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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Signaltransduktionswege (MAPK, NF-kB und C/EBP), die die COX-2-Expression in nasalen Fibroblasten von Asthmapatienten mit Aspirin-Intoleranz regulieren – Überprüfung der Nachweise

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, wie bestimmte intrazelluläre Signalwege der MAPK-Familie (Proteine, die Signale von außerhalb in das Zellinnere übertragen) an der Erhöhung von COX-2 beteiligt sind, einem Enzym, das für die Produktion von Prostaglandinen aus Arachidonsäure erforderlich ist. Die Forscher untersuchten Fibroblasten, die aus der Nasenschleimhaut und Nasenpolypen von jeweils fünf Patienten pro Gruppe gewonnen wurden, und setzten diese dem Entzündungsreiz Interleukin-1b aus.Die Publikation stellte fest, dass der p38-MAPK-Inhibitor die COX-2-Expression in den Zellen der Nasenschleimhaut reduzierte, während die Inhibitoren von ERK und JNK keine signifikante Verringerung bewirkten. Dieses Detail ist wichtig für die Interpretation des Hinweises in „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi: Die Studie trägt zur allgemeinen Darstellung bei, dass MAPK-Signalwege COX-2 regulieren können, beweist jedoch nicht, dass ERK der entscheidende funktionelle Knotenpunkt im untersuchten Modell ist. Unabhängige Forschungen bestätigen, dass p38 oder ERK zur Induktion von COX-2 in verschiedenen Zelltypen beitragen können; der relative Beitrag der einzelnen Signalwege hängt jedoch vom Gewebe, der Spezies und dem Stimulus ab. Die Bestätigung der im Buch vorgeschlagenen Insulinkette bleibt daher indirekt und überwiegend mechanistischer Natur.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24471181

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 bei Aspirin-induziertem Asthma beobachtete verringerte COX-2-Expression auf Unterschiede in der Aktivierung von MAPK-Signalwegen oder auf den Transfer von Transkriptionsfaktoren – also Proteinen, die die Genaktivierung regulieren – in den Zellkern zurückzuführen sein könnte. Die Hypothese war, dass Veränderungen von ERK, JNK, p38 MAPK, NF-kB oder C/EBP eine geringere Induktion des Enzyms erklären könnten.Der Grund für den Verweis in Abschnitt 5.5 ist erkennbar: Die Publikation überprüft experimentell, ob die pharmakologische Hemmung bestimmter MAPKs den Anstieg von COX-2 in menschlichen Fibroblasten verändert. Die spezifischen Daten stimmen jedoch nicht vollständig mit der im Buch erwähnten Aussage zu MAPK-ERK überein. Im untersuchten Modell führte die Hemmung von ERK nicht zu einer signifikanten Reduktion von COX-2; der statistisch signifikante Effekt wurde bei der Hemmung von p38 MAPK beobachtet. Die Studie kann daher einen Teil der Darstellung belegen, nämlich MAPK Regulation von COX-2, sie kann jedoch weder die vollständige Sequenz Insulin ERK COX-2 PGE2 nachweisen noch feststellen, ob diese in allen menschlichen Geweben abläuft.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract. Es handelt sich um ein Zellexperiment an Fibroblasten, Bindegewebszellen, die an lokalen Entzündungsreaktionen beteiligt sein können. Die Kulturen stammten aus Proben der Nasenschleimhaut, bezeichnet als NM, sowie aus Nasenpolypen von Patienten mit Aspirin-induziertem Asthma, bezeichnet als NP-AIA; für jeden Probentyp gibt das Abstract N=5 an.Die Zellen wurden Interleukin-1b ausgesetzt, einem Zytokin, das Entzündungen signalisiert. COX-2 sowie die phosphorylierten, also aktivierten Formen von ERK, JNK und p38 MAPK wurden mittels Western Blot gemessen, einer Technik zum Nachweis von Proteinen in einer Zellprobe. Um die kausale Rolle der drei Signalwege zu überprüfen, wurden vor der Exposition gegenüber Interleukin-1b pharmakologische Inhibitoren von ERK, JNK und p38 MAPK in Konzentrationen zwischen 0,1 und 10 µM eingesetzt.Das Abstract berichtet zudem über die Bewertung der nukleären Translokation von NF-kB und C/EBP mittels Western Blot und TransAM®, einem Test zur Messung der Aktivität von Transkriptionsfaktoren. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Teilnehmer, der Rekrutierungszeitraum, das Alter, das Geschlecht, die klinischen Merkmale der Patienten, die Anzahl der biologischen Replikate für jedes Experiment sowie der detaillierte statistische Plan sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Einfach ausgedrückt aktivierten die Zellen beider Gewebearten die wichtigsten MAPK nach einem Entzündungsreiz mit einer ähnlichen zeitlichen Dynamik. Es wurden keine Unterschiede im Verlauf der Phosphorylierung von ERK, JNK und p38 zwischen Fibroblasten der Nasenschleimhaut und Fibroblasten aus Nasenpolypen bei Aspirin-induziertem Asthma beobachtet.Das relevanteste funktionelle Ergebnis zeigte sich bei der Hemmung von p38 MAPK. In Kulturen der Nasenschleimhaut reduzierte der p38-Inhibitor in einer Konzentration von 10 µM die durch Interleukin-1b induzierte COX-2-Expression um 85 %. In den Fibroblasten der Nasenpolypen betrug die Hemmung von COX-2 bei 1 und 10 µM 65 %, wobei diese Reduktion im Vergleich zu den unbehandelten Zellen statistisch nicht signifikant war.Im Gegensatz dazu veränderten die ERK- und JNK-Inhibitoren die COX-2-Expression weder in den Nasenschleimhautkulturen noch in den aus Polypen gewonnenen Kulturen signifikant. Auch die Wirkung von Interleukin-1b auf die nukleäre Translokation der NF-kB- und C/EBP-Untereinheiten war in beiden Zellgruppen ähnlich. Die beobachteten Daten stützen daher vor allem die Rolle von p38 MAPK als Regulator der durch Interleukin-1b induzierten COX-2 im untersuchten Modell der Nasenschleimhaut.

