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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

# Bersagliare HIF-1 per la terapia del cancro - Revisione delle prove

**Dott. A. Conte**[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

## 1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata è una revisione narrativa sui possibili impieghi oncologici dell'inibizione di HIF-1, il fattore inducibile dall'ipossia 1. L'obiettivo era descrivere come la ridotta disponibilità di ossigeno e alcune alterazioni genetiche possano aumentare l'attività di HIF-1 nei tumori, favorendo l'espressione di geni coinvolti nella produzione di energia, nella formazione di vasi sanguigni, nell'invasione e nella sopravvivenza cellulare. Poiché il materiale disponibile contiene soltanto l'abstract, non sono riportati metodi sistematici di selezione degli studi né dati quantitativi originali.Nel paragrafo 4.9 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla spiegazione secondo cui, quando l'ossigeno scarseggia, HIF-1a si accumula e attiva programmi genetici che aiutano la cellula ad adattarsi. Evidenze sperimentali indipendenti confermano il controllo dipendente dall'ossigeno della stabilità di HIF, il collegamento con il metabolismo glicolitico e l'attivazione di VEGF, una proteina che favorisce la formazione di nuovi vasi. Un limite importante riguarda i globuli rossi: nell'organismo, la risposta dell'eritropoietina nel fegato dipende soprattutto da HIF-2a. La narrazione risulta quindi ben sostenuta a livello meccanicistico, ma non deve essere interpretata come una dimostrazione clinica generale o come indicazione terapeutica.

**ONLINE ARTICLE**

**ARTICLE INFORMATION**

**Published:** November 18, 2026
**Updated:** November 18, 2026

**DOI** 10.5281/zenodo.24340728

**MISSION**

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

## 2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda affrontata dalla pubblicazione era se HIF-1, un fattore di trascrizione cioè una proteina che regola quali geni vengono utilizzati dalla cellula, rappresenti un bersaglio utile nella terapia del cancro. L'ipotesi discussa è che l'attivazione di HIF-1 in condizioni di ipossia, cioè di ridotta disponibilità di ossigeno, favorisca programmi genetici utili alla crescita e alla persistenza delle cellule tumorali.La sua pertinenza rispetto al paragrafo 4.9 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda soprattutto un segmento preciso della narrazione: la carenza di ossigeno aumenta l'attività di HIF-1a e questo fattore attiva geni che rendono la cellula più capace di adattarsi alla condizione ipossica. La pubblicazione elenca, tra gli ambiti regolati, angiogenesi, sopravvivenza cellulare e metabolismo del glucosio. Non può però dimostrare, dal solo abstract disponibile, l'intera sequenza descritta nel libro né quantificare l'effetto in persone sane o in specifiche malattie.

## 3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract di una revisione narrativa pubblicata nel 2003. Non si tratta quindi di un singolo esperimento clinico, di uno studio su animali o di un'analisi di una coorte di pazienti descritta nell'abstract.Gli autori riassumono evidenze precliniche sull'inibizione di HIF-1 e sulla sua relazione con crescita tumorale, metabolismo del glucosio, angiogenesi, invasione e sopravvivenza cellulare. La strategia di ricerca bibliografica, i criteri di inclusione ed esclusione degli studi, il numero delle pubblicazioni valutate, le popolazioni o i modelli sperimentali, gli endpoint, le analisi statistiche e il follow-up non sono riportati nel materiale disponibile.

