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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Rottlerin verstärkt die durch IL-1b induzierte COX-2-Expression durch anhaltende Aktivierung von p38 MAPK in menschlichen Brustkrebszellen der Linie MDA-MB-231 – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob Rottlerin den durch Interleukin-1b (IL-1b), ein Molekül, das die Entzündungsreaktion fördert, induzierten Anstieg der Cyclooxygenase-2 (COX-2), einem an der Prostaglandinproduktion beteiligten Enzym, verstärkt. Die Untersuchung wurde an einer einzigen menschlichen Brustkrebszelllinie, MDA-MB-231, durchgeführt. Die Kombination der beiden Stimuli erhöhte die Menge an Boten-RNA (mRNA) und COX-2-Protein; die Autoren schrieben einen Teil des Effekts der erhöhten Stabilität der Boten-RNA und der verlängerten Aktivierung des Proteins p38 MAPK zu.Im Abschnitt 5.5 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Darstellung bei, dass die Aktivierung von MAPK COX-2 erhöhen und eine lipidvermittelte Entzündungsreaktion aufrechterhalten kann. Die Originalstudie dokumentiert jedoch p38 MAPK und nicht spezifisch den ERK-Zweig. Unabhängige Studien bestätigen, dass p38 die COX-2-RNA stabilisieren und deren Expression fördern kann; andere Daten zeigen, dass der relative Beitrag von p38 und ERK je nach Zelltyp und Stimulus variiert. Die Bestätigung ist daher primär mechanistischer und zellulärer Natur.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24459213

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 Rottlerin die durch IL-1b verursachte COX-2-Induktion verstärken kann und, falls ja, über welches intrazelluläre Signal dies geschieht. COX-2 ist ein induzierbares Enzym: Wenn es zunimmt, gewinnt die Zelle eine größere Fähigkeit, Arachidonsäure in Prostanoide umzuwandeln – Lipidmoleküle, zu denen auch die Vorstufen von Prostaglandin E2 (PGE2) gehören.Die untersuchte Hypothese war, dass eine anhaltende Aktivierung von p38 MAPK, einem Protein, das Stress- und Entzündungssignale überträgt, die Boten-RNA (mRNA) von COX-2 langlebiger macht. Einfach ausgedrückt: Anstatt notwendigerweise viel mehr neue RNA zu produzieren, könnte die Zelle diese langsamer abbauen und so die Anweisungen für den Aufbau des Enzyms länger aufrechterhalten.Die Relevanz für Abschnitt 5.5 besteht in dem Teil der Kette, der einen MAPK-Signalweg mit dem Anstieg von COX-2 verbindet. Die analysierte Studie stützt diesen Teil in einem menschlichen Tumorzellmodell und unter entzündlichen Reizen. Sie bewertet kein Insulin, misst nicht direkt die Verfügbarkeit von Arachidonsäure und belegt nicht, dass der Mechanismus in Geweben gesunder oder kranker Menschen abläuft. Zudem ist die dokumentierte MAPK p38, während der Buchabschnitt ausdrücklich MAPK-ERK nennt.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Studie wurde an der Zelllinie MDA-MB-231 durchgeführt, die von einem menschlichen Mammakarzinom stammt. Die Zellen wurden mit Rottlerin, IL-1b oder einer Kombination aus beidem behandelt. Die Autoren untersuchten COX-2 sowohl auf Protein- als auch auf Messenger-RNA-Ebene.Um den möglichen Mechanismus zu klären, wurde die Stabilität der Messenger-RNA von COX-2 bewertet. Zudem wurde die Aktivierung von p38 MAPK untersucht. Die Autoren verwendeten SB203580, einen pharmakologischen Inhibitor von p38 MAPK, und schleusten vorübergehend eine inaktive Form von p38 MAPK in die Zellen ein. Es wurden auch direkte Experimente an der Proteinkinase C delta (PKCδ) durchgeführt, und zwar mittels kleiner interferierender RNA (siRNA) sowie einer dominant-negativen Form des Proteins, die darauf ausgelegt ist, dessen Funktion zu hemmen.Abschließend wurden weitere proinflammatorische Reize getestet: Tumornekrosefaktor-alpha, Phorbolester und bakterielles Lipopolysaccharid. Die Anzahl der Experimente, Konzentrationen, Dauer der Behandlungen, statistische Kriterien, P-Werte und vollständige Details zu den Techniken sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Rottlerin erhöhte die durch IL-1b induzierte COX-2-Expression sowohl auf Ebene der messenger-RNA als auch auf Proteinebene. Dieses Ergebnis bedeutet, dass in diesen im Labor kultivierten Tumorzellen die Kombination der beiden Stimuli zu mehr molekularen Anweisungen für COX-2 und zu einer größeren Menge an nachweisbarem Enzym führte, als dies bei der von den Autoren betrachteten alleinigen Stimulation mit IL-1b der Fall war.Die Autoren beobachteten, dass der Anstieg zumindest teilweise von einer höheren Stabilität der messenger-RNA von COX-2 abhing. Eine stabilere RNA verbleibt länger in der Zelle und kann häufiger in Protein übersetzt werden. Parallel dazu induzierten Rottlerin und IL-1b eine anhaltende Aktivierung von p38 MAPK. Die pharmakologische Hemmung von p38 mit SB203580 sowie die Expression einer inaktiven Form von p38 reduzierten den durch die Kombination induzierten Anstieg von COX-2.Die Reduktion von PKCδ mittels siRNA sowie die Expression seiner dominant-negativen Form hoben den Anstieg von COX-2 nicht auf. Dieses Ergebnis macht PKCδ als notwendigen Vermittler des beobachteten Effekts unter den betrachteten experimentellen Bedingungen weniger plausibel. Rottlerin verstärkte zudem die durch TNF-a, Phorbolester und Lipopolysaccharid hervorgerufene Induktion von COX-2. Das Abstract enthält keine absoluten Werte, Prozentsätze, Konfidenzintervalle oder P-Werte; diese Daten können daher nicht über das von den Autoren angegebene Maß hinaus beschrieben werden.

