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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

El silenciamiento mediante RNAi de HIF-1α mejora el desarrollo del lupus en ratones MRL/lpr - Revisión de las pruebas

D.ssa M. Mondini[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio original evaluó si reducir HIF-1α, una proteína que ayuda a las células a adaptarse a condiciones de baja disponibilidad de oxígeno y modifica el metabolismo inmunitario, podría atenuar el lupus en ratones MRL/lpr. El tratamiento con un pequeño ARN diseñado para disminuir HIF-1α redujo la cantidad hemática de IL-17 y se asoció a menores autoanticuerpos antinucleosoma, menor proteína urinaria, menores depósitos renales de inmunoglobulina G y complemento C3, y a una mejora histológica renal. El material disponible es solo el resumen; por lo tanto, no reporta tamaños muestrales, dosis, valores numéricos completos ni una medida directa de las células Th17.En “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a la narrativa según la cual HIF-1α sostiene una respuesta inmunitaria Th17 proinflamatoria y el daño renal en el lupus. Evidencias independientes confirman el vínculo biológico entre HIF-1α, diferenciación Th17 e IL-17, muestran una asociación en las células T de personas con lupus y reproducen una mejora de la enfermedad similar al lupus en modelos murinos a través de una reducción metabólica de HIF-1α. Sin embargo, siguen faltando ensayos clínicos que demuestren que inhibir HIF-1α sea eficaz o seguro en el lupus humano.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24530212

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si la reducción experimental de HIF-1a podría modificar el curso del lupus en un modelo murino predispuesto a la enfermedad. La hipótesis surge del hecho de que HIF-1a no solo responde a la escasez de oxígeno: en las células inmunitarias puede favorecer el uso rápido de glucosa y sostener programas inflamatorios, incluida la formación de células Th17. Las Th17 son linfocitos T que producen, entre otras moléculas, interleucina-17 o IL-17, una citocina que puede contribuir a la respuesta inflamatoria.La pertinencia con "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi se refiere, por tanto, a un segmento preciso de la narración: HIF-1a actividad inmunitaria relacionada con IL-17 daño renal asociado al lupus. El estudio analizado verifica este segmento en ratones MRL/lpr, pero no puede establecer que la misma intervención cure el lupus en las personas. Además, en el único resumen (abstract) disponible no se reportan medidas cuantitativas directas de la frecuencia de las células Th17; en cambio, sí se documenta una reducción de la IL-17 en el suero.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

La investigación es un experimento in vivo, es decir, realizado en animales vivos, en el modelo murino MRL/lpr, comúnmente utilizado para estudiar manifestaciones similares al lupus. Los autores administraron HIF1a-shRNA, un pequeño ARN de horquilla diseñado para reducir la expresión del gen HIF1A a través del mecanismo de interferencia de ARN. En términos sencillos, la intervención tiene como objetivo que las células produzcan menos HIF-1a.Los resultados evaluados incluyeron HIF-1a, IL-17 en suero, anticuerpos antinucleosoma, concentración de proteínas urinarias, alteraciones histológicas del riñón y depósitos renales de IgG y C3. La IgG es un anticuerpo; el C3 es una proteína del complemento, un sistema inmunitario que puede amplificar la inflamación. El grupo de control se menciona en el resumen, pero su composición no se detalla en el material disponible. Asimismo, el número de animales, sexo, edad, esquema posológico, vía de administración, periodo experimental, criterios de inclusión, métodos estadísticos y valores umbral de significación no se indican en el material disponible.

