

ZUR SOFORTIGEN FREIGABE

Orthomolekularer Medizinischer Informationsdienst, 14. Januar 2026

Entfernung seneszenten Zellen

Was eine japanische PGAM1-Chk1-Entdeckung offenbart – und warum beschleunigtes Altern veränderbar ist

Richard Z. Cheng, MD, PhD

Chefredakteur, Orthomolecular Medicine News Service (OMNS)

Einleitung

Über das Altern wird oft so gesprochen, als handele es sich um einen einzigen, unvermeidlichen biologischen Prozess. Die moderne Gerowissenschaft erkennt jedoch zunehmend, dass das Altern **heterogen** ist – es umfasst sowohl das **physiologische Altern**, das zeitabhängig und unvermeidbar ist, als auch das **beschleunigte Altern**, das chronischen biologischen Stress widerspiegelt und zumindest teilweise veränderbar ist.

Eine aktuelle Studie einer japanischen Forschungsgruppe, die in *Signal Transduction and Targeted Therapy (Signalübertragung und gezielte Therapie)* veröffentlicht wurde, liefert eine seltene molekulare Klarheit zu dieser Unterscheidung. Die Arbeit zeigt, dass **seneszenten („alternde“) Zellen nicht nur passiv** fortbestehen, sondern aktiv überleben, indem sie eine gestresste Stoffwechsel- und DNA-Reparaturumgebung ausnutzen. Diese Entdeckung hat wichtige Auswirkungen auf die Anti-Aging-Medizin – und darauf, wie Seneszenz klinisch behandelt werden sollte.

1. Die japanische Entdeckung: ein laktatgesteuerter Überlebenskreislauf in seneszenten Zellen

Die japanischen Forscher identifizierten eine bisher unterschätzte **Überlebensabhängigkeit** in seneszenten Zellen. Ihre wichtigsten Erkenntnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Senescente Zellen behalten trotz Wachstumsstillstand einen **hohen glykolytischen (Glukose abbauenden) Fluss** bei
- Dieser Stoffwechselzustand erzeugt **Laktat**, das eher als Signalstoffwechselprodukt denn als Stoffwechselabfall fungiert
- Laktat stabilisiert eine abweichende Wechselwirkung zwischen **PGAM1** (einem glykolytischen Enzym) und **Chk1** (Checkpoint-Kinase 1, einem zentralen Regulator für DNA-Schäden/Replikationsstress).
- Diese **PGAM1-Chk1-Interaktion** aktiviert nachgeschaltete Überlebensprogramme,

darunter **HIF-2α** und **FOXO1**, die die Stoffwechselaktivität, die Toleranz gegenüber DNA-Schäden und die Resistenz gegen Apoptose unterstützen.

- Die pharmakologische Unterbrechung dieser Interaktion eliminiert in Versuchsmodellen selektiv seneszente Zellen.

Einfach ausgedrückt identifiziert die Studie einen **terrainabhängigen „Lebenserhaltungskreislauf“**:

Glykolyse → Laktat-Signalweg → Toleranz gegenüber Checkpoint-Reparatur → anhaltende Seneszenz

Dies ist ein bedeutender Fortschritt. Damit wird Seneszenz nicht mehr als passives Endstadiumphänomen betrachtet, sondern als **aktiver, stressgestützter Überlebenszustand**.

2. Warum dies für die Anti-Aging-Medizin wichtig ist

Die Anhäufung seneszenten Zellen mit zunehmendem Alter steht in engem Zusammenhang mit Gewebefunktionsstörungen, chronischen Entzündungen (über SASP, *Senescence-associated secretory phenotype*, *Seneszenz-assoziiierter sekretorischer Phänotyp*), beeinträchtigter Regeneration und erhöhtem Krankheitsrisiko. Dementsprechend ist die **Senolyse** – die selektive Entfernung seneszenten Zellen – zu einem wichtigen Schwerpunkt der Langlebigkeitsforschung geworden.

Das Besondere an dieser japanischen Studie ist, dass sie aufzeigt, **wie** seneszente Zellen überleben. Anstatt sich auf unspezifische Zytotoxizität zu verlassen, nutzt der Ansatz eine **selektive Anfälligkeit**, die durch Stoffwechselstörungen und DNA-Schadentoleranz entsteht. Dies liefert einen überzeugenden Proof-of-Concept (*Konzeptnachweis*) dafür, dass seneszente Zellen selektiv zerstört werden *können*.

