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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Il silenziamento mediante RNAi di HIF-1a migliora lo sviluppo del lupus nei topi MRL/lpr - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24530165

1. ABSTRACT

Lo studio originale ha valutato se ridurre HIF-1a, una proteina che aiuta le cellule ad adattarsi a condizioni di bassa disponibilità di ossigeno e modifica il metabolismo immunitario, potesse attenuare il lupus in topi MRL/lpr. Il trattamento con un piccolo RNA progettato per diminuire HIF-1a ha ridotto la quantità ematica di IL-17 e si è associato a minori autoanticorpi anti-nucleosoma, minore proteina urinaria, minori depositi renali di immunoglobulina G e complemento C3 e a un miglioramento istologico renale. Il materiale disponibile è il solo abstract; pertanto, non riporta numerosità, dosaggi, valori numerici completi o una misura diretta delle cellule Th17.Nella “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui HIF-1a sostiene una risposta immunitaria Th17 pro-infiammatoria e il danno renale nel lupus. Evidenze indipendenti confermano il legame biologico fra HIF-1a, differenziazione Th17 e IL-17, mostrano un’associazione nelle cellule T di persone con lupus e riproducono un miglioramento della malattia lupus-simile in modelli murini attraverso una riduzione metabolica di HIF-1a. Restano tuttavia assenti sperimentazioni cliniche che dimostrino che inibire HIF-1a sia efficace o sicuro nel lupus umano.

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 di ricerca era se la riduzione sperimentale di HIF-1a potesse modificare il decorso del lupus in un modello murino predisposto alla malattia. L'ipotesi nasce dal fatto che HIF-1a non risponde soltanto alla scarsità di ossigeno: nelle cellule immunitarie può favorire l'uso rapido del glucosio e sostenere programmi infiammatori, inclusa la formazione delle cellule Th17. Le Th17 sono linfociti T che producono, tra le altre molecole, l'interleuchina-17 o IL-17, una citochina che può contribuire alla risposta infiammatoria.La pertinenza con "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda quindi un segmento preciso della narrazione: HIF-1a attività immunitaria correlata a IL-17 danno renale lupus-associato. Lo studio analizzato verifica questo segmento in topi MRL/lpr, ma non può stabilire che lo stesso intervento curi il lupus nelle persone. Inoltre, nel solo abstract disponibile non sono riportate misure quantitative dirette della frequenza delle cellule Th17; è documentata invece una riduzione della IL-17 nel siero.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

La ricerca è un esperimento in vivo, cioè condotto in animali viventi, nel modello murino MRL/lpr, comunemente utilizzato per studiare manifestazioni lupus-simili. Gli autori hanno somministrato HIF1a-shRNA, un piccolo RNA a forcina progettato per ridurre l'espressione del gene HIF1A attraverso il meccanismo dell'interferenza dell'RNA. In termini semplici, l'intervento mira a far produrre meno HIF-1a alle cellule.Gli esiti valutati comprendevano HIF-1a, IL-17 nel siero, anticorpi anti-nucleosoma, concentrazione di proteine urinarie, alterazioni istologiche del rene e depositi renali di IgG e C3. IgG è un anticorpo; C3 è una proteina del complemento, un sistema immunitario che può amplificare l'infiammazione. Il gruppo di controllo è menzionato nell'abstract, ma la sua composizione non è riportata nel materiale disponibile. Anche numerosità degli animali, sesso, età, schema posologico, via di somministrazione, periodo sperimentale, criteri di inclusione, metodi statistici e valori soglia per la significatività non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Nei topi trattati con HIF1a-shRNA, la concentrazione sierica di IL-17 era ridotta rispetto ai controlli. In linguaggio comune, la diminuzione di HIF-1a è stata accompagnata da una minore presenza circolante di una molecola che sostiene l'infiammazione. L'abstract non riporta i valori assoluti, le variazioni percentuali, gli intervalli di confidenza né i valori P di questo confronto.Il gruppo trattato ha inoltre mostrato una riduzione degli anticorpi anti-nucleosoma, minori concentrazioni di proteine nelle urine, minore danno osservato nei tessuti renali ed una marcata riduzione dei depositi di IgG e C3 nel rene. La proteinuria, cioè la presenza aumentata di proteine nelle urine, è un indicatore compatibile con un danno della barriera di filtrazione renale. I depositi di immunocomplessi e complemento possono contribuire all'infiammazione del rene nel lupus. Anche per questi risultati il solo abstract non fornisce valori numerici, dimensioni dell'effetto o analisi statistiche dettagliate.Il passaggio più direttamente rilevante per il paragrafo del libro è dunque la sequenza osservata nel modello animale: riduzione di HIF-1a, diminuzione della IL-17 sierica e attenuazione di più indicatori di danno renale. Il materiale disponibile non consente invece di verificare quantitativamente l'affermazione relativa a una riduzione significativa delle cellule Th17 nei topi trattati.

