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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

La via glicolitica dipendente da HIF-1a orchestra un checkpoint metabolico per la differenziazione delle cellule TH17 e Treg - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se il metabolismo della cellula T contribuisca a decidere quale funzione immunitaria essa assumerà. Usando condizioni sperimentali che favorivano la differenziazione di cellule Th17 o di linfociti T regolatori (Treg), gli autori hanno osservato che le condizioni favorevoli alle Th17 aumentavano la glicolisi e l'espressione di HIF-1a. Il blocco della glicolisi riduceva la formazione di Th17 e aumentava quella di Treg; la carenza di HIF-1a riduceva le Th17, aumentava le Treg e proteggeva i topi dalla neuroinfiammazione autoimmune sperimentale.Nel paragrafo 6.2 e nel paragrafo 11.6 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui mTOR favorisce HIF-1a, la glicolisi e un programma immunitario effettore. Evidenze indipendenti confermano soprattutto, in modelli cellulari e murini, il collegamento tra HIF-1a, programma Th17 e neuroinfiammazione sperimentale. Tuttavia, dati su cellule umane indicano che alcuni effetti dipendono dal contesto, perciò l'estensione diretta alla sclerosi multipla umana resta prudenziale.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24496092

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 il passaggio delle cellule T attivate verso un metabolismo più glicolitico, cioè un uso rapido del glucosio per produrre energia e materiali cellulari, partecipi alla scelta tra due destini immunitari differenti: le cellule Th17, generalmente associate a risposte infiammatorie, e le Treg, che aiutano a limitare l'attivazione immunitaria eccessiva.L'ipotesi era che HIF-1a (fattore inducibile dall'ipossia, una proteina che regola l'attività di molti geni metabolici) agisse a valle di mTOR, un complesso proteico che integra segnali di nutrienti, crescita e attivazione cellulare. La pubblicazione è pertinente ai paragrafi forniti di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché documenta il segmento mTOR HIF-1a glicolisi maggiore differenziazione Th17 e minore differenziazione Treg.Lo studio può dimostrare un rapporto funzionale in sistemi sperimentali di cellule T e in topi. Non può però dimostrare che questa sequenza sia l'unica causa della sclerosi multipla nell'uomo, né stabilire che l'inibizione di HIF-1a costituisca un trattamento efficace o sicuro per le persone con questa malattia.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Nel materiale disponibile è presente soltanto l'abstract. Lo studio ha confrontato condizioni sperimentali in grado di favorire la differenziazione delle cellule T verso il programma Th17 oppure verso il programma Treg. Gli autori hanno valutato l'attività glicolitica, l'induzione di enzimi della glicolisi e l'espressione di HIF-1a. Hanno inoltre bloccato la glicolisi e valutato le conseguenze sul destino cellulare.Per studiare il ruolo di HIF-1a, sono state esaminate cellule prive di questo fattore e topi nei quali la sua assenza era associata alla protezione dalla neuroinfiammazione autoimmune sperimentale. L'abstract riferisce anche che l'induzione di HIF-1a richiedeva la segnalazione di mTOR. La numerosità dei campioni, i criteri di selezione degli animali, le concentrazioni dei reagenti, le tecniche analitiche dettagliate, gli endpoint primari, il periodo sperimentale e i metodi statistici non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che le condizioni che inducevano cellule Th17, ma non quelle che inducevano Treg, aumentavano marcatamente l'attività della glicolisi e l'espressione di enzimi glicolitici. In termini semplici, le cellule indirizzate verso una funzione infiammatoria adottavano più intensamente una modalità metabolica rapida, utile a sostenere crescita e attività effettoria. I valori assoluti, le variazioni percentuali e i valori P non sono riportati nel materiale disponibile.Il blocco della glicolisi ha ridotto lo sviluppo delle cellule Th17 e ha aumentato la generazione delle Treg. HIF-1a è risultato espresso selettivamente nelle Th17 e la sua induzione ha richiesto la segnalazione di mTOR. Inoltre, l'assenza di HIF-1a ha ridotto la differenziazione Th17, aumentato la differenziazione Treg e protetto i topi dalla neuroinfiammazione autoimmune sperimentale.Il dato maggiormente pertinente al libro è quindi direzionale e coerente: quando il programma mTOR-HIF-1a-glicolisi viene meno, diminuisce il programma Th17 e aumenta quello Treg. L'abstract non riporta misure dirette di GLUT1, il trasportatore del glucosio citato nel paragrafo 6.2, né dati quantitativi sull'espressione di singoli enzimi glicolitici. Riporta però l'aumento complessivo dell'attività glicolitica e l'induzione di enzimi della glicolisi nelle condizioni Th17.

5. INTERPRETAZIONE

Per una cellula T, scegliere la glicolisi non significa soltanto ottenere energia rapidamente. Significa anche disporre di materiali utili per crescere, moltiplicarsi e produrre molecole coinvolte nella risposta immunitaria. Lo studio suggerisce che HIF-1a contribuisca a collegare questo cambiamento metabolico con la scelta di diventare una cellula Th17 anziché una Treg.Il segmento direttamente documentato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è mTOR HIF-1a aumento della glicolisi maggiore differenziazione Th17 e minore differenziazione Treg. Questo sostiene la parte della narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi relativa al ruolo di HIF-1a come collegamento tra segnali metabolici e funzione immunitaria effettoria.L'interpretazione secondo cui questa via

