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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Una guida all'immunometabolismo per gli immunologi - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata è una rassegna sull'immunometabolismo, cioè sul modo in cui i processi che producono e utilizzano energia all'interno delle cellule immunitarie ne modificano la funzione. L'obiettivo era riassumere sei grandi vie metaboliche e spiegare come i loro prodotti possano influenzare le risposte immunitarie. Poiché è disponibile soltanto l'abstract, il testo completo non consente di verificare nel dettaglio metodi di selezione della letteratura, studi inclusi o risultati quantitativi.Nel paragrafo 6.1 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce alla narrazione secondo cui i macrofagi pro-infiammatori M1 privilegiano la glicolisi, mentre quelli attivati da segnali riparativi di tipo M2 mostrano maggiore respirazione mitocondriale e utilizzo degli acidi grassi. Studi indipendenti confermano bene il collegamento tra glicolisi e attivazione pro-infiammatoria e documentano l'associazione tra programmi M2 e metabolismo ossidativo. Tuttavia, studi genetici e farmacologici indicano che l'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena non è sempre indispensabile per l'attivazione M2. La sintesi è quindi biologicamente coerente, ma non va letta come una regola rigida valida per tutti i tessuti e tutte le condizioni.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24495175

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 della pubblicazione era come i cambiamenti nelle vie metaboliche intracellulari possano modificare il comportamento delle cellule immunitarie. L'ipotesi generale è che il metabolismo non serva soltanto a produrre energia, ma contribuisca a decidere se una cellula immunitaria avvia una risposta infiammatoria, difende l'organismo oppure favorisce riparazione e risoluzione dell'infiammazione.Questo punto è pertinente al paragrafo del libro perché la frase citata attribuisce ai macrofagi profili metabolici diversi in relazione al loro stato funzionale: una maggiore glicolisi nel profilo M1 e una maggiore fosforilazione ossidativa e ossidazione degli acidi grassi nel profilo M2. La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è una rassegna narrativa, non un singolo esperimento clinico o di laboratorio. Può quindi inquadrare e interpretare un insieme di conoscenze, ma non dimostrare da sola un rapporto causale nell'uomo.Nel materiale disponibile, costituito dal solo abstract, gli autori descrivono l'immunometabolismo come l'insieme dei cambiamenti nelle vie metaboliche intracellulari che alterano la funzione delle cellule immunitarie. L'abstract non riporta però in modo specifico il confronto M1-M2 citato nel libro. Tale passaggio è coerente con il tema generale della rassegna, ma la sua trattazione dettagliata non è verificabile nel materiale disponibile.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

La pubblicazione è una rassegna scientifica narrativa. Dall'abstract risulta che gli autori hanno organizzato la discussione attorno a sei vie metaboliche principali: glicolisi, ciclo degli acidi tricarbossilici o ciclo di Krebs (serie di reazioni che ricava energia dai nutrienti), via dei pentoso-fosfati, ossidazione degli acidi grassi, sintesi degli acidi grassi e metabolismo degli amminoacidi.Non viene descritta una popolazione di partecipanti, una numerosità campionaria, un gruppo di controllo, un intervento, un follow-up o un endpoint clinico. Questa informazione non è riportata nel materiale disponibile. Non sono riportati neppure i criteri di ricerca bibliografica, le banche dati consultate, i criteri di inclusione degli studi o una valutazione formale del rischio di bias. Per questo motivo non è possibile considerarla una revisione sistematica o una metanalisi.L'approccio consiste nel presentare esempi di come metaboliti e vie energetiche possano influenzare la risposta immunitaria. L'obiettivo è concettuale e interpretativo: integrare conoscenze provenienti da esperimenti cellulari, animali e, quando disponibili, da osservazioni umane.

