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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

mTOR promuove una risposta infiammatoria attraverso la via di segnalazione HIF1 nella colite ulcerosa - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio originale ha valutato se mTOR, un regolatore cellulare sensibile ai nutrienti e ai segnali di crescita, influenzi l'infiammazione attraverso HIF-1a in un modello di co-coltura formato da cellule epiteliali intestinali HT-29 e linfociti T CD4+ umani esposti a TNF-a. L'aumento sperimentale di mTOR è stato associato a più HIF-1a, maggiore glicolisi, più cellule Th17, meno cellule Treg e a un profilo di mediatori più pro-infiammatorio. Il silenziamento di mTOR ha prodotto variazioni nella direzione opposta.La ricerca contribuisce alla narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui l'asse mTOR-HIF-1a può riprogrammare il metabolismo delle cellule immunitarie e spostare l'equilibrio tra Th17 e Treg verso una risposta più infiammatoria. Studi indipendenti su cellule T e modelli murini sostengono i segmenti mTOR-HIF-1a-glicolisi e HIF-1a-Th17/Treg. Tuttavia, il modello originale non dimostra una relazione causale nell'uomo con colite ulcerosa e HIF-1a può avere funzioni protettive nell'epitelio intestinale.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24525107

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 mTOR possa regolare, attraverso HIF-1a, il metabolismo e il destino dei linfociti T in un contesto sperimentale che riproduce alcuni segnali infiammatori intestinali. mTOR è un complesso proteico che integra la disponibilità di nutrienti e i segnali di crescita; HIF-1a è un fattore di trascrizione, cioè una proteina che modifica l'attività di numerosi geni. Gli autori hanno ipotizzato che l'aumento di mTOR favorisca HIF-1a, la glicolisi e la differenziazione verso cellule Th17, riducendo parallelamente le cellule T regolatorie o Treg.Questo è il punto per cui la pubblicazione è pertinente ai paragrafi 6.2 e 10.6 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi: documenta sperimentalmente il segmento mTOR HIF-1a glicolisi sbilanciamento Th17/Treg segnali infiammatori. Non dimostra però che l'intera sequenza avvenga allo stesso modo nella mucosa dei pazienti con colite ulcerosa, né che inibire mTOR sia un trattamento efficace o sicuro per tali pazienti.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno realizzato una co-coltura, cioè un sistema nel quale tipi cellulari differenti vengono coltivati insieme, utilizzando cellule epiteliali di adenocarcinoma del colon HT-29 e linfociti T CD4+ umani. Le colture sono state esposte a TNF-a, una citochina, cioè un segnale prodotto dal sistema immunitario, che favorisce l'infiammazione.mTOR è stato manipolato in due direzioni: silenziamento, per ridurne l'espressione, e sovraespressione, per aumentarla. Sono stati valutati HIF-1a, la glicolisi, la proporzione di cellule Th17 e Treg e i livelli di fattori pro-infiammatori e anti-infiammatori. La numerosità delle colture, il numero di esperimenti indipendenti, le modalità tecniche di silenziamento e sovraespressione, i marcatori analizzati, le concentrazioni di TNF-a, le procedure statistiche e i valori di significatività non sono riportati nel materiale disponibile. Non è presente un follow-up clinico, poiché non si tratta di uno studio su pazienti.

4. RISULTATI

Sotto stimolazione con TNF-a, la co-coltura ha mostrato un aumento di HIF-1a nei linfociti T CD4+. Questo incremento è stato accompagnato da una maggiore glicolisi, il processo con cui la cellula ricava rapidamente energia dal glucosio, da una maggiore proporzione di cellule Th17 e da una minore proporzione di Treg. Sono inoltre aumentati i fattori pro-infiammatori e diminuiti quelli anti-infiammatori.Quando mTOR è stato silenziato, HIF-1a e la glicolisi sono diminuiti. Nella stessa direzione sono diminuite la differenziazione Th17 e le componenti pro-infiammatorie, mentre sono aumentate le componenti anti-infiammatorie. La sovraespressione di mTOR ha prodotto risultati opposti: aumento di HIF-1a, glicolisi, quota Th17 e fattori pro-infiammatori, con riduzione delle Treg e dei fattori anti-infiammatori.Il dato più pertinente al libro è quindi la variazione coordinata osservata nel modello cellulare: più mTOR si è accompagnato a più HIF-1a e glicolisi, a una maggiore presenza relativa di Th17 e a un profilo infiammatorio più intenso; meno mTOR si è accompagnato al profilo opposto. L'abstract non riporta valori assoluti, percentuali, intervalli di confidenza o valori P. Non è quindi possibile stimare l'ampiezza quantitativa degli effetti né la loro precisione statistica dal materiale disponibile.