5. INTERPRETATION

COX-2 ist ein Protein, das es der Zelle ermöglicht, Arachidonsäure in Prostaglandine umzuwandeln, einschließlich PGE2. Wenn COX-2 ansteigt, gewinnt die Zelle daher eine größere Fähigkeit,

Lipidmediatoren der Entzündung zu produzieren. Die Studie legt nahe, dass p38 MAPK in den untersuchten nasalen Fibroblasten eine wichtige Komponente des Signals ist, über das Interleukin-1b COX-2 erhöht.Das Ergebnis bedeutet jedoch nicht, dass alle MAPK die gleiche Rolle spielen. Insbesondere ist es nicht korrekt, das Ergebnis auf eine nachgewiesene Wirkung von ERK auszudehnen, da die pharmakologische Blockade von ERK COX-2 in diesen Kulturen nicht signifikant reduzierte. Das Fehlen signifikanter Unterschiede kann auf eine tatsächliche Nichtbeteiligung, die geringe Fallzahl oder auf Einschränkungen der verwendeten Inhibitoren zurückzuführen sein, kann jedoch nicht als Beweis für eine Funktion von ERK gewertet werden.Im Vergleich zum Buchabschnitt dokumentiert die Publikation das Segment zelluläre Entzündung MAPK, insbesondere p38 Induktion von COX-2. Sie testet kein Insulin, misst nicht die Freisetzung von Arachidonsäure, quantifiziert nicht PGE2 und bewertet keine klinischen Konsequenzen. Ihre Relevanz ist daher mechanistischer Natur und auf das nasale Zellmodell beschränkt.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine unabhängige Bestätigung des allgemeinen Zusammenhangs zwischen MAPK und der Induktion von COX-2 stammt aus einer Studie an immortalisierten menschlichen Chondrozyten, also Knorpelzellen. Nach der Stimulation mit Interleukin-1b folgte auf die Aktivierung von ERK1/2, p38 und JNK ein Anstieg von COX-2 und PGE2. Die Hemmung dieser drei Signalwege reduzierte dosisabhängig sowohl COX-2 als auch die PGE2-Produktion. Diese Studie bestätigt, dass ERK zur Regulation von COX-2 in menschlichen Zellen beitragen kann, beweist jedoch nicht, dass dies der vorherrschende Mechanismus in nasalen Fibroblasten oder während einer Insulinstimulation ist [1].Ein zweiter Forschungsstrang betrifft die im Buchkapitel erwähnte Verbindung zum Insulin. Bei jungen Ratten erhöhte die intrazerebroventrikuläre Verabreichung von Insulin die Mikroglia-Aktivierung sowie die hippokampalen Spiegel von COX-2 und Interleukin-1b. Dieser Effekt wurde bei alten Ratten nicht beobachtet. Diese Arbeit liefert eine biologisch schlüssige Unterstützung für die Annahme, dass Insulin unter spezifischen experimentellen Bedingungen mit einem Anstieg von COX-2 einhergehen kann; sie identifiziert jedoch nicht ERK als Mediator, betrifft keine Fibroblasten und belegt keine universelle Wirkung von Insulin auf menschliches Gewebe [2].Die Relevanz von p38 wurde zudem in Primärkulturen glatter Muskelzellen des menschlichen Myometriums bestätigt. Interleukin-1b induzierte COX-2 und steigerte die PGE2-Freisetzung um das Dreifache; der p38-Inhibitor SB203580 blockierte die Proteinexpression von COX-2. Dieses Ergebnis deckt sich mit der analysierten Studie, da es an einem anderen menschlichen Zelltyp zeigt, dass p38 notwendig sein kann, um einen Entzündungsreiz mit dem Anstieg von COX-2 und Prostaglandinen zu verknüpfen [3].Zusammengenommen stützen diese Untersuchungen ein Signalnetzwerk, in dem MAPK COX-2 und in einigen Modellen auch PGE2 erhöhen können. Die Konvergenz auf zellulärer Ebene ist solide, doch die relative Bedeutung von ERK, p38 und JNK variiert je nach Gewebeart. Für die im Buch beschriebene spezifische Kette fehlen klinische Studien, die beim Menschen einen durchgehenden Kausalzusammenhang zwischen chronischem Insulin, ERK, COX-2 und PGE2 belegen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es gibt direkt relevante Belege, die bei der Zuschreibung einer konstanten Rolle an eine einzelne MAPK zur Vorsicht mahnen. In mit Interleukin-1b stimulierten synovialen Fibroblasten von Hunden führte die Hemmung oder das Silencing von ERK1/2 zu einer verringerten Expression von COX-2 und einer verminderten Freisetzung von PGE2, während Inhibitoren von p38 und JNK die COX-2-mRNA nicht signifikant veränderten. Dieses Ergebnis steht im Hinblick auf die relative Rolle von ERK und p38 im Gegensatz zu dem in der analysierten Studie vorherrschenden Ergebnis [4].Diese Divergenz hebt die wissenschaftliche Übereinstimmung zwischen der analysierten Publikation und dem Textabschnitt des Buches nicht auf. Sie zeigt vielmehr, dass die Regulation von COX-2 kontextabhängig ist: Spezies, Zelltyp, Aktivierungszustand sowie Dosis und Dauer des Stimulus können beeinflussen, welcher Zweig des MAPK-Netzwerks funktionell am wichtigsten ist. Es wurden keine ausreichend relevanten, direkt widersprüchlichen Belege zur spezifischen Wirkung

