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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Prostaglandin E2 reguliert die Zellmigration durch die intrazelluläre Aktivierung des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Conte[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24501487

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, wie Prostaglandin E2 (PGE2), ein während Entzündungsprozessen produzierter Lipidmediator, die Bewegungsfähigkeit von kolorektalen Karzinomzellen erhöhen kann. In Zellkulturen induzierte PGE2 schnell die Phosphorylierung, also die funktionelle Aktivierung, des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) sowie des Proteins AKT, das an Überlebens- und Mobilitätssignalen beteiligt ist. Selektive EGFR-Inhibitoren hoben die durch PGE2 induzierte AKT-Aktivierung sowie die Migrationsreaktion auf.In den Abschnitten 5.6 und 5.7 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Darstellung bei, dass PGE2 den EGFR aktivieren und eine Verbindung zu PI3K–AKT-Signalen herstellen kann. Unabhängige Nachweise bestätigen, dass PGE2 den EGFR in Magen-Darm-Zellen transaktivieren kann, dass EP4 an dieser Verbindung beteiligt sein kann und dass die Achse Wachstumsprogramme aktivieren kann. Der Mechanismus variiert jedoch je nach Gewebe und experimentellem Modell; er belegt für sich allein weder einen klinischen Effekt beim Menschen noch eine universelle Sequenz PGE2–EP4–EGFR–AKT–mTOR.

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, wie PGE2 den PI3K–AKT-Signalweg (Phosphatidylinositol-3-Kinase–AKT, ein Netzwerk, das Signale für Zellwachstum, Überleben und Zellbewegung überträgt) in kolorektalen Karzinomzellen aktivieren kann. Die Autoren prüften die Hypothese, dass diese Aktivierung von der Transaktivierung des EGFR abhängt: Einfach ausgedrückt würde ein Signal, das von einem Rezeptor für PGE2 empfangen wird, indirekt einen zweiten Rezeptor, den EGFR, aktivieren.Der Bezug zu den Abschnitten des Buches ist präzise. Die Publikation dokumentiert das Segment PGE2 EGFR-Aktivierung AKT-Aktivierung erhöhte Zellmigration. Sie beweist in diesem spezifischen Experiment nicht direkt, dass PGE2 notwendigerweise über EP4 wirkt, noch zeigt sie die gesamte Fortführung bis hin zu mTOR. Da es sich zudem überwiegend um zellbiologische Forschung handelt, kann nicht festgestellt werden, ob derselbe Schaltkreis die klinische Progression menschlicher Tumoren bestimmt.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract. Die Studie verwendete kolorektale Karzinomzellen und untersuchte die Auswirkungen einer PGE2-Exposition auf die Phosphorylierung von EGFR und die Aktivierung von AKT. Es wurden selektive EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren eingesetzt, also experimentelle Medikamente, die die enzymatische Aktivität des Rezeptors hemmen können.Die Autoren bewerteten zudem die Zellmigration und -invasion, zwei Verhaltensweisen, die in der Zellkultur auf eine erhöhte Fähigkeit der Zellen hinweisen, sich fortzubewegen und eine künstliche Barriere zu durchdringen. Sie untersuchten die Beteiligung von Src, einem Protein, das intrazelluläre Signale überträgt, und verglichen normale mit bösartigen menschlichen Darmproben, um die EGFR-Transaktivierung in vivo zu beobachten. Die Anzahl der Kulturen, die Anzahl der menschlichen Proben, die Auswahlkriterien, die vollständigen Konzentrationen, die detaillierten Versuchszeiten, die operativen Endpunkte sowie die statistischen Analysen sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis ist, dass PGE2 innerhalb weniger Minuten EGFR in kolorektalen Karzinomzellen aktivierte. Diese Aktivierung wurde als Phosphorylierung des Rezeptors nachgewiesen – eine chemische Modifikation, die im Allgemeinen die Aktivierung seiner Signalübertragung anzeigt.Unmittelbar nach der Exposition gegenüber PGE2 nahm auch die Aktivierung von AKT zu. Spezifische EGFR-Inhibitoren hoben die durch PGE2 induzierte AKT-Aktivierung vollständig auf. Praktisch ausgedrückt: Wenn EGFR blockiert wurde, konnte PGE2 im verfügbaren Versuchsmodell AKT nicht mehr aktivieren.Die Autoren berichten zudem, dass PGE2 die Zellmigration und -invasion steigerte und dass diese Effekte von der Transaktivierung von EGFR abhingen. Die schnelle Transaktivierung erwies sich als mit einem intrazellulären, durch Src vermittelten Ereignis assoziiert und nicht mit der externen Freisetzung eines Liganden, der dem epidermalen Wachstumsfaktor ähnelt. Unterschiede, die mit einer EGFR-Transaktivierung vereinbar sind, wurden auch beim Vergleich von normalem und malignem Kolongewebe beobachtet. Numerische Werte, Effektstärken, P-Werte und Konfidenzintervalle sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung liegt darin, dass ein bei Entzündungsprozessen produziertes Molekül das Verhalten einer Tumorzelle schnell verändern kann, ohne notwendigerweise in den Zellkern einzudringen oder sofort die Genexpression zu verändern. PGE2 kann einen Membranrezeptor für Wachstumsfaktoren, EGFR, aktivieren, der das Signal wiederum an AKT weiterleiten kann. AKT stellt einen Knotenpunkt dar, der das Überleben, die Bewegung und in anderen Kontexten auch das Zellwachstum fördern kann.Die in der Publikation, die Gegenstand der Beweisprüfung ist, nachgewiesene Sequenz lautet PGE2 Src EGFR AKT Migration/Invasion in kolorektalen Karzinomzellen. Die fundierteste Schlussfolgerung ist daher mechanistischer Natur und auf das untersuchte Modell beschränkt: Die EGFR-Aktivität war für die Reaktion auf AKT und für