## 4. RISULTATI

Il risultato centrale riportato nell'abstract è che HIF-1 attiva la trascrizione di geni coinvolti in aspetti rilevanti della biologia tumorale. In parole semplici, quando una cellula riceve il segnale di scarsità di ossigeno può modificare le proprie istruzioni genetiche per produrre proteine utili a gestire quella condizione. Gli ambiti indicati sono la formazione di nuovi vasi sanguigni, la sopravvivenza cellulare, il metabolismo del glucosio e l'invasione.L'abstract afferma inoltre che l'ipossia all'interno del tumore e alterazioni genetiche possono aumentare l'espressione di HIF-1a e che questa maggiore espressione è stata associata a una mortalità più elevata in vari tumori. L'associazione prognostica non viene quantificata: hazard ratio, intervalli di confidenza, valori P, tipi tumorali, numero di pazienti e durata del follow-up non sono riportati nel materiale disponibile.Per il passaggio del libro, è particolarmente rilevante che HIF-1 venga presentato come attivatore di geni della risposta adattativa all'ipossia. Tuttavia, l'abstract non elenca i singoli geni né fornisce misure sperimentali dirette su glicolisi, VEGF, eritropoietina o sopravvivenza. Tali dettagli richiedono quindi conferme da studi primari indipendenti.

## 5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico della pubblicazione è chiaro: HIF-1 funziona come parte di un sistema che permette alle cellule di modificare il proprio comportamento quando l'ossigeno è insufficiente. In un tumore questo adattamento può essere sfavorevole perché può aiutare le cellule a persistere in zone poco ossigenate. Nel linguaggio del paragrafo del libro, HIF-1a rappresenta dunque il passaggio che collega la riduzione dell'ossigeno all'accensione di geni adatti a quella condizione.Il dettaglio molecolare è che la subunità HIF-1a è regolata dalla disponibilità di ossigeno. Quando l'ossigeno è normale, viene abitualmente indirizzata alla degradazione; quando l'ossigeno diminuisce, la sua stabilità aumenta e può contribuire alla trascrizione di geni bersaglio. Questo non significa che ogni effetto osservato in cellule tumorali sia presente con uguale intensità in tutti i tessuti o che HIF-1a da sola determini un esito clinico.La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove sostiene quindi soprattutto il segmento: ipossia o alterazioni genetiche  aumento dell'attività di HIF-1 attivazione di geni implicati nell'adattamento. Non dimostra direttamente, nel materiale disponibile, che HIF-1a aumenti i globuli rossi nell'uomo né che ogni risposta di sopravvivenza cellulare sia mediata esclusivamente da questa isoforma.

## 6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Un primo studio cellulare ha chiarito il passaggio iniziale della narrazione. In cellule con difetto di VHL, una proteina coinvolta nello smaltimento di HIF, le subunità a di HIF risultavano stabilizzate anche con ossigeno normale; la reintroduzione di VHL ripristinava l'instabilità dipendente dall'ossigeno. Questo conferma che la rapida degradazione di HIF in normossia e la sua stabilizzazione in ipossia sono componenti fondamentali del sistema di rilevazione dell'ossigeno [1]. Il limite è che si tratta di esperimenti su cellule e non della misurazione diretta di un adattamento d'organo nell'uomo.Un secondo studio ha approfondito il significato energetico dell'adattamento. In modelli cellulari ipossici, HIF-1 ha aumentato l'espressione di PDK1, una proteina che riduce l'ingresso del piruvato nei mitocondri. In termini pratici, questo sposta una parte della produzione di energia verso la glicolisi, cioè la via che consente di ricavare energia dal glucosio con minore dipendenza dall'ossigeno. L'espressione forzata di PDK1 in cellule prive di HIF-1a ha aumentato l'ATP, la principale valuta energetica cellulare, ha ridotto le specie reattive dell'ossigeno e ha limitato l'apoptosi, cioè la morte cellulare programmata indotta dall'ipossia [2]. Il risultato conferma il passaggio metabolismo-adattamento-sopravvivenza, ma resta preclinico.Per la formazione di nuovi vasi, uno studio con cellule Hep3B e sistemi reporter genetici ha mostrato che HIF-1 attiva la trascrizione di VEGF, il fattore di crescita dell'endotelio vascolare. La mutazione del sito di legame di HIF-1 nel promotore di VEGF eliminava l'attivazione indotta dall'ipossia, mentre una forma dominante-negativa di HIF-1a la riduceva in modo dipendente dalla dose [3]. Questo sostiene direttamente il collegamento tra segnale ipossico, HIF-1 e aumento dell'espressione di un gene pro-angiogenico. Non dimostra però che ogni aumento di VEGF produca nuovi vasi efficaci o migliori l'ossigenazione di un tessuto nell'organismo.