4. RISULTATI

Il risultato centrale riportato nell'abstract è che la funzione immunitaria e il metabolismo cellulare sono strettamente interconnessi. In termini semplici, una cellula immunitaria non cambia soltanto i geni che attiva quando riceve un segnale: cambia anche il modo in cui utilizza zuccheri, grassi e amminoacidi. Questi cambiamenti possono contribuire a determinare che tipo di risposta la cellula realizza.Gli autori indicano sei vie metaboliche rilevanti e sottolineano che metaboliti specifici possono modellare la risposta immunitaria. L'abstract non riporta valori numerici, dimensioni degli effetti, test statistici, numerosità degli esperimenti o risultati separati per macrofagi M1 e M2. Di conseguenza, tali dati sono non riportati nel materiale disponibile.Per il passaggio del libro, il punto rilevante è l'idea generale di una riprogrammazione metabolica: la glicolisi è la via che trasforma rapidamente il glucosio in composti più semplici e può sostenere risposte immediate; la fosforilazione ossidativa è il processo mitocondriale che usa ossigeno per produrre ATP, la principale molecola energetica della cellula; l'ossidazione degli acidi grassi ricava energia dai grassi. L'abstract disponibile non permette tuttavia di attribuire alla pubblicazione dati sperimentali specifici sulla prevalenza di queste vie nei due fenotipi di macrofagi.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico della narrazione è che i macrofagi possono adattare il proprio "modo di alimentarsi" al compito che svolgono. Un macrofago che affronta rapidamente microrganismi o segnali di danno può aumentare il ricorso alla glicolisi. Un macrofago stimolato da interleuchina-4, spesso usato in laboratorio come modello di attivazione alternativa o M2, può invece aumentare attività mitocondriale e programmi metabolici associati alla riparazione dei tessuti.Il segmento della catena sostenuto dalla

pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è il principio generale: cambiamenti nelle vie metaboliche intracellulari contribuiscono a modificare la funzione delle cellule immunitarie. La frase del libro applica questo principio ai macrofagi M1 e M2. Le etichette M1 e M2 sono però semplificazioni sperimentali utili per descrivere estremi funzionali; nei tessuti umani i macrofagi possono mostrare caratteristiche intermedie e dipendenti dall'ambiente locale.La formulazione secondo cui M1 usa prevalentemente glicolisi e M2 fosforilazione ossidativa e ossidazione degli acidi grassi è una descrizione utile del modello classico, ma non equivale a dimostrare che una singola via metabolica causi sempre un determinato fenotipo. La relazione può cambiare in base allo stimolo, alla durata dell'attivazione, al tessuto, alla disponibilità di nutrienti e alla specie studiata.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma diretta del versante pro-infiammatorio proviene da Haschemi e colleghi, che hanno studiato macrofagi primari murini, una linea cellulare di macrofagi e cellule umane esposte a segnali infiammatori. La stimolazione con lipopolisaccaride, un componente batterico usato per indurre un profilo M1-like, ha aumentato l'acidificazione extracellulare, indicatore indiretto di glicolisi, e ha ridotto il consumo di ossigeno, indicatore della respirazione mitocondriale. Interferire con specifici passaggi del metabolismo del glucosio ha ridotto la produzione delle citochine pro-infiammatorie TNF-alfa e IL-6. Questo studio conferma il passaggio del libro secondo cui il profilo M1 è associato a una prevalenza della glicolisi, pur restando principalmente un'evidenza sperimentale cellulare e animale [1].Per il versante M2, Vats e colleghi hanno analizzato macrofagi stimolati con interleuchina-4 e modelli murini. Il segnale riparativo ha indotto programmi associati alla biogenesi mitocondriale, cioè alla formazione e al potenziamento dei mitocondri, e all'ossidazione degli acidi grassi. L'aumento sperimentale di PGC-1beta, un regolatore della produzione energetica mitocondriale, ha favorito caratteristiche di attivazione alternativa e ha ridotto la produzione di citochine pro-infiammatorie; al contrario, ostacolare il metabolismo ossidativo o ridurre PGC-1beta ha attenuato questa risposta. Il risultato è coerente con la parte della frase del libro relativa a fosforilazione ossidativa e metabolismo dei grassi nel programma M2 [2].Huang e colleghi hanno rafforzato l'idea che l'attivazione M2 richieda una riprogrammazione metabolica coordinata, non soltanto una singola fonte energetica. Nei macrofagi di topo trattati con interleuchina-4, l'attivazione alternativa è stata accompagnata da aumento dell'ossidazione degli acidi grassi e della fosforilazione ossidativa, ma anche da maggiore utilizzazione del glucosio. La perdita di mTORC2, un complesso proteico che integra segnali di crescita e nutrienti, ha ridotto la glicolisi e marcatori dell'attivazione M2. Questo conferma che il programma M2 può avere una componente mitocondriale e lipidica, ma mostra anche che il glucosio resta importante; la contrapposizione tra M1 glicolitico e M2 esclusivamente ossidativo è quindi incompleta [3].Nel loro insieme, questi lavori sostengono una catena coerente: stimolo immunitario o di riparazione riprogrammazione del metabolismo modifica delle funzioni del macrofago. La conferma è più solida nei sistemi cellulari e nei modelli murini che nell'uomo. Nessuno di questi studi dimostra che modificare l'alimentazione o un singolo metabolita produca automaticamente una conversione utile dei macrofagi in persone con malattie croniche.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Le evidenze discordanti riguardano soprattutto l'affermazione più forte implicita nella frase del libro: che l'ossidazione degli acidi grassi sia necessaria al fenotipo M2. Divakaruni e colleghi hanno verificato questa ipotesi in macrofagi murini attivati da interleuchina-4, combinando inibizione farmacologica e inattivazione genetica di enzimi indispensabili per l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a lunga catena.A basse concentrazioni, l'etomoxir ha inibito il bersaglio metabolico previsto senza ridurre i marcatori dell'attivazione M2. Inoltre, macrofagi privi di CPT1a o CPT2, enzimi necessari per utilizzare gli acidi grassi a lunga catena nei mitocondri, hanno mantenuto marcatori di polarizzazione indotta da interleuchina-4. Alle alte concentrazioni che bloccavano l'attivazione M2, l'etomoxir agiva anche attraverso effetti non specifici, compresa l'alterazione della disponibilità di coenzima A. Gli autori hanno quindi concluso che l'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena e la fosforilazione ossidativa erano in larga misura dispensabili nel loro modello di

