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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

mTOR promueve una respuesta inflamatoria a través de la vía de señalización HIF-ıα en la colitis ulcerosa: revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio original evaluó si mTOR, un regulador celular sensible a los nutrientes y a las señales de crecimiento, influye en la inflamación a través de HIF-1α en un modelo de cocultivo formado por células epiteliales intestinales HT-29 y linfocitos T CD4+ humanos expuestos a TNF-α. El aumento experimental de mTOR se asoció con más HIF-1α, mayor glucólisis, más células Th17, menos células Treg y un perfil de mediadores más proinflamatorio. El silenciamiento de mTOR produjo variaciones en la dirección opuesta.La investigación contribuye a la narrativa de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, según la cual el eje mTOR-HIF-1α puede reprogramar el metabolismo de las células inmunitarias y desplazar el equilibrio entre Th17 y Treg hacia una respuesta más inflamatoria. Estudios independientes en células T y modelos murinos respaldan los segmentos mTOR-HIF-1α-glucólisis y HIF-1α-Th17/Treg. Sin embargo, el modelo original no demuestra una relación causal en humanos con colitis ulcerosa y HIF-1α puede tener funciones protectoras en el epitelio intestinal.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24525109

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 mTOR puede regular, a través de HIF-1α, el metabolismo y el destino de los linfocitos T en un contexto experimental que reproduce algunas señales inflamatorias intestinales. mTOR es un complejo proteico que integra la disponibilidad de nutrientes y las señales de crecimiento; HIF-1α es un factor de transcripción, es decir, una proteína que modifica la actividad de numerosos genes. Los autores plantearon la hipótesis de que el aumento de mTOR favorece a HIF-1α, la glucólisis y la diferenciación hacia células Th17, reduciendo paralelamente las células T reguladoras o Treg.Este es el punto por el cual la publicación es pertinente para los apartados 6.2 y 10.6 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi: documenta experimentalmente el segmento mTOR HIF-1α glucólisis desequilibrio Th17/Treg señales inflamatorias. Sin embargo, no demuestra que toda la secuencia ocurra de la misma manera en la mucosa de los pacientes con colitis ulcerosa, ni que inhibir mTOR sea un tratamiento eficaz o seguro para dichos pacientes.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores realizaron un cocultivo, es decir, un sistema en el que se cultivan juntos diferentes tipos celulares, utilizando células epiteliales de adenocarcinoma de colon HT-29 y linfocitos T CD4+ humanos. Los cultivos fueron expuestos al TNF-a, una citocina, es decir, una señal producida por el sistema inmunitario que favorece la inflamación.mTOR fue manipulado en dos direcciones: silenciamiento, para reducir su expresión, y sobreexpresión, para aumentarla. Se evaluaron HIF-1a, la glucólisis, la proporción de células Th17 y Treg, y los niveles de factores proinflamatorios y antiinflamatorios. La cantidad de cultivos, el número de experimentos independientes, los métodos técnicos de silenciamiento y sobreexpresión, los marcadores analizados, las concentraciones de TNF-a, los procedimientos estadísticos y los valores de significación no se detallan en el material disponible. No existe un seguimiento clínico, ya que no se trata de un estudio en pacientes.

4. RESULTADOS

Bajo estimulación con TNF-a, el cocultivo mostró un aumento de HIF-1a en los linfocitos T CD4+. Este incremento estuvo acompañado de una mayor glucólisis, el proceso mediante el cual la célula obtiene energía rápidamente a partir de la glucosa, una mayor proporción de células Th17 y una menor proporción de Treg. Asimismo, aumentaron los factores proinflamatorios y disminuyeron los antiinflamatorios.Cuando se silenció mTOR, HIF-1a y la glucólisis disminuyeron. En la misma dirección, se redujeron la diferenciación Th17 y los componentes proinflamatorios, mientras que aumentaron los componentes antiinflamatorios. La sobreexpresión de mTOR produjo resultados opuestos: aumento de HIF-1a, glucólisis, proporción de Th17 y factores proinflamatorios, con una reducción de las Treg y de los factores antiinflamatorios.El dato más pertinente para el libro es, por tanto, la variación coordinada observada en el modelo celular: a más mTOR le correspondió más HIF-1a y glucólisis, una mayor presencia relativa de Th17 y un perfil inflamatorio más intenso; a menos mTOR le correspondió el perfil opuesto. El resumen no aporta valores absolutos, porcentajes, intervalos de confianza ni valores P. Por lo tanto, no es posible estimar la magnitud cuantitativa de los efectos ni su precisión estadística a partir del material disponible.

5. INTERPRETACIÓN

En términos sencillos, los resultados indican que, en este modelo, mTOR puede contribuir a situar a las células T en un modo de respuesta rápida y de alta demanda de glucosa. Este modo se asocia a un aumento de las células Th17, generalmente implicadas en la defensa pero también en muchas respuestas inflamatorias, y a una reducción de las Treg, células que ayudan a limitar la activación inmunitaria excesiva.El segmento documentado directamente es mTOR HIF-1α glucólisis cambio del equilibrio Th17/Treg y de los mediadores inflamatorios. El resultado es biológicamente coherente con el papel conocido de HIF-1α en la promoción de programas metabólicos glucolíticos y con la especialización de las células T. Sin embargo, el sistema utiliza células tumorales HT-29 y células inmunitarias cultivadas en laboratorio, no biopsias intestinales ni personas con