4. RESULTADOS

En los ratones tratados con HIF1a-shRNA, la concentración sérica de IL-17 fue menor en comparación con los controles. En lenguaje común, la disminución de HIF-1a estuvo acompañada de una menor presencia circulante de una molécula que favorece la inflamación. El resumen no indica los valores absolutos, las variaciones porcentuales, los intervalos de confianza ni los valores P de esta comparación.El grupo tratado también mostró una reducción de los anticuerpos antinucleosoma, menores concentraciones de proteínas en la orina, un menor daño observado en los tejidos renales y una marcada reducción de los depósitos de IgG y C3 en el riñón. La proteinuria, es decir, la presencia aumentada de proteínas en la orina, es un indicador compatible con un daño en la barrera de filtración renal. Los depósitos de inmunocomplejos y complemento pueden contribuir a la inflamación del riñón en el lupus. También para estos resultados, el resumen por sí solo no proporciona valores numéricos, tamaños del efecto ni análisis estadísticos detallados.El pasaje más directamente relevante para el párrafo del libro es, por tanto, la secuencia observada en el modelo animal: reducción de HIF-1a, disminución de la IL-17 sérica y atenuación de varios indicadores de daño renal. Por el contrario, el material disponible no permite verificar cuantitativamente la afirmación relativa a una reducción significativa de las células Th17 en los ratones tratados.

5. INTERPRETACIÓN

El resultado sugiere que HIF-1α participa en el mantenimiento de un entorno inmunitario y metabólico favorable a la inflamación en el lupus murino. Cuando se redujo HIF-1α, también disminuyó la IL-17 en sangre y se redujeron los indicadores compatibles con autoinmunidad y lesión renal. Esto es coherente con la idea de que una célula T, cuando recibe determinadas señales metabólicas, puede orientarse hacia un programa Th17 más inflamatorio.Desde el punto de vista biológico, la conexión propuesta es HIF-1α activación de programas Th17 y de producción de IL-17 mayor inflamación y daño orgánico. El estudio analizado documenta directamente la primera y la última parte