5. INTERPRETATION

Die direkteste biologische Bedeutung besteht darin, dass ein Entzündungssignal nicht nur die Expression von COX-2 einleiten, sondern diese auch durch eine verringerte Degradierung der zugehörigen messenger-RNA verlängern kann. In einer Zelle kann dies die Verfügbarkeit des Enzyms, das an der Produktion von Prostanoiden beteiligt ist, nachhaltiger gestalten. Die analysierte Studie identifiziert p38 MAPK als funktionelles Element dieser Regulation: Wurde p38 pharmakologisch blockiert oder inaktiviert, verringerte sich der Anstieg von COX-2.Dieses Ergebnis steht im Einklang mit unabhängigen Studien, in denen die Hemmung von p38 die durch IL-1 induzierte COX-2-RNA destabilisierte und die Produktion von PGE2 reduzierte [1]. Ein separates experimentelles Modell hat zudem gezeigt, dass die p38-Kaskade regulatorische Sequenzen, die in der terminalen Region der COX-2-RNA vorhanden sind, über MAPKAPK-2, ein durch p38 aktiviertes Protein, stabilisieren kann [2].Die entscheidende interpretative Einschränkung betrifft die Terminologie im Buchabschnitt. p38 und ERK gehören beide zur MAPK-Familie, sind jedoch eigenständige Zweige. Die Publikation, die Gegenstand der Beweisprüfung ist, dokumentiert p38 MAPK und belegt nicht, dass eine anhaltende Aktivierung von ERK die COX-2-RNA in ihrem Modell stabilisiert. Die allgemeine Verbindung MAPK COX-2 ist somit belegt; die spezifische Zuschreibung des in dieser Publikation beschriebenen Effekts auf MAPK-ERK entspricht nicht den Daten der Originalstudie.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Die erste unabhängige Bestätigung betrifft den Schritt, der der analysierten Publikation am nächsten liegt: IL-1 p38 MAPK Stabilität der COX-2-RNA PGE2. Ridley und Kollegen untersuchten HeLa-Zellen, eine menschliche Zelllinie, die mit IL-1 stimuliert wurden. Der p38-Inhibitor SB203580 reduzierte die Induktion von COX-2-RNA und -Protein sowie die Freisetzung von PGE2, ohne die Transkription von COX-2 signifikant zu verringern. Wenn die RNA bereits produziert worden war, förderte der Inhibitor stattdessen deren rasche Destabilisierung. Diese Daten bestätigen direkt, wenn auch nur auf zellulärer Ebene, dass p38 die COX-2-RNA nach einem Entzündungsreiz verfügbar halten kann [1].Eine zweite Forschungsarbeit untersuchte den Mechanismus genauer. Lasa und Kollegen verwendeten HeLa-TO-Zellen und ein experimentelles System, in dem die RNA kontrolliert produziert werden konnte. Die Aktivierung der p38-Kaskade stabilisierte eine Reporter-RNA, die die 3 -untranslatierteRegion von COX-2 enthielt – also einen Teil der RNA, der dazu beiträgt, deren Lebensdauer und Abbau zu bestimmen. Der Effekt erforderte MAPKAPK-2, ein Protein, das nachgeschaltet von p38 agiert. Diese Forschung betrifft weder Brustkrebs noch Insulin, untermauert jedoch biologisch die Interpretation, dass p38 die Lebensdauer der COX-2-RNA verlängern kann [2].Zusammengenommen stützen diese unabhängigen Nachweise eine konvergente zelluläre Kette: Ein Entzündungsreiz aktiviert p38, p38 stabilisiert die COX-2-RNA und dies begünstigt eine höhere Verfügbarkeit des Enzyms. Der Grad der Bestätigung bleibt mechanistischer Natur: Bei den Modellen handelt es sich um Zellkulturen und nicht um klinische oder Beobachtungsstudien am Menschen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die hinreichend relevant dafür wären, dass p38 zur Stabilität der COX-2-RNA beitragen könnte. Es gibt jedoch wichtige Daten, die die Verallgemeinerbarkeit des spezifischen beteiligten Signalwegs einschränken.In menschlichen A549-Lungenepithelzellen wurden der durch Phorbolester induzierte Anstieg von COX-2 und die Freisetzung von PGE2 durch die Hemmung des Ras/Raf/ERK-Signalwegs sowie von NF-kB reduziert, während die Hemmung von p38 nicht zu derselben Reduktion führte [3]. Dies widerspricht nicht den Studien, die sich auf IL-1b und p38 konzentrieren: Es zeigt vielmehr, dass die Regulation von COX-2 vom Zelltyp und dem Stimulus abhängt. In manchen Kontexten überwiegt p38, in anderen ERK; zudem können mehrere Signalwege auf dasselbe Gen konvergieren.Diese Kontextabhängigkeit ist für den analysierten Abschnitt besonders relevant. Es ist nicht korrekt, MAPK-ERK und p38 MAPK so zu behandeln, als wären sie austauschbar. Beide können an der