attivazione M2 [4].Questo risultato non nega che i macrofagi M2 possano mostrare un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi o della respirazione mitocondriale. Indica però che un aumento osservato non dimostra automaticamente una necessità causale. La discordanza dipende anche dalla differenza tra misurare un profilo metabolico associato a un fenotipo e dimostrare che quella via sia indispensabile per produrlo. Pertanto, la parte della narrazione relativa all'associazione metabolica resta ben sostenuta, mentre l'idea di una dipendenza obbligata dall'ossidazione degli acidi grassi richiede prudenza.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la sintesi concettuale dello studio originale dalle ricerche indipendenti che confermano o delimitano la narrazione del paragrafo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Rassegna narrativa	Sintesi di letteratura sull'immunometabolismo	Descrive il principio secondo cui le vie metaboliche intracellulari modificano le funzioni immunitarie.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Cellulare e osservazionale sperimentale	Macrofagi murini primari, linea RAW264.7 e cellule umane	Lo stimolo M1-like aumenta la glicolisi e riduce la respirazione mitocondriale; bloccare passaggi del metabolismo del glucosio riduce TNF-alfa e IL-6.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e animale	Macrofagi stimolati con interleuchina-4 e modelli murini	Il programma di attivazione alternativa aumenta metabolismo ossidativo e ossidazione degli acidi grassi; ostacolarli attenua caratteristiche M2.	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare e animale	Macrofagi murini, topi con alterazione selettiva di mTORC2	L'attivazione M2 aumenta ossidazione degli acidi grassi e fosforilazione ossidativa, ma richiede anche maggiore uso del glucosio.	conferma indiretta	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata inquadra correttamente il principio secondo cui metabolismo e immunità sono collegati. Le evidenze indipendenti confermano che la glicolisi è strettamente associata a programmi macrofagici pro-infiammatori e che l'attivazione alternativa può accompagnarsi a una maggiore attività mitocondriale e al metabolismo dei lipidi. Il quadro è quindi moderatamente sostenuto sul piano meccanicistico.Il limite principale riguarda la semplificazione. I macrofagi non esistono soltanto in due stati fissi, e il loro metabolismo varia secondo tessuto, stimolo, durata della risposta e disponibilità di nutrienti. In particolare, l'aumento dell'ossidazione degli acidi grassi nei macrofagi M2 non dimostra che questa via sia sempre indispensabile per il loro fenotipo. Sono necessarie ulteriori validazioni nell'uomo e nei diversi contesti patologici.

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 Sedoheptulose Kinase CARKL Directs Macrophage Polarization through Control of Glucose Metabolism**
Haschemi et al., 2012
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.023

[2] **Oxidative metabolism and PGC-1b attenuate macrophage-mediated inflammation**
Vats et al., 2006
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.05.011

[3] **Metabolic Reprogramming Mediated by the mTORC2-IRF4 Signaling Axis Is Essential for Macrophage Alternative Activation**
Huang et al., 2016
Immunity
DOI: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.016

[4] **Etomoxir Inhibits Macrophage Polarization by Disrupting CoA Homeostasis**
Divakaruni et al., 2018
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.06.001