costituisca un meccanismo determinante dell'autoimmunità del sistema nervoso centrale è plausibile nel modello murino, perché la perdita di HIF-1a ha protetto dalla neuroinfiammazione sperimentale. Rimane tuttavia un'interpretazione che non può essere trasferita automaticamente alla sclerosi multipla umana: la malattia nell'uomo è più eterogenea e coinvolge molte cellule, segnali e fasi patologiche.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente del collegamento tra HIF-1a e sbilanciamento Th17/Treg proviene da Dang e colleghi. In cellule T murine sottoposte a condizioni di differenziazione, HIF-1a ha aumentato il programma Th17 attivando la trascrizione di RORγt, il principale regolatore della specializzazione Th17. Lo stesso studio ha osservato che HIF-1a può favorire la degradazione di FOXP3, proteina essenziale per l'identità delle Treg. Il risultato conferma il passaggio HIF-1a maggiore programma Th17 e minore programma Treg, con evidenza meccanicistica cellulare e animale. Il limite è che non prova da solo il ruolo della glicolisi né descrive la sclerosi multipla nell'uomo [1].Ikejiri e colleghi hanno esaminato il ruolo della disponibilità di ossigeno nella differenziazione delle cellule T murine. In un modello che prevedeva una fase di attivazione al 5% di ossigeno seguita da riossigenazione, l'attivazione di mTORC1 e la differenziazione Th17 aumentavano. In assenza di HIF-1a, questo incremento di mTORC1 e della differenziazione Th17 non veniva osservato. Lo studio sostiene quindi il tratto mTORC1 HIF-1a Th17 e mostra che il microambiente può modificare l'intensità del circuito. Il limite è che si tratta di un modello cellulare murino con condizioni di ossigeno controllate artificialmente [2].Un'ulteriore conferma a valle della catena deriva da Shin e colleghi. Gli autori hanno utilizzato nei topi una proteina progettata per ostacolare l'attività trascrizionale di HIF-1a nel nucleo. Nelle colture di cellule T naive, il trattamento ha ridotto in modo dose-dipendente la differenziazione Th17 e l'espressione di IL-17A e RORγt. Nei topi con encefalomielite autoimmune sperimentale, modello di neuroinfiammazione, il trattamento ha attenuato la malattia. Questo risultato è coerente con il collegamento HIF-1a programma Th17 neuroinfiammazione sperimentale. Non dimostra tuttavia efficacia clinica nell'uomo e la molecola sperimentale non corrisponde ad una terapia consolidata [3].Nel complesso, gli studi indipendenti ricostruiscono una catena convergente: mTORC1 può favorire HIF-1a in specifiche condizioni ambientali; HIF-1a può rafforzare il programma molecolare Th17 e ridurre il programma Treg; la sua modulazione può attenuare la neuroinfiammazione nei modelli murini. La conferma è robusta sul piano meccanicistico, ma non equivale a una dimostrazione clinica nella sclerosi multipla.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

La direzione dell'effetto di HIF-1a non è identica in ogni modello sperimentale. Bollinger e colleghi hanno studiato cellule T primarie umane e hanno rilevato che l'attivazione o l'inibizione farmacologica di HIF-1a non modificava il commitment Th17 valutato mediante RORγt, diversamente da quanto spesso osservato nei modelli murini. Nelle stesse condizioni, l'attivazione di HIF-1a aumentava la secrezione di IL-17A e la sua inibizione la riduceva in modo dose-dipendente. Inoltre, l'ipossia riduceva la capacità soppressiva delle Treg naturali umane [4].Questi dati non negano il ruolo di HIF-1a nel programma Th17, ma indicano che gli effetti possono differire tra specie, sottotipi di cellule T, condizioni di ossigeno e modalità di manipolazione del fattore. La distinzione è importante: un aumento di IL-17A non coincide necessariamente con un aumento della differenziazione Th17, e risultati ottenuti nei topi non possono essere considerati automaticamente sovrapponibili alle cellule umane. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sul risultato specifico dello studio originale relativo alla protezione dall'encefalomielite autoimmune sperimentale; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o delimitare la narrazione del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e animale	Cellule T e topi	mTOR favoriva HIF-1a e glicolisi; la perdita di HIF-1a riduceva Th17, aumentava Treg e proteggeva dalla neuroinfiammazione sperimentale	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e animale	Cellule T murine e modelli murini	HIF-1a aumentava RORγt e il programma Th17, favorendo anche la degradazione di FOXP3	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e animale	Cellule T CD4+ murine in condizioni controllate di ossigeno	L’attivazione di mTORC1 e la maggiore differenziazione Th17 dipendevano da HIF-1a	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare e animale	Cellule T murine e topi con encefalomielite autoimmune sperimentale	L’inibizione funzionale di HIF-1a riduceva Th17 e attenuava la neuroinfiammazione sperimentale	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare	Cellule T primarie umane	La modulazione di HIF-1a alterava IL-17A ma non il commitment Th17 valutato con RORγt; l’ipossia riduceva la soppressione mediata da Treg	evidenza discordante	preliminare

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo chiaro, nei sistemi sperimentali disponibili, che HIF-1a collega la regolazione metabolica delle cellule T alla loro differenziazione verso un profilo Th17 piuttosto che Treg. La relazione con mTOR e glicolisi è confermata da evidenze indipendenti prevalentemente cellulari e murine. Il collegamento con la neuroinfiammazione è supportato nei modelli di encefalomielite autoimmune sperimentale. L'estensione alla sclerosi multipla umana richiede però validazione clinica e studi che distinguano sottotipi cellulari, microambienti tissutali e stadi della malattia.

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] **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