Induktion von COX-2 beteiligt sein, aber ihr relatives Gewicht, der beteiligte Mechanismus und die Auswirkung auf die RNA-Stabilität müssen im jeweiligen spezifischen Modell überprüft werden.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Überprüfung ist, und unabhängigen Belegen und gibt an, inwieweit jedes Ergebnis die Darstellung des Abschnitts stützt.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Experimentell (Zellkultur)	Humane Brustkrebszellen MDA-MB-231	Rottlerin und IL-1b erhöhen COX-2; der Effekt umfasst die RNA-Stabilität und eine anhaltende Aktivierung von p38 MAPK.	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[1]	Experimentell (Zellkultur)	Mit IL-1 stimulierte humane HeLa-Zellen	Die Hemmung von p38 reduziert COX-2 und PGE2 und destabilisiert die COX-2-RNA.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Mechanistisch (Zellkultur)	HeLa-TO-Zellen mit regulierbarer Reporter-RNA	Die p38-Kaskade stabilisiert regulatorische Sequenzen der COX-2-RNA über MAPKAPK-2.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Experimentell (Zellkultur)	Humane Lungenepithelzellen A549	Die Induktion von COX-2 und PGE2 durch Phorbolester hängt von ERK ab, während p38 in diesem Modell nicht erforderlich ist.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie legt nahe, dass Rottlerin in MDA-MB-231-Zellen die durch IL-1b induzierte COX-2-Expression verstärkt. Dies geschieht über einen Mechanismus, der eine anhaltende Aktivierung von p38 MAPK sowie eine erhöhte Stabilität der COX-2-Messenger-RNA umfasst. Dieser Teil der Darstellung wird durch unabhängige zelluläre und molekulare Nachweise gestützt.Die präziseste Formulierung lautet, dass p38 MAPK in spezifischen entzündlichen Kontexten dazu beitragen kann, die COX-2-Expression zu verlängern. Die Studie belegt weder, dass Insulin denselben Effekt hervorruft, noch dass der Mechanismus zwangsläufig ERK betrifft oder klinische Konsequenzen nach sich zieht. Die Darstellung ist auf mechanistischer Ebene gut fundiert, erfordert jedoch eine Validierung in physiologischen Modellen und 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] **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] **Regulation of Cyclooxygenase 2 mRNA Stability by the Mitogen-Activated Protein Kinase p38 Signaling Cascade**
Lasa et al., 2000
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.20.12.4265-4274.2000

[3] **Phorbol 12-myristate 13-acetate upregulates cyclooxygenase-2 expression in human pulmonary epithelial cells via Ras, Raf-1, ERK, and NF-kB, but not p38 MAPK, pathways**
Chang et al., 2005
Cellular Signalling
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2004.07.008