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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

# La vía glucolítica dependiente de HIF-1α orquesta un punto de control metabólico para la diferenciación de las células TH17 y Treg - Revisión de las pruebas

**D.ssa M. Mondini**[1]

1 Bióloga, Italy

## 1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si el metabolismo de la célula T contribuye a decidir qué función inmunitaria asumirá. Utilizando condiciones experimentales que favorecían la diferenciación de células Th17 o de linfocitos T reguladores (Treg), los autores observaron que las condiciones favorables a las Th17 aumentaban la glucólisis y la expresión de HIF-1α. El bloqueo de la glucólisis reducía la formación de Th17 y aumentaba la de Treg; la carencia de HIF-1α reducía las Th17, aumentaba las Treg y protegía a los ratones de la neuroinflamación autoinmune experimental.En el apartado 6.2 y en el apartado 11.6 de “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 mTOR favorece a HIF-1α, la glucólisis y un programa inmunitario efector. Evidencias independientes confirman, sobre todo en modelos celulares y murinos, el vínculo entre HIF-1α, el programa Th17 y la neuroinflamación experimental. Sin embargo, los datos en células humanas indican que algunos efectos dependen del contexto, por lo que la extensión directa a la esclerosis múltiple humana debe hacerse con prudencia.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24496096

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 el cambio de las células T activadas hacia un metabolismo más glucolítico, es decir, un uso rápido de la glucosa para producir energía y materiales celulares, participa en la elección entre dos destinos inmunitarios diferentes: las células Th17, generalmente asociadas a respuestas inflamatorias, y las Treg, que ayudan a limitar la activación inmunitaria excesiva.La hipótesis era que HIF-1α (factor inducible por hipoxia, una proteína que regula la actividad de muchos genes metabólicos) actuaba aguas abajo de mTOR, un complejo proteico que integra señales de nutrientes, crecimiento y activación celular. La publicación es pertinente a los párrafos proporcionados de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi porque documenta el segmento mTOR HIF-1α glucólisis mayor diferenciación Th17 y menor diferenciación Treg.El estudio puede demostrar una relación funcional en sistemas experimentales de células T y en ratones. Sin embargo, no puede demostrar que esta secuencia sea la única causa de la esclerosis múltiple en humanos, ni establecer que la inhibición de HIF-1α constituya un tratamiento eficaz o seguro para las personas con esta enfermedad.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

En el material disponible solo se incluye el resumen. El estudio comparó condiciones experimentales capaces de favorecer la diferenciación de las células T hacia el programa Th17 o hacia el programa Treg. Los autores evaluaron la actividad glucolítica, la inducción de enzimas de la glucólisis y la expresión de HIF-1α. Asimismo, bloquearon la glucólisis y evaluaron las consecuencias sobre el destino celular.Para estudiar el papel de HIF-1α, se examinaron células carentes de este factor y ratones en los que su ausencia estaba asociada a la protección frente a la neuroinflamación autoinmune experimental. El resumen también indica que la inducción de HIF-1α requería la señalización de mTOR. El tamaño de las muestras, los criterios de selección de los animales, las concentraciones de los reactivos, las técnicas analíticas detalladas, los criterios de valoración principales, el periodo experimental y los métodos estadísticos no se mencionan en el material disponible.

## 4. RESULTADOS

El resultado principal es que las condiciones que inducían células Th17, pero no aquellas que inducían Treg, aumentaban marcadamente la actividad de la glucólisis y la expresión de enzimas glucolíticas. En términos sencillos, las células dirigidas hacia una función inflamatoria adoptaban más intensamente una modalidad metabólica rápida, útil para sustentar el crecimiento y la actividad efectora. Los valores absolutos, las variaciones porcentuales y los valores P no se mencionan en el material disponible.El bloqueo de la glucólisis redujo el desarrollo de las células Th17 y aumentó la generación de las Treg. Se observó que HIF-1α se expresaba selectivamente en las Th17 y su inducción requería la señalización de mTOR. Además, la ausencia de HIF-1α redujo la diferenciación Th17, aumentó la diferenciación Treg y protegió a los ratones de la neuroinflamación autoinmune experimental.El dato más pertinente para el libro es, por tanto, direccional y coherente: cuando el programa mTOR-HIF-1α-glucólisis falla, disminuye el programa Th17 y aumenta el Treg. El resumen no aporta medidas directas de GLUT1, el transportador de glucosa citado en el apartado 6.2, ni datos cuantitativos sobre la expresión de enzimas glucolíticas individuales. Sin embargo, sí informa del aumento global de la actividad glucolítica y de la inducción de enzimas de la glucólisis en las condiciones Th17.