5. INTERPRETAZIONE

In termini semplici, i risultati indicano che, in questo modello, mTOR può contribuire a mettere le cellule T in una modalità di risposta rapida e ad alta richiesta di glucosio. Questa modalità si associa a un aumento delle cellule Th17, generalmente coinvolte nella difesa ma anche in molte risposte infiammatorie, e a una riduzione delle Treg, cellule che aiutano a limitare l'eccessiva attivazione immunitaria.Il segmento documentato direttamente è mTOR HIF-1a glicolisi cambiamento dell'equilibrio Th17/Treg e dei mediatori infiammatori. Il risultato è biologicamente coerente con il ruolo noto di HIF-1a nel favorire programmi metabolici glicolitici e con la specializzazione delle cellule T. Tuttavia, il sistema utilizza cellule HT-29 tumorali e cellule immunitarie coltivate in laboratorio, non biopsie intestinali né persone con colite ulcerosa. Perciò dimostra una

relazione sperimentale in vitro, ma non stabilisce quale sia il peso di questo circuito nella malattia umana né l'efficacia terapeutica di un inibitore di mTOR.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente del collegamento tra mTOR, HIF-1a, glicolisi e scelta del destino dei linfociti T deriva da uno studio su cellule T murine e topi. In condizioni che favorivano le Th17, la glicolisi aumentava più che nelle condizioni che favorivano le Treg. Il blocco della glicolisi riduceva lo sviluppo delle Th17 e aumentava la generazione di Treg. HIF-1a risultava particolarmente espresso nelle Th17 e la sua induzione richiedeva il segnale di mTOR; la sua assenza riduceva le Th17, aumentava le Treg e proteggeva i topi da una malattia autoimmune sperimentale [1]. Questa evidenza conferma direttamente, in un modello murino, il nucleo meccanicistico della sequenza descritta nel libro. Il limite è che non riguarda la colite ulcerosa umana.Un secondo studio indipendente ha ulteriormente chiarito il passaggio HIF-1a Th17/Treg. In cellule T e topi con delezione di HIF-1a nei linfociti CD4+, l'assenza del fattore ha ridotto la produzione di interleuchina-17 e aumentato le Treg che esprimono FOXP3, una proteina essenziale per la loro funzione regolatoria. Gli animali erano anche più resistenti a un modello di neuroinfiammazione autoimmune [2]. Il lavoro sostiene quindi la direzione osservata nello studio originale: una minore attività di HIF-1a può spostare l'equilibrio lontano dalle Th17 e verso le Treg. Rimane un modello autoimmune neurologico, non intestinale.La parte della narrazione relativa alla colite sperimentale trova una conferma complementare in uno studio su topi con colite indotta da destrano solfato di sodio e su macrofagi RAW264.7. La dioscina ha migliorato i segni di colite nei topi, ha ridotto la polarizzazione dei macrofagi verso il fenotipo M1 pro-infiammatorio e ha aumentato il fenotipo M2. Nelle cellule, questi cambiamenti sono stati associati a una riduzione di mTORC1/HIF-1a e della glicolisi. La leucina, attivatore di mTORC1, ha attenuato l'inibizione del programma M1 e ha bloccato il beneficio osservato nei topi [3]. Questa ricerca non valida direttamente il rapporto Th17/Treg, ma conferma nello stesso contesto patologico generale che la riduzione dell'asse mTORC1-HIF-1a e della glicolisi può accompagnarsi a una minore infiammazione intestinale. Il limite principale è l'uso di un modello murino e di un composto con possibili bersagli multipli.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Esiste un'importante evidenza di dipendenza dal tipo cellulare. In un modello murino di colite indotta da TNBS, l'eliminazione di HIF-1a nelle cellule epiteliali intestinali si è associata a sintomi più gravi, mentre l'attivazione persistente di HIF-1 nell'epitelio ha ridotto perdita di peso, accorciamento del colon e permeabilità della barriera intestinale [4]. In altre parole, HIF-1 può favorire segnali infiammatori nelle cellule immunitarie ma sostenere la funzione di barriera nelle cellule che rivestono l'intestino.Questa evidenza non smentisce il risultato dello studio originale, che ha valutato soprattutto i linfociti T in co-coltura, ma limita l'idea che HIF-1a sia uniformemente dannoso nella colite. La conseguenza pratica per l'interpretazione è che mTOR e HIF-1a non devono essere considerati interruttori con un solo effetto: la loro funzione dipende dalla cellula coinvolta, dal modello di colite e dall'equilibrio fra infiammazione immunitaria e riparazione della barriera.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue il modello cellulare oggetto della Revisione delle prove dalle pubblicazioni indipendenti che confermano o circoscrivono la catena biologica.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Co-coltura HT-29 e linfociti T CD4+ umani esposti a TNF-a	Sovraespressione di mTOR associata ad aumento di HIF-1a, glicolisi, Th17 e segnali pro-infiammatori; silenziamento con direzione opposta	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e animale	Cellule T murine e topi	mTOR sostiene HIF-1a e glicolisi; il blocco della glicolisi riduce Th17 e aumenta Treg	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e animale	Cellule T CD4+ e topi con deficit di HIF-1a	Deficit di HIF-1a riduce Th17 e aumenta Treg	conferma diretta	moderata
[3]	Animale e cellulare	Topi con colite indotta da DSS e macrofagi RAW264.7	Riduzione di mTORC1/HIF-1a e glicolisi associata a minore polarizzazione M1 e colite meno grave	evidenza biologicamente coerente	moderata
[4]	Animale	Topi con colite indotta da TNBS e manipolazione di HIF-1a nell'epitelio intestinale	HIF-1 epiteliale riduce la perdita di barriera e si associa a colite meno grave	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene, in un sistema cellulare controllato, che l'aumento di mTOR può rafforzare un programma metabolico e immunitario associato a più HIF-1a, maggiore glicolisi, aumento delle Th17, riduzione delle Treg e segnali infiammatori più elevati. La narrazione è confermata a livello meccanicistico da ricerche indipendenti su cellule T e modelli murini di infiammazione e colite. La sua traduzione alla colite ulcerosa umana richiede tuttavia validazione in campioni di pazienti e studi clinici, anche perché HIF-1a può avere effetti protettivi nell'epitelio intestinale.

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] **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