colitis ulcerosa. Por lo tanto, demuestra una relación experimental in vitro, pero no establece cuál es el peso de este circuito en la enfermedad humana ni la eficacia terapéutica de un inhibidor de mTOR.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación independiente del vínculo entre mTOR, HIF-1α, la glucólisis y la elección del destino de los linfocitos T proviene de un estudio en células T murinas y ratones. En condiciones que favorecían a las Th17, la glucólisis aumentaba más que en las condiciones que favorecían a las Treg. El bloqueo de la glucólisis reducía el desarrollo de las Th17 y aumentaba la generación de Treg. HIF-1α resultaba particularmente expresado en las Th17 y su inducción requería la señal de mTOR; su ausencia reducía las Th17, aumentaba las Treg y protegía a los ratones de una enfermedad autoinmune experimental [1]. Esta evidencia confirma directamente, en un modelo murino, el núcleo mecanístico de la secuencia descrita en el libro. La limitación es que no se refiere a la colitis ulcerosa humana.Un segundo estudio independiente ha aclarado aún más el paso HIF-1α Th17/Treg. En células T y ratones con deleción de HIF-1α en los linfocitos CD4+, la ausencia del factor redujo la producción de interleucina-17 y aumentó las Treg que expresan FOXP3, una proteína esencial para su función reguladora. Los animales también eran más resistentes a un modelo de neuroinflamación autoinmune [2]. El trabajo respalda, por tanto, la dirección observada en el estudio original: una menor actividad de HIF-1α puede desplazar el equilibrio lejos de las Th17 y hacia las Treg. Sigue siendo un modelo autoinmune neurológico, no intestinal.La parte de la narración relativa a la colitis experimental encuentra una confirmación complementaria en un estudio sobre ratones con colitis inducida por dextrano sulfato de sodio y sobre macrófagos RAW264.7. La diosgenina mejoró los signos de colitis en los ratones, redujo la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M1 proinflamatorio y aumentó el fenotipo M2. En las células, estos cambios se asociaron a una reducción de mTORC1/HIF-1α y de la glucólisis. La leucina, activador de mTORC1, atenuó la inhibición del programa M1 y bloqueó el beneficio observado en los ratones [3]. Esta investigación no valida directamente la relación Th17/Treg, pero confirma en el mismo contexto patológico general que la reducción del eje mTORC1-HIF-1α y de la glucólisis puede acompañarse de una menor inflamación intestinal. La limitación principal es el uso de un modelo murino y de un compuesto con posibles dianas múltiples.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Existe una evidencia importante de dependencia del tipo celular. En un modelo murino de colitis inducida por TNBS, la eliminación de HIF-1α en las células epiteliales intestinales se asoció a síntomas más graves, mientras que la activación persistente de HIF-1 en el epitelio redujo la pérdida de peso, el acortamiento del colon y la permeabilidad de la barrera intestinal [4]. En otras palabras, HIF-1 puede favorecer señales inflamatorias en las células inmunitarias, pero sostener la función de barrera en las células que revisten el intestino.Esta evidencia no desmiente el resultado del estudio original, que evaluó sobre todo los linfocitos T en cocultivo, pero limita la idea de que HIF-1α sea uniformemente dañino en la colitis. La consecuencia práctica para la interpretación es que mTOR y HIF-1α no deben considerarse interruptores con un solo efecto: su función depende de la célula implicada, del modelo de colitis y del equilibrio entre la inflamación inmunitaria y la reparación de la barrera.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el modelo celular objeto de la Revisión de las pruebas de las publicaciones independientes que confirman o circunscriben la cadena biológica.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular experimental	Cocultivo de HT-29 y linfocitos T CD4+ humanos expuestos a TNF-a	La sobreexpresión de mTOR se asocia con un aumento de HIF-1a, glucólisis, Th17 y señales proinflamatorias; el silenciamiento produce el efecto contrario	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y animal	Células T murinas y ratones	mTOR sostiene HIF-1a y la glucólisis; el bloqueo de la glucólisis reduce las Th17 y aumenta las Treg	confirmación directa	moderada
[2]	Celular y animal	Células T CD4+ y ratones con déficit de HIF-1a	El déficit de HIF-1a reduce las Th17 y aumenta las Treg	confirmación directa	moderada
[3]	Animal y celular	Ratones con colitis inducida por DSS y macrófagos RAW264.7	La reducción de mTORC1/HIF-1a y de la glucólisis se asocia con una menor polarización M1 y una colitis menos grave	evidencia biológicamente coherente	moderada
[4]	Animal	Ratones con colitis inducida por TNBS y manipulación de HIF-1a en el epitelio intestinal	El HIF-1 epitelial reduce la pérdida de la barrera y se asocia con una colitis menos grave	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene, en un sistema celular controlado, que el aumento de mTOR puede reforzar un programa metabólico e inmunitario asociado a más HIF-1α, mayor glucólisis, aumento de las Th17, reducción de las Treg y señales inflamatorias más elevadas. La narrativa está confirmada a nivel mecanístico por investigaciones independientes en células T y modelos murinos de inflamación y colitis. Sin embargo, su traslación a la colitis ulcerosa humana requiere validación en muestras de pacientes y estudios clínicos, también porque HIF-1α puede tener efectos protectores en el epitelio intestinal.

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] **HIF1a–dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells**
Shi et al., 2011
Journal of Experimental Medicine
DOI: https://doi.org/10.1084/jem.20110278

[2] **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

[3] **Epithelial hypoxia-inducible factor-1 is protective in murine experimental colitis**
Karhausen et al., 2004
Journal of Clinical Investigation
DOI: https://doi.org/10.1172/JCI200421086

[4] **Dioscin ameliorates murine ulcerative colitis by regulating macrophage polarization**
Wu et al., 2021
Pharmacological Research
DOI: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105796