Gleichzeitig wirft die Studie eine tiefere und wichtigere Frage auf:

Warum sind seneszente Zellen überhaupt zunehmend auf Glykolyse, Laktat und Chk1-vermittelte Schadentoleranz angewiesen?

Die Antwort liegt vorgelagert – im biologischen Terrain.

3. Seneszenz, natürliches Altern und beschleunigtes Altern

Zelluläre Seneszenz an sich ist nicht von Natur aus pathologisch. Vorübergehende Seneszenz spielt eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung, der Tumorsuppression, der Wundheilung und der Gewebeumgestaltung. Diese **physiologische Seneszenz** ist normalerweise zeitlich begrenzt und wird effizient beseitigt.

Im Gegensatz dazu ist **beschleunigtes Altern** durch eine übermäßige Anhäufung und Persistenz (*Fortdauer*) seneszenten Zellen gekennzeichnet. In der *Integrativen Orthomolekularen Medizin (IOM)* wird diese beschleunigte Seneszenz als **nachgelagerte Manifestation vorgelagerter Ursachen** angesehen – chronischer biologischer Stressoren, die anhaltende DNA-Schadensreaktionen, Stoffwechselstörungen und entzündliche Rückkopplungsschleifen hervorrufen.

Die japanische PGAM1-Chk1-Studie befasst sich genau mit dieser pathologischen Persistenz (*krankhaften Fortdauer*). Sie stellt das natürliche Altern nicht in Frage, sondern erklärt, **warum seneszente Zellen unter chronischen Stressbedingungen nicht**

abgebaut werden.

4. Stoffwechselterrain: kohlenhydratarme und ketogene Strategien

Eine zentrale Schlussfolgerung der japanischen Entdeckung ist, dass **seneszente Zellen Stoffwechselunterstützung erhalten**. Ihre Persistenz hängt von der Glykolyse und der Laktat-Signalübertragung ab.

Unabhängige Arbeiten in *Nature Metabolism* (*Naturstoffwechsel*) haben gezeigt, dass seneszente Zellen **eine PDK4-(enzym)abhängige aerobe (Sauerstoff-abhängige) Glykolyse mit erhöhter Laktatproduktion** annehmen können, selbst wenn sie in ihrem Wachstum gehemmt bleiben. Dies spiegelt die metabolische Abhängigkeit wider, die durch die PGAM1-Chk1-Wechselwirkung ausgenutzt wird.

Aus dieser Perspektive nehmen **kohlenhydratarme und ketogene Ernährungsstrategien** einen legitimen Platz in der Anti-Aging-Medizin ein – nicht als senolytische Therapien, sondern als **terrainverändernde Interventionen**:

- Eine verringerte Glukoseverfügbarkeit senkt den glykolytischen Fluss
- Eine verringerte Glykolyse senkt die Laktatbildung und -signalisierung
- Eine verringerte Laktatsignalisierung destabilisiert die Persistenz seneszenten Zellen

Solche Ansätze lassen sich am besten als **senomorph** verstehen – also als Veränderung der Umgebung, die das Überleben seneszenten Zellen unterstützt – und nicht als Mittel, die seneszente Zellen direkt abtöten.

5. Oxidativer Stress, Entzündung und Chk1-Abhängigkeit

Chk1 ist kein „Alterungsprotein“, sondern eine **Stressreaktionskinase**. Eine anhaltende Abhängigkeit von Chk1 spiegelt eine fortdauernde DNA-Schädigung und Replikationsstress wider, die häufig durch oxidative und entzündliche Belastungen verursacht werden.

Eine umfangreiche Literatur belegt, dass

- chronischer oxidativer Stress die Signalübertragung bei DNA-Schäden und die Seneszenz fördert
- Entzündungssignale die Seneszenz durch SASP-Rückkopplungsschleifen verstärken
- die Verringerung der oxidativen und entzündlichen Belastung die stressinduzierte Seneszenz in mehreren Modellen abschwächen kann

Die Betonung der **Chk1-vermittelten Schädigungstoleranz** in der japanischen Studie bedeutet daher implizit, dass **Redox-Ungleichgewicht und chronische Entzündungen** als vorgelagerte Treiber der Seneszenzpersistenz fungieren.

Die orthomolekulare Medizin befasst sich direkt mit diesem Bereich, indem sie die antioxidative Kapazität, das Redox-Gleichgewicht (氧化还原系统, *Redoxsystem*), die Mitochondrienfunktion und die Mikronährstoffversorgung wiederherstellt – **nicht durch Hemmung von Chk1, sondern durch Verringerung des biologischen Bedarfs an checkpoint-abhängigem Überleben**.