die durch PGE2 induzierte Migration erforderlich.Das Ergebnis steht im Einklang mit den Ausführungen in den Abschnitten 5.6 und 5.7, erfordert jedoch einige Differenzierungen. Die Studie identifiziert EP4 nicht als notwendigen Rezeptor in ihrem Modell. Sie misst nicht mTOR, den Regulator der Proteinsynthese und des Zellwachstums, der sich weiter stromabwärts des PI3K–AKT-Signalwegs befindet. Zudem belegt sie nicht, dass Hyperinsulinämie die Ursache für die PGE2-Produktion bei Menschen mit Tumoren oder Stoffwechselerkrankungen ist.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine unabhängige Bestätigung des Anfangsteils der Kette stammt aus normalen Magenepithelzellen und mehreren Dickdarmkarzinom-Zelllinien. In dieser Studie induzierte PGE2 schnell die Phosphorylierung von EGFR und die Aktivierung von ERK2, einem Protein des MAPK-Signalwegs, das an der Übertragung von Wachstumssignalen beteiligt ist. EGFR-Inhibitoren reduzierten die durch PGE2 induzierte Aktivierung von ERK2, die Expression von c-fos und die Proliferation. Der vorgeschlagene Mechanismus unterschied sich jedoch von dem der ursprünglichen Studie: Hier hing die Transaktivierung von Metalloproteinasen, TGF-alpha und Src ab, was auf die Freisetzung eines externen Liganden für EGFR hindeutet [1]. Dieser Unterschied zeigt, dass PGE2 EGFR über alternative biologische Wege erreichen kann.Eine zweite Studie untersuchte die PGE2–EP4–EGFR-Achse in neonatalen ventrikulären Myozyten von Ratten. Der EP4-Antagonist reduzierte teilweise den durch PGE2 induzierten Anstieg der Proteinsynthese und verhinderte die Zunahme der Zellfläche; zudem blockierte er die schnelle Phosphorylierung von EGFR. Der EGFR-Inhibitor AG-1478 hob die durch PGE2 induzierte Proteinsynthese auf. Das Ergebnis bestätigt, dass EP4 in einem nicht-tumoralen Gewebe stromaufwärts von EGFR liegen kann, wobei das Ergebnis jedoch die Hypertrophie der Herzzellen und nicht die Migration von Tumorzellen war [2].Ein Mausmodell der Magentumorgenese lieferte einen Schritt, der der Darstellung im Buch näher kommt. Bei Magentumoren von Mäusen reduzierte die pharmakologische Blockade von EGFR das Tumorwachstum, und die Hemmung des PGE2-Signalwegs verringerte die Phosphorylierung von AKT und ERK1/2. Die Autoren beobachteten, dass EP4 der in ihrem Modell am stärksten exprimierte PGE2-Rezeptor war, und schlussfolgerten, dass das PGE2–EP4-Signal die Aktivierung von EGFR durch die Induktion von EGFR-Liganden und ADAM-Proteasen begünstigte. Dies ist eine In-vivo-Bestätigung der PGE2–EP4–EGFR-Konvergenz, die jedoch an der Maus und im Kontext der Magentumorgenese gewonnen wurde [3].Eine weitere zelluläre Studie zeigte, dass die Stimulation von EP4, nicht jedoch von EP2, PI3K und ERK aktivieren und EGR-1 induzieren konnte, einen frühen Regulator der mit der Wachstumsantwort assoziierten Genaktivität. Die Blockade von PI3K eliminierte die Aktivierung von ERK. Dieser Nachweis bestätigt die funktionelle Verbindung zwischen EP4 und PI3K, misst jedoch weder EGFR noch AKT und verwendet HEK-293-Zellen, die so modifiziert wurden, dass sie menschliche Rezeptoren exprimieren [4]. Insgesamt konvergieren die Publikationen darin, dass PGE2 EGFR und nachgeschaltete Signale aktivieren kann, während die molekularen Details von der untersuchten Zelle und dem Gewebe abhängen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Ein widersprüchlicher Aspekt betrifft die Annahme, dass die Aktivierung von EP4 immer zu Zellwachstum führt. In vier menschlichen Magenkarzinom-Zelllinien reduzierten selektive EP2- und EP4-Agonisten die Proliferation und erhöhten den cAMP-Spiegel, ein Molekül, das intrazelluläre Signale überträgt. Daher hat die Aktivierung von EP4 nicht in allen Tumoren oder unter allen experimentellen Bedingungen zwangsläufig einen proliferativen Effekt [5].Diese Erkenntnis widerlegt nicht die Beobachtung der ursprünglichen Studie zur PGE2-induzierten Migration über EGFR in kolorektalen Zellen. Sie relativiert jedoch den Umfang der Darstellung: Der beteiligte Rezeptor, das nachgeschaltete Signal und der endgültige Effekt können sich je nach Zelltyp, Verfügbarkeit von EGFR-Liganden und anderen aktiven intrazellulären Schaltkreisen ändern. Es wurden keine ausreichend relevanten, direkt widersprüchlichen Belege bezüglich