en ratones tratados, mediante la reducción de HIF-1α, IL-17 y marcadores renales. Sin embargo, no demuestra que la disminución de la IL-17 sea la única causa de la mejora renal: el silenciamiento de HIF-1α puede modificar simultáneamente múltiples tipos celulares y diversas vías biológicas.La investigación no equivale a una prueba terapéutica en humanos. Un modelo MRL/lpr reproduce aspectos importantes del lupus, pero no toda la complejidad clínica de la enfermedad humana. Además, el uso de ARN interferente experimental no permite deducir dosis, eficacia a largo plazo o seguridad de una eventual inhibición de HIF-1α en los pacientes.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación de la vía biológica HIF-1α Th17 IL-17 proviene de un experimento independiente en células T murinas y de un modelo de autoinmunidad del sistema nervioso. Dang y sus colegas demostraron que HIF-1α favorece el desarrollo de las células Th17 al activar RORγt, un regulador genético necesario para su diferenciación, y al mantener la expresión de IL-17. En ratones carentes de HIF-1α en las células T se observaron menos células productoras de IL-17, más células T reguladoras y una menor gravedad de la enfermedad autoinmune experimental [1]. Esta evidencia es sólida respecto al mecanismo celular, pero no se refiere al lupus ni demuestra un efecto terapéutico en humanos.Un segundo estudio trasladó la conexión al contexto del lupus humano. Liao y sus colegas detectaron una mayor expresión de HIF-1α en las células T CD4 positivas de personas con lupus eritematoso sistémico en comparación con los controles estudiados. La expresión de HIF-1α estaba asociada positivamente con los genes de la glucólisis y de la vía IL-17; además, aumentar experimentalmente HIF-1α en las células T murinas favorecía la diferenciación Th17 [2]. El dato en personas es observacional: indica una relación coherente, pero no prueba que el aumento de HIF-1α sea la causa inicial del lupus o de sus daños orgánicos.Una tercera investigación vinculó la misma red metabólica con manifestaciones similares al lupus. Kono y sus colegas trataron ratones MRL/lpr con BPTES, un inhibidor de la enzima glutaminasa 1, reduciendo una vía mediante la cual las células utilizan la glutamina. El tratamiento mejoró los indicadores de la enfermedad de forma dependiente de las Th17; en los ratones disminuyeron la infiltración renal de células inmunitarias y las células T productoras de IL-17. En cultivos de células T de seis personas con lupus, el BPTES redujo la diferenciación Th17; los autores observaron además una reducción de la glucólisis y de la proteína HIF-1α [3]. Este estudio no bloquea directamente HIF-1α, por lo que confirma de forma indirecta la conexión metabólica; sin embargo, reproduce en un modelo de lupus la dirección esperada: menor HIF-1α y menor programa Th17 se acompañan de una menor actividad de la enfermedad.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes respecto a la dirección observada en el modelo murino, es decir, que una reducción experimental de HIF-1α pueda atenuar los marcadores inflamatorios y renales en el lupus experimental. Sin embargo, existe un elemento importante de cautela: HIF-1α no parece comportarse como un indicador uniforme de la actividad inflamatoria en todos los contextos clínicos.En un estudio observacional realizado en 42 personas con nefritis lúpica y 30 controles sanos, el HIF-1α urinario era más alto en las personas con nefritis lúpica y estaba asociado a una mayor cronicidad histológica y a una menor filtración renal estimada. Sin embargo, no estaba correlacionado con el índice de actividad histológica, la proteinuria, los anticuerpos anti-ADN de doble cadena, el complemento o la puntuación global de actividad del lupus [4]. Este resultado no niega el posible papel biológico de HIF-1α, pero muestra que en humanos su valor puede reflejar sobre todo hipoxia y daño renal crónico, en lugar de medir directamente la inflamación activa o predecir por sí solo la respuesta a un tratamiento.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes utilizadas para verificar el hilo narrativo del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal, intervención in vivo	Ratones MRL/lpr	El silenciamiento de HIF-1α redujo la IL-17 sérica y los indicadores de autoinmunidad y daño renal.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y animal, intervención genética	Células T murinas y modelo murino de autoinmunidad dependiente de Th17	La deficiencia de HIF-1α en las células T redujo Th17 e IL-17 y aumentó las Treg.	confirmación indirecta	moderada
[2]	Observacional humano y celular	Células T de personas con lupus y células T murinas	HIF-1α estaba aumentado en las células T del lupus y asociado a genes glucolíticos e IL-17; su sobreexpresión favorecía Th17.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[3]	Animal, celular y cultivos ex vivo	Ratones MRL/lpr y células T de seis personas con lupus	La inhibición de la glutaminasa redujo HIF-1α, la glucólisis y la diferenciación Th17, mejorando la enfermedad similar al lupus.	confirmación indirecta	moderada
[4]	Observacional transversal	42 personas con nefritis lúpica y 30 controles sanos	HIF-1α urinario estaba aumentado y asociado a cronicidad, pero no a actividad histológica o proteinuria.	evidencia discordante	baja

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado muestra que reducir experimentalmente HIF-1α en ratones MRL/lpr se acompaña de una disminución de la IL-17 y de una mejora en diversos indicadores renales y autoinmunes. La narrativa que vincula a HIF-1α con el programa Th17 y la inflamación está moderadamente respaldada por evidencias mecanísticas, otros modelos animales y observaciones en las células T de personas con lupus. Por el contrario, la hipótesis terapéutica en humanos sigue siendo preliminar: los resultados disponibles no permiten considerar la inhibición de HIF-1α como un tratamiento demostrado para el lupus.

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. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Increased HIF-1a expression in T cells and associated with enhanced Th17 pathway in systemic lupus erythematosus**
Liao et al., 2022
Journal of the Formosan Medical Association
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.05.003

[2] **Glutaminase 1 Inhibition Reduces Glycolysis and Ameliorates Lupus like Disease in MRL / lpr Mice and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis**
Kono et al., 2019
Arthritis & Rheumatology
DOI: https://doi.org/10.1002/art.41019

[3] **Urinary Hypoxia-Inducible Factor-1alpha Levels Are Associated with Histologic Chronicity Changes and Renal Function in Patients with Lupus Nephritis**
Ma et al., 2012
Yonsei Medical Journal
DOI: https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.3.587

[4] **Control of TH17/Treg Balance by Hypoxia-Inducible Factor 1**
Dang et al., 2011
Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.033