6. Endokriner Kontext, die ICV-Achse und BHRT

Obwohl die japanische Studie die hormonelle Regulation nicht explizit untersucht, überschneiden sich ihre Ergebnisse in wichtiger Weise mit der endokrinen Biologie.

Innerhalb der IOM integriert die **Insulin-Cortisol-Vitamin C (ICV)-Achse** die Stoffwechselkontrolle, die Stressphysiologie und die Redoxregulation:

- Insulinresistenz und Cortisol-Dysregulation erhöhen den oxidativen Stress, die mitochondriale Dysfunktion und die DNA-Schädigungslast.
- Vitamin C spielt eine wesentliche Rolle bei der antioxidativen Abwehr, der Nebennierensteroidogenese (*Hormonbildung in den Nebennieren*) und der mitochondrialen Redoxregulation.

Diese Faktoren beeinflussen direkt dieselben Stressoren – glykolytische Umprogrammierung und Checkpoint-Abhängigkeit –, die in der japanischen Studie identifiziert wurden.

In ähnlicher Weise beeinflusst die **bioidentische Hormonersatztherapie (BHRT)** die Mitochondrienfunktion, die oxidative Stresssignalisierung und die DNA-Schadensreaktionswege. Neue Daten aus Humanstudien deuten darauf hin, dass das hormonelle Milieu die zirkulierenden Seneszenz-assoziierten Biomarker verändern kann, was darauf hindeutet, dass der endokrine (*hormonelle*) Kontext die Seneszenzbiologie moduliert, auch wenn die genauen molekularen Zusammenhänge noch untersucht werden.

Wichtig ist, dass weder die ICV-Achse noch die BHRT als direkte Anti-Seneszenz-Behandlungen angesehen werden sollten. Vielmehr können sie **die vorgelagerten Faktoren reduzieren, die Zellen in eine stressstabilisierte Seneszenz zwingen**.

7. Das zweistufige Anti-Aging-System

Die japanische PGAM1-Chk1-Entdeckung passt natürlich in ein **zweistufiges Modell der Anti-Aging-Medizin**:

- **Stufe 1: Regenerative Medizin**
- Reduzierung der vorgelagerten Faktoren – Stoffwechselstörungen, oxidativer Stress, Entzündungen, endokrines Ungleichgewicht –, die die Seneszenzbildung und -persistenz beschleunigen.
- **Stufe 2: Gezielte/regenerative Interventionen**
- Anwendung von Senolytika (*Mittel zur selektiven Entfernung seneszenten Zellen*) oder anderen gezielten Instrumenten, nachdem das biologische Terrain stabilisiert wurde.

Die japanische Studie stellt ein leistungsfähiges **Instrument der Stufe 2** dar, aber ihre eigene mechanistische Logik unterstreicht, warum **die Terrain-Korrektur der Stufe 1 für einen dauerhaften Nutzen unverzichtbar** ist.

Fazit

Die japanische Entdeckung, dass seneszente Zellen von **glykolyseabgeleiteten Laktatsignalen und Chk1-vermittelter DNA-Schadenstoleranz** abhängig sind, liefert eine starke mechanistische Grundlage für ein auf dem Terrain basierendes Verständnis der beschleunigten Alterung.

Sie bestätigt, dass seneszente Zellen **aktive Überlebende** sind, die durch einen gestörten Stoffwechsel und Stresssignale aufrechterhalten werden. Die Entfernung solcher Zellen ist wichtig. Noch wichtiger ist es jedoch, ihre beschleunigte Bildung und Persistenz zu verhindern.

Dieses Gleichgewicht zwischen selektiver Entfernung und vorgelagerter Prävention ist das Wesen der **integrativen orthomolekularen Medizin** und der rationalen Anti-Aging-Medizin im 21. Jahrhundert.

Haftungsausschluss

Dieser Artikel dient ausschließlich der wissenschaftlichen Diskussion und dem Informationsaustausch und stellt keine medizinische Beratung dar. Alle besprochenen Maßnahmen sollten **unter der Aufsicht eines ausgebildeten und erfahrenen medizinischen Fachpersonals** durchgeführt werden.

Wichtige Referenzen und weiterführende Literatur

Primärer mechanistischer Bezugspunkt (japanische Entdeckung)

1. Mikawa T, et al.

Abrogation of aberrant glycolytic interactions eliminates senescent cells and alleviates aging-related dysfunctions.