## 5. INTERPRETACIÓN

Para una célula T, elegir la glucólisis no significa solo obtener energía rápidamente. También significa disponer de materiales útiles para crecer, multiplicarse y producir moléculas implicadas en la respuesta inmunitaria. El estudio sugiere que HIF-1α contribuye a conectar este cambio metabólico con la elección de convertirse en una célula Th17 en lugar de una Treg.El segmento documentado directamente por la publicación objeto de la Revisión de las pruebas es mTOR HIF-1α aumento de la glucólisis mayor diferenciación Th17 y menor diferenciación Treg. Esto respalda la parte de la narrativa de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi relativa al papel de HIF-1α como vínculo entre las señales metabólicas y la función inmunitaria efectora.La interpretación de que

esta vía constituye un mecanismo determinante de la autoinmunidad del sistema nervioso central es plausible en el modelo murino, ya que la pérdida de HIF-1α protegió contra la neuroinflamación experimental. Sin embargo, sigue siendo una interpretación que no puede trasladarse automáticamente a la esclerosis múltiple humana: la enfermedad en el ser humano es más heterogénea e involucra muchas células, señales y fases patológicas.

## 6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación independiente del vínculo entre HIF-1α y el desequilibrio Th17/Treg proviene de Dang y sus colegas. En células T murinas sometidas a condiciones de diferenciación, HIF-1α aumentó el programa Th17 al activar la transcripción de RORγt, el principal regulador de la especialización Th17. El mismo estudio observó que HIF-1α puede favorecer la degradación de FOXP3, proteína esencial para la identidad de las Treg. El resultado confirma el paso HIF-1α mayor programa Th17 y menor programa Treg, con evidencia mecanística celular y animal. La limitación es que no prueba por sí solo el papel de la glucólisis ni describe la esclerosis múltiple en humanos [1].Ikejiri y sus colegas examinaron el papel de la disponibilidad de oxígeno en la diferenciación de las células T murinas. En un modelo que preveía una fase de activación al 5% de oxígeno seguida de reoxigenación, la activación de mTORC1 y la diferenciación Th17 aumentaban. En ausencia de HIF-1α, este incremento de mTORC1 y de la diferenciación Th17 no se observaba. El estudio respalda, por tanto, el eje mTORC1 HIF-1α Th17 y muestra que el microambiente puede modificar la intensidad del circuito. La limitación es que se trata de un modelo celular murino con condiciones de oxígeno controladas artificialmente [2].Una confirmación adicional aguas abajo de la cadena proviene de Shin y sus colegas. Los autores utilizaron en ratones una proteína diseñada para obstaculizar la actividad transcripcional de HIF-1α en el núcleo. En los cultivos de células T naive, el tratamiento redujo de forma dependiente de la dosis la diferenciación Th17 y la expresión de IL-17A y RORγt. En ratones con encefalomielitis autoinmune experimental, un modelo de neuroinflamación, el tratamiento atenuó la enfermedad. Este resultado es coherente con el vínculo HIF-1α programa Th17 neuroinflamación experimental. Sin embargo, no demuestra eficacia clínica en humanos y la molécula experimental no corresponde a una terapia consolidada [3].En conjunto, los estudios independientes reconstruyen una cadena convergente: mTORC1 puede favorecer a HIF-1α en condiciones ambientales específicas; HIF-1α puede reforzar el programa molecular Th17 y reducir el programa Treg; su modulación puede atenuar la neuroinflamación en modelos murinos. La confirmación es robusta a nivel mecanístico, pero no equivale a una demostración clínica en la esclerosis múltiple.