5. INTERPRETAZIONE

Il risultato suggerisce che HIF-1a partecipi al mantenimento di un ambiente immunitario e metabolico favorevole all'infiammazione nel lupus murino. Quando HIF-1a è stato ridotto, è diminuita anche la IL-17 nel sangue e si sono ridotti indicatori compatibili con autoimmunità e lesione renale. Questo è coerente con l'idea che una cellula T, quando riceve determinati segnali metabolici, possa essere orientata verso un programma Th17 più infiammatorio.Dal punto di vista biologico, il collegamento proposto è HIF-1a attivazione di programmi Th17 e di produzione di IL-17 maggiore infiammazione e danno d'organo. Lo studio analizzato documenta direttamente la prima e l'ultima parte in topi trattati, attraverso la riduzione di HIF-1a, IL-17 e marcatori renali. Non dimostra però che la

diminuzione della IL-17 sia l'unica causa del miglioramento renale: il silenziamento di HIF-1a può modificare contemporaneamente più tipi cellulari e più vie biologiche.La ricerca non equivale a una prova terapeutica nell'uomo. Un modello MRL/lpr riproduce aspetti importanti del lupus, ma non tutta la complessità clinica della malattia umana. Inoltre, l'uso di RNA interferente sperimentale non permette di dedurre dosi, efficacia a lungo termine o sicurezza di un'eventuale inibizione di HIF-1a nei pazienti.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma del passaggio biologico HIF-1a Th17 IL-17 proviene da un esperimento indipendente su cellule T murine e da un modello di autoimmunità del sistema nervoso. Dang e colleghi hanno mostrato che HIF-1a favorisce lo sviluppo delle cellule Th17 attivando RORγt, un regolatore genetico necessario alla loro differenziazione, e sostenendo l'espressione di IL-17. Nei topi privi di HIF-1a nelle cellule T si sono osservate meno cellule produttrici di IL-17, più cellule T regolatorie e una minore gravità della malattia autoimmune sperimentale [1]. Questa evidenza è forte sul meccanismo cellulare, ma non riguarda il lupus né dimostra un effetto terapeutico nell'uomo.Un secondo studio ha portato il collegamento nel contesto del lupus umano. Liao e colleghi hanno rilevato una maggiore espressione di HIF-1a nelle cellule T CD4 positive di persone con lupus eritematoso sistemico rispetto ai controlli studiati. L'espressione di HIF-1a era associata positivamente a geni della glicolisi e della via IL-17; inoltre, aumentare sperimentalmente HIF-1a nelle cellule T murine favoriva la differenziazione Th17 [2]. Il dato nelle persone è osservazionale: indica una relazione coerente, ma non prova che l'aumento di HIF-1a sia la causa iniziale del lupus o dei suoi danni d'organo.Una terza ricerca ha collegato la stessa rete metabolica a manifestazioni lupus-simili. Kono e colleghi hanno trattato topi MRL/lpr con BPTES, un inibitore dell'enzima glutaminasi 1, riducendo una via con cui le cellule usano la glutamina. Il trattamento ha migliorato gli indicatori di malattia in modo dipendente dalle Th17; nei topi sono diminuite infiltrazione renale di cellule immunitarie e cellule T produttrici di IL-17. In colture di cellule T di sei persone con lupus, BPTES ha ridotto la differenziazione Th17; gli autori hanno inoltre osservato riduzione della glicolisi e della proteina HIF-1a [3]. Questo studio non blocca direttamente HIF-1a, quindi conferma in modo indiretto il collegamento metabolico; tuttavia, riproduce in un modello di lupus la direzione attesa: minore HIF-1a e minore programma Th17 si accompagnano a minore attività di malattia.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti rispetto alla direzione osservata nel modello murino, cioè che una riduzione sperimentale di HIF-1a possa attenuare marcatori infiammatori e renali nel lupus sperimentale. Esiste però un elemento importante di cautela: HIF-1a non sembra comportarsi come un indicatore uniforme dell'attività infiammatoria in tutti i contesti clinici.In uno studio osservazionale condotto su 42 persone con nefrite lupica e 30 controlli sani, HIF-1a urinario era più alto nelle persone con nefrite lupica ed era associato a maggiore cronicità istologica e a una minore filtrazione renale stimata. Tuttavia, non era correlato con indice di attività istologica, proteinuria, anticorpi anti-DNA a doppia elica, complemento o punteggio complessivo di attività del lupus [4]. Questo risultato non nega il possibile ruolo biologico di HIF-1a, ma mostra che nell'uomo il suo valore può riflettere soprattutto ipossia e danno renale cronico, piuttosto che misurare direttamente l'infiammazione attiva o prevedere da solo la risposta a un trattamento.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti usate per verificare il passaggio narrativo del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale, intervento in vivo	Topi MRL/lpr	Il silenziamento di HIF-1a ha ridotto IL-17 sierica e indicatori di autoimmunità e danno renale.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e animale, intervento genetico	Cellule T murine e modello murino di autoimmunità Th17-dipendente	La carenza di HIF-1a nelle cellule T ha ridotto Th17 e IL-17 e aumentato Treg.	conferma indiretta	moderata
[2]	Osservazionale umano e cellulare	Cellule T di persone con lupus e cellule T murine	HIF-1a era aumentato nelle cellule T del lupus e associato a geni glicolitici e IL-17; la sua sovraespressione favoriva Th17.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[3]	Animale, cellulare e colture ex vivo	Topi MRL/lpr e cellule T di sei persone con lupus	L'inibizione della glutaminasi ha ridotto HIF-1a, glicolisi e differenziazione Th17, migliorando la malattia lupus-simile.	conferma indiretta	moderata
[4]	Osservazionale trasversale	42 persone con nefrite lupica e 30 controlli sani	HIF-1a urinario era aumentato e associato a cronicità, ma non ad attività istologica o proteinuria.	evidenza discordante	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato mostra che ridurre sperimentalmente HIF-1a nei topi MRL/lpr si accompagna a una diminuzione della IL-17 e ad un miglioramento di diversi indicatori renali e autoimmuni. La narrazione che collega HIF-1a al programma Th17 e all'infiammazione è moderatamente sostenuta da evidenze meccanicistiche, da altri modelli animali e da osservazioni nelle cellule T di persone con lupus. Rimane invece preliminare l'ipotesi terapeutica nell'uomo: i risultati disponibili non consentono di considerare l'inibizione di HIF-1a un trattamento dimostrato per il 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. 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] **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