von Insulin in menschlichen nasalen Fibroblasten 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 gibt an, in welchem Maße jeder Beleg zur Darstellung im Textabschnitt beiträgt.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Experimentelle Zellstudie	Fibroblasten der Nasenschleimhaut und Nasenpolypen, N=5 pro Gruppe	Die Hemmung von p38 reduzierte die durch Interleukin-1b induzierte COX-2; ERK und JNK zeigten keine signifikante Reduktion.	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[1]	Experimentelle Zellstudie	Immortalisierte humane Chondrozyten T/C28a2	Die Hemmung von ERK, p38 oder JNK reduzierte die durch Interleukin-1b induzierte COX-2 und PGE2.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tierstudie	Hippocampus von jungen und alten Ratten	Insulin erhöhte die aktivierte Mikroglia, COX-2 und Interleukin-1b bei jungen Ratten, nicht jedoch bei alten.	indirekte Bestätigung	niedrig
[3]	Experimentelle Zellstudie	Primäre glatte Muskelzellen des menschlichen Myometriums	Die Hemmung von p38 blockierte die durch Interleukin-1b induzierte COX-2, und das Zytokin erhöhte PGE2.	direkte Bestätigung	moderat
[4]	Experimentelle Zellstudie	Synoviale Fibroblasten von Hunden	ERK1/2, aber nicht p38 oder JNK, unterstützte die durch Interleukin-1b induzierte COX-2 und PGE2.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie legt auf zellulärer Ebene nahe, dass die Induktion von COX-2 durch einen Entzündungsreiz von der MAPK-Signalübertragung abhängen kann. Im spezifischen Modell ist das überzeugendste Ergebnis das der p38 MAPK, nicht das der ERK. Unabhängige Belege bestätigen, dass ERK, p38 und JNK COX-2 je nach Gewebe und Versuchsmodell auf unterschiedliche Weise regulieren können.Die Annahme, dass Insulin Bedingungen begünstigen könnte, die COX-2 erhöhen, ist biologisch plausibel und wird durch begrenzte Daten aus Tierversuchen gestützt. Auf Basis dieser Forschungsergebnisse ist jedoch keine universelle Kausalkette Insulin ERK COX-2 PGE2 beim Menschen nachgewiesen. Der Zusammenhang ist daher vor allem auf mechanistischer Ebene plausibel und erfordert gezielte Validierungen in relevanten menschlichen Zellen und Geweben.

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] **Insulin activates microglia and increases COX-2/IL-1b expression in young but not in aged hippocampus**
Haas et al., 2020
Brain Research
DOI: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422127/

[3] **Induction of cyclooxygenase 2 expression in human myometrial smooth muscle cells by interleukin 1b: involvement of p38 mitogen activated protein kinase**
Bartlett et al., 1999
The Journal of Physiology
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.00399.x

[4] **Non-Transcriptional and Translational Function of Canonical NF-kB Signaling in Activating ERK1/2 in IL-1b-Induced COX-2 Expression in Synovial Fibroblasts**
Nakano et al., 2020
Frontiers in Immunology
DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579266