## 7. EVIDENZE DISCORDANTI

La parte della frase del libro relativa all'aumento dei globuli rossi richiede una precisazione importante. In topi con inattivazioni genetiche mirate, l'induzione dell'eritropoietina nel fegato durante anemia o ipossia dipendeva soprattutto da HIF-2a e non da HIF-1a. Nello stesso lavoro, il gene glicolitico Pgk rimaneva invece dipendente da HIF-1a [4]. La direzione dell'evidenza non nega che il sistema HIF partecipi alla regolazione dell'eritropoiesi, ma indica che attribuire specificamente a HIF-1a l'aumento dei globuli rossi sarebbe una semplificazione eccessiva.Questa differenza tra isoforme è biologicamente rilevante: HIF-1a e HIF-2a condividono alcuni segnali a monte, ma possono controllare geni diversi in base al tessuto e al contesto. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sulla capacità generale di HIF-1 di regolare geni dell'adattamento all'ipossia; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o circoscrivere i singoli passaggi della narrazione.

### Quadro comparativo

| Riferimento | Tipo di studio | Popolazione o modello | Risultato principale | Direzione dell'evidenza | Forza dell'evidenza |
|---|---|---|---|---|---|
| Studio originale | Revisione narrativa | Letteratura preclinica e clinica non dettagliata nell'abstract disponibile | Descrive HIF-1 come regolatore di angiogenesi, metabolismo del glucosio e sopravvivenza cellulare nei tumori | evidenza biologicamente coerente | moderata |
| [1] | Cellulare e molecolare | Linee cellulari con difetto di VHL e reintroduzione di VHL | VHL promuove la degradazione delle subunità HIF-a in presenza di ossigeno; l'ipossia ne aumenta la stabilità | conferma diretta | moderata |
| [2] | Cellulare e genetico | Cellule ipossiche e cellule prive di HIF-1a | HIF-1 induce PDK1, favorendo glicolisi, maggiore ATP, minori specie reattive dell'ossigeno e minore apoptosi | conferma diretta | moderata |
| [3] | Cellulare e molecolare | Cellule Hep3B e sistemi reporter del promotore di VEGF | HIF-1 è necessario per l'attivazione ipossica della trascrizione di VEGF | conferma diretta | moderata |
| [4] | Animale e genetico | Topi con inattivazione condizionale di Hif-1a e/o Hif-2a nel fegato | L'induzione epatica di eritropoietina e la policitemia dipendono soprattutto da HIF-2a, mentre Pgk dipende da HIF-1a | evidenza discordante | moderata |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata è coerente con il suo impiego nel paragrafo dedicato a HIF-1a. Il passaggio più ben sostenuto è che la carenza di ossigeno riduce la degradazione di HIF-1a e favorisce l'attivazione di geni che modificano metabolismo e risposta vascolare. Le prove indipendenti confermano in particolare l'adattamento glicolitico e l'induzione di VEGF. La componente relativa alla sopravvivenza cellulare è sostenuta soprattutto da modelli sperimentali. L'affermazione sui globuli rossi richiede invece una formulazione più specifica, perché nell'eritropoietina epatica HIF-2a ha un ruolo predominante. Nel complesso, la narrazione è sostenuta a livello meccanicistico e richiede cautela quando viene estesa a esiti clinici o a tutti i tessuti.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

## 11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis**
Maxwell et al., 1999
*Nature*
DOI: https://doi.org/10.1038/20459

[2] **HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia**
Kim et al., 2006
*Cell Metabolism*
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.02.002

[3] **Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transcription by Hypoxia-Inducible Factor 1**
Forsythe et al., 1996
*Molecular and Cellular Biology*
DOI: https://doi.org/10.1128/mcb.16.9.4604

[4] **Hypoxia-inducible factor–2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo**
Rankin et al., 2007
*Journal of Clinical Investigation*
DOI: https://doi.org/10.1172/JCI30117