Signal Transduction and Targeted Therapy. 2025 Dec 15;10(1):402.

doi: [10.1038/s41392-025-02502-6](https://doi.org/10.1038/s41392-025-02502-6)

PMID: [41392167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41392167/); PMCID: PMC12702999.

Metabolische Umprogrammierung, Glykolyse und Laktat in der Seneszenz

2. Dou X, et al. *PDK4-dependent hypercatabolism and lactate production of senescent cells promotes cancer malignancy.*

Nature Metabolism. 2023 Nov;5(11):1887-1910.

doi: [10.1038/s42255-023-00912-w](https://doi.org/10.1038/s42255-023-00912-w).

PMID: [37903887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37903887/); PMCID: [PMC10663165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10663165/) .

(Errata: Nat Metab. 2024 May;6(5):980; Jul;6(7):1416.)

3. Sabbatinelli J, et al.

Where metabolism meets senescence: focus on endothelial cells.

Frontiers in Physiology. 2019;10:1523.

doi: [doi:10.3389/fphys.2019.01523](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01523).

PMID: [31920721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31920721/);

PMCID: [PMC6930181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6930181/) .

4. Liu B, et al.

Lipid and glucose metabolism in senescence.

Frontiers in Nutrition. 2023;10:1157352.
doi: [doi:10.3389/fnut.2023.1157352](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1157352).
PMID: [37680899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37680899/);
PMCID: [PMC10481967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10481967/) .

Oxidativer Stress, Reaktion auf DNA-Schäden und Seneszenz

5. Stojanovic B, et al.

Oxidative stress-driven cellular senescence: mechanistic crosstalk and therapeutic horizons.

Antioxidants (Basel). 2025 Aug 12;14(8):987.

doi: [doi:10.3390/antiox14080987](https://doi.org/10.3390/antiox14080987).

PMID: [40867884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40867884/);

PMCID: [PMC12383077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC12383077/) .

6. Wang L, et al.

Exploiting senescence for the treatment of cancer.

Nature Reviews Cancer. 2022 Jun;22(6):340-355.

doi: [doi:10.1038/s41568-022-00450-9](https://doi.org/10.1038/s41568-022-00450-9).

PMID: [35241831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35241831/).

Physiologische vs. pathologische Seneszenz

7. Huang W, et al.

Cellular senescence: the good, the bad and the unknown.

Nature Reviews Nephrology. 2022 Oct;18(10):611-627.

doi: [10.1038/s41581-022-00601-z](https://doi.org/10.1038/s41581-022-00601-z)

PMID: [35922662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35922662/); PMCID: [PMC9362342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9362342/)

Stoffwechselinterventionen und Alterungskontext

8. Wei S-J, et al.

Ketogenic diet induces p53-dependent cellular senescence in multiple organs.

Science Advances. 2024 May 17;10(20):eado1463.

doi: [10.1126/sciadv.ado1463](https://doi.org/10.1126/sciadv.ado1463)

PMID: [38758782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38758782/); PMCID: [PMC11100565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC11100565/)

Entzündung, SASP und Seneszenz-Persistenz

10. Coppé J-P, et al.

The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression.

Annual Review of Pathology. 2010;5:99-118.

doi: [10.1146/annurev-pathol-121808-102144](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144)

PMID: [20078217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20078217/); PMCID: [PMC4166495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4166495/) .

Lebensstilmodulation und Seneszenzbelastung

11. Englund DA, et al.

Exercise reduces circulating biomarkers of cellular senescence in humans.

Aging Cell. 2021 Jul;20(7):e13415.

doi: [10.1111/accel.13415](https://doi.org/10.1111/accel.13415).

PMID: [34101960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101960/); PMCID: [PMC8282238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8282238/) .

Rahmenkonzept für Alterung auf Systemebene

12. **Cheng RZ.** *A Two-Tier Systems Medicine Model for Human Longevity: Restorative and Regenerative Pathways to the 120-Year Lifespan Potential.*

Preprints.org. 2025; 2025121191.

doi: doi.org/10.20944/preprints202512.1191.v1

Orthomolekulare Medizin

Orthomolekulare Medizin setzt eine sichere und wirksame Ernährungstherapie zur Bekämpfung von Krankheiten ein. Für weitere Informationen:

<http://www.orthomolecular.org>

Der von Experten begutachtete Orthomolecular Medicine News Service ist eine gemeinnützige und nicht-kommerzielle Informationsquelle.

Redaktioneller Prüfungsausschuss:

Bitte sehen Sie am Ende der [engl. Originalversion](#) nach !

(übersetzt mit DeepL.com, v22n03, GD)