## 7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La dirección del efecto de HIF-1α no es idéntica en todos los modelos experimentales. Bollinger y sus colegas estudiaron células T primarias humanas y detectaron que la activación o la inhibición farmacológica de HIF-1α no modificaba el compromiso Th17 evaluado mediante RORγt, a diferencia de lo que se observa a menudo en los modelos murinos. En las mismas condiciones, la activación de HIF-1α aumentaba la secreción de IL-17A y su inhibición la reducía de forma dependiente de la dosis. Además, la hipoxia reducía la capacidad supresora de las Treg naturales humanas [4].Estos datos no niegan el papel de HIF-1α en el programa Th17, pero indican que los efectos pueden diferir entre especies, subtipos de células T, condiciones de oxígeno y modalidades de manipulación del factor. La distinción es importante: un aumento de IL-17A no coincide necesariamente con un aumento de la diferenciación Th17, y los resultados obtenidos en ratones no pueden considerarse automáticamente extrapolables a las células humanas. No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes sobre el resultado específico del estudio original relativo a la protección contra la encefalomielitis autoinmune experimental; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la Revisión de las pruebas de las investigaciones independientes utilizadas para confirmar o delimitar la narrativa del libro.

### Quadro comparativo

| Referencia | Tipo de estudio | Población o modelo | Resultado principal | Dirección de la evidencia | Fuerza de la evidencia |
|---|---|---|---|---|---|
| Estudio original | Celular y animal | Células T y ratones | mTOR favorecía HIF-1α y la glucólisis; la pérdida de HIF-1α reducía las células Th17, aumentaba las Treg y protegía contra la neuroinflamación experimental | confirmación directa | moderada |
| [1] | Celular y animal | Células T murinas y modelos murinos | HIF-1α aumentaba RORγt y el programa Th17, favoreciendo también la degradación de FOXP3 | confirmación directa | moderada |
| [2] | Celular y animal | Células T CD4+ murinas en condiciones controladas de oxígeno | La activación de mTORC1 y la mayor diferenciación Th17 dependían de HIF-1α | confirmación directa | moderada |
| [3] | Celular y animal | Células T murinas y ratones con encefalomielitis autoinmune experimental | La inhibición funcional de HIF-1α reducía las células Th17 y atenuaba la neuroinflamación experimental | confirmación indirecta | moderada |
| [4] | Celular | Células T primarias humanas | La modulación de HIF-1α alteraba la IL-17A pero no el compromiso Th17 evaluado con RORγt; la hipoxia reducía la supresión mediada por Treg | evidencia discordante | preliminar |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma clara, en los sistemas experimentales disponibles, que HIF-1α vincula la regulación metabólica de las células T con su diferenciación hacia un perfil Th17 en lugar de Treg. La relación con mTOR y la glucólisis está confirmada por evidencias independientes, principalmente celulares y murinas. El vínculo con la neuroinflamación está respaldado en modelos de encefalomielitis autoinmune experimental. Sin embargo, la extrapolación a la esclerosis múltiple humana requiere validación clínica y estudios que distingan subtipos celulares, microambientes tisulares y estadios de la enfermedad.

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. 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] **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

[2] **Dynamic regulation of Th17 differentiation by oxygen concentrations**
Ikejiri et al., 2012
*International Immunology*
DOI: https://doi.org/10.1093/intimm/dxr111

[3] **Intranuclear Delivery of HIF-1a-TMD Alleviates EAE via Functional Conversion of TH17 Cells**
Shin et al., 2021
*Frontiers in Immunology*
DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.741938

[4] **HIF-1a- and hypoxia-dependent immune responses in human CD4+CD25high T cells and T helper 17 cells**
Bollinger et al., 2014
*Journal of Leukocyte Biology*
DOI: https://doi.org/10.1189/jlb.3A0813-426RR