

Eliminación de células senescentes

Lo que revela un descubrimiento japonés PGAM1-CHK1 y por qué el envejecimiento acelerado es modificable

Richard Z. Cheng, MD, PhD

Editor Jefe, Orthomolecular Medicine News Service (OMNS)

Introducción

El envejecimiento suele hablarse como si fuera un proceso biológico único e inevitable. Sin embargo, la gerociencia moderna reconoce cada vez más que el envejecimiento es **heterogéneo**: comprende tanto **el envejecimiento fisiológico**, que depende del tiempo e inevitable, como **el envejecimiento acelerado**, que refleja el estrés biológico crónico y es, al menos en parte, modificable.

Un estudio reciente de un grupo de investigación japonés, publicado en *Signal Transduction and Targeted Therapy*, aporta un nivel poco común de claridad molecular sobre esta distinción. El trabajo demuestra que **las células senescentes ("envejecidas") no solo persisten pasivamente**, sino que sobreviven activamente explotando un entorno metabólico y de reparación del ADN estresado. Este descubrimiento tiene importantes implicaciones para la medicina anti-envejecimiento y para cómo debe abordarse clínicamente la senescencia.

1. El descubrimiento japonés: un circuito de supervivencia impulsado por lactato en células senescentes

Los investigadores japoneses identificaron una dependencia de supervivencia previamente infravalorada en células senescentes. Sus principales hallazgos pueden resumirse de la siguiente manera:

- Las células senescentes, a pesar de estar detenidas por el crecimiento, mantienen **un alto flujo glucolítico**
- Este estado metabólico genera **lactato**, que funciona como un metabolito señalizador en lugar de un residuo metabólico
- El lactato estabiliza una interacción aberrante entre **PGAM1** (una enzima glucolítica) y **Chk1** (quinasa punto de control 1, un regulador central del daño al ADN/estrés de replicación)
- Esta **interacción PGAM1-Chk1** activa programas de supervivencia aguas abajo, incluyendo **HIF-2α** y **FOXO1**, apoyando la actividad metabólica, la tolerancia al daño del ADN y la resistencia a la apoptosis
- La alteración farmacológica de esta interacción elimina selectivamente las células senescentes en modelos experimentales

En términos sencillos, el estudio identifica un **"circuito de soporte vital" dependiente del terreno**:

La señalización de la glucólisis → el lactato → tolerancia a la reparación en puntos de control → persistencia senescente

Esto supone un avance significativo. Desplaza la senescencia de considerarse un fenómeno pasivo en la fase final a un **estado activo de supervivencia apoyado por el estrés**.

2. Por qué esto es importante para la medicina antienvjecimiento

La acumulación de células senescentes con la edad está fuertemente asociada con disfunción tisular, inflamación crónica (a través de SASP), regeneración deteriorada y mayor riesgo de enfermedad. En consecuencia, la **senólisis**—la eliminación selectiva de células senescentes—se ha convertido en un foco principal en la investigación sobre la longevidad.

Lo que distingue a este estudio japonés es que demuestra **cómo** sobreviven las células senescentes. En lugar de depender de la citotoxicidad inespecífica, el enfoque aprovecha una **vulnerabilidad selectiva** creada por la distorsión metabólica y la tolerancia al daño del ADN. Esto proporciona una prueba de concepto convincente de que las células senescentes *pueden* ser destruidas selectivamente.

Al mismo tiempo, el estudio plantea una cuestión más profunda e importante:

¿Por qué las células senescentes dependen cada vez más de la glucólisis, el lactato y la tolerancia al daño mediada por Chk1 en primer lugar?

La respuesta apunta río arriba hacia el terreno biológico.

3. Senescencia, envejecimiento natural y envejecimiento acelerado

La senescencia celular en sí no es inherentemente patológica. La senescencia transitoria desempeña un papel esencial en el desarrollo, la supresión tumoral, la cicatrización de heridas y la remodelación de tejidos. Esta **senescencia fisiológica** normalmente se limita en el tiempo y se elimina de forma eficiente.

En cambio, el **envejecimiento acelerado** se caracteriza por la acumulación excesiva y persistencia de células senescentes. En *la Medicina Ortomolecular Integrativa (IOM)*, esta senescencia acelerada se considera una **manifestación posterior de los motores de raíz aguas arriba**: factores biológicos crónicos que refuercen respuestas sostenidas de daño al ADN, distorsión metabólica y bucles inflamatorios de retroalimentación.

El estudio japonés PGAM1-Chk1 aborda precisamente esta persistencia patológica. No desafía el envejecimiento natural; Explica **por qué las células senescentes no se resuelven bajo condiciones de estrés crónico**.

4. Terreno metabólico: estrategias bajas en carbohidratos y cetogénicas

Una implicación central del descubrimiento japonés es que las **células senescentes están metabólicamente soportadas**. Su persistencia depende de la glucólisis y la señalización del lactato.

Trabajos independientes en *Nature Metabolism* han demostrado que las células senescentes pueden adoptar **glucólisis aeróbica dependiente de PDK4 con mayor producción de lactato**, incluso mientras permanecen detenidas en el crecimiento. Esto refleja la dependencia metabólica explotada por la interacción PGAM1-Chk1.

Desde esta perspectiva, **las estrategias dietéticas bajas en carbohidratos y cetogénicas** ocupan un lugar legítimo en la medicina antienvjecimiento, no como terapias senolíticas, sino como **intervenciones que modifican el terreno**:

- La reducción de la disponibilidad de glucosa disminuye el flujo glucolítico
- La reducción de la glucólisis disminuye la generación y la señalización de lactato
- La reducción de la señalización del lactato desestabiliza la persistencia senescente

Estos enfoques se entienden mejor como **alteraciones senomorfas** del entorno que favorece la supervivencia senescente, en lugar de como agentes que matan directamente las células senescentes.

5. Estrés oxidativo, inflamación y dependencia de Chk1

Chk1 no es una "proteína de envejecimiento"; es una **quinasa de respuesta al estrés**. La dependencia persistente de Chk1 refleja daños continuos en el ADN y estrés de replicación, a menudo impulsados por una carga oxidativa e inflamatoria.

Una amplia literatura demuestra que:

- El estrés oxidativo crónico promueve la respuesta al daño del ADN, la señalización y la senescencia
- La señalización inflamatoria refuerza la senescencia mediante bucles de retroalimentación SASP
- La reducción de la carga oxidativa e inflamatoria puede atenuar la senescencia inducida por el estrés en múltiples modelos

El énfasis del estudio japonés en **la tolerancia al daño mediada por Chk1** implica, por tanto, implícitamente