der schnellen Aktivierung von EGFR durch PGE2 identifiziert; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der im Rahmen der Evidenzprüfung untersuchten Studie und unabhängigen Forschungsarbeiten. Die Stärke der Evidenz bezieht sich auf die spezifische Kette PGE2–EP4/EGFR–nachgeschaltete Signale, nicht auf die Wirksamkeit von Behandlungen beim Menschen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Zellulär mit Vergleich menschlicher Proben	Kolorektale Karzinomzellen; normale und maligne Darmproben	PGE2 aktivierte EGFR und AKT; die Blockade von EGFR hob die AKT-Aktivierung und die durch PGE2 induzierte Migration auf.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär	Normale Magenepithelzellen und Kolonkarzinom-Zelllinien	PGE2 erhöhte die Phosphorylierung von EGFR und ERK2; EGFR-Inhibitoren reduzierten die durch PGE2 induzierten Signale und die Proliferation.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär	Neonatale ventrikuläre Myozyten der Ratte	Die Blockade von EP4 verhinderte die EGFR-Phosphorylierung; die EGFR-Hemmung hob die durch PGE2 induzierte	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Tier- und Zellmodell	Mausmodelle der Magen-Tumorigenese	Die PGE2–EP4-Signalgebung förderte die EGFR-Aktivierung; die Hemmung der PGE2- oder EGFR-Signalwege reduzierte nachgeschaltete Signale und das Tumorwachstum.	indirekte Bestätigung	moderat

[4]	Zellulär	HEK-293-Zellen mit stabil exprimierten menschlichen EP2- oder EP4-Rezeptoren	EP4, aber nicht EP2, aktivierte PI3K–ERK und die EGR-1-Expression; die PI3K-Hemmung eliminierte die ERK-Aktivierung.	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[5]	Zellulär	Vier menschliche Magenkarzinom-Zellinien	Selektive EP2- und EP4-Agonisten reduzierten die Zellproliferation.	diskordante Evidenz	niedrig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt direkt, dass PGE2 EGFR und AKT schnell aktivieren sowie die Migration und Invasion von kolorektalen Karzinomzellen fördern kann. Die Blockade von EGFR hob diese Reaktionen im experimentellen Modell auf. Unabhängige Literatur bestätigt, dass PGE2 auf EGFR konvergieren kann und dass EP4 in einigen Geweben an der Verknüpfung mit Wachstumsbahnen beteiligt sein kann.Die Darstellung ist daher vor allem auf mechanistischer Ebene fundiert. Es ist nicht korrekt, das Ergebnis automatisch auf alle Tumorarten, alle Gewebe oder Personen mit Hyperinsulinämie zu übertragen. Insbesondere erzeugt EP4 nicht immer einen proliferativen Effekt, und die Fortführung bis hin zu mTOR erfordert eine spezifische Validierung in den jeweiligen Modellen und Zielpopulationen.

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 transactivates EGF receptor: A novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy**
Pai et al., 2002
Nature Medicine
DOI: https://doi.org/10.1038/nm0302-289

[2] **PGE2-induced hypertrophy of cardiac myocytes involves EP4 receptor-dependent activation of p42/44 MAPK and EGFR transactivation**
Mendez et al., 2005
American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00838.2004

[3] **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

[4] **Prostaglandin E2 Induced Functional Expression of Early Growth Response Factor-1 by EP4, but Not EP2, Prostanoid Receptors via the Phosphatidylinositol 3-Kinase and Extracellular Signal-regulated Kinases**
Fujino et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M212665200

[5] **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