierung der drei MAPK-Signalwege erhöht die mRNA und das Protein COX-2; PGE2 wurde im verfügbaren Material nicht gemessen.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellkultur	Immortalisierte humane Chondrozyten T/C28a2, stimuliert mit Interleukin-1b	Aktivierung von ERK, p38 und JNK gefolgt von einem Anstieg von COX-2 und PGE2; Inhibitoren reduzieren beides.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tierstudie und Ex-vivo-Zellkultur	Milzmakrophagen von traumatisierten Mäusen	Trauma assoziiert mit Anstieg von ERK, JNK, p38, COX-2 und PGE2; Hemmung von MAPK reduziert COX-2 und PGE2.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Zellkultur	Primäre Mikroglia und Neuronen in Kultur	ERK-Aktivierung erhöht COX-2 und PGE2; die Reduktion von COX-2/PGE2 mindert die Neurotoxizität im Modell.	biologisch konsistente Evidenz	niedrig

[4]	Ex-vivo-Zellkultur	Isolierte humane Pankreasinseln	Die Hemmung von COX-2 erhöht die Insulinausschüttung; PGE2 reduziert die glukoseinduzierte Sekretion nicht signifikant.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt direkt die Aussage, dass die experimentelle Aktivierung von ERK, JNK und p38 die Expression von COX-2 erhöhen kann. Dies ist der spezifische Grund, warum die Publikation für den Abschnitt zur Regulierung der Prostaglandin-Achse relevant ist.Unabhängige Belege bestätigen auf mechanistischer Ebene, dass MAPK in mehreren experimentellen Modellen COX-2 erhöhen und mit einer gesteigerten PGE2-Produktion einhergehen kann. Die Schlussfolgerung muss jedoch eingeschränkt bleiben: Die Originalstudie misst kein PGE2, untersucht kein Insulin und erlaubt es nicht, den Mechanismus automatisch auf alle menschlichen Gewebe oder auf systemische Entzündungen zu übertragen.Die Darstellung ist daher für das zelluläre Segment MAPK COX-2 gut belegt und für das Segment COX-2 PGE2 moderat ergänzt. Die gesamte Sequenz, die bei chronischem Insulin ansetzt, erfordert spezifische Validierungen am Menschen.

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] **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

[2] **Enhanced expression of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in response to endotoxin after trauma is dependent on MAPK and NF-kB mechanisms**
Yan et al., 2004
Cellular Immunology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2005.03.001

[3] **The Role of Arachidonic Acid and Its Metabolites in Insulin Secretion From Human Islets of Langerhans**
Persaud et al., 2007
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db06-0490

[4] **Induction of COX-2-PGE2 synthesis by activation of the MAPK/ERK pathway contributes to neuronal death triggered by TDP-43-depleted microglia**
Xia et al., 2015
Cell Death & Disease
DOI: https://doi.org/10.1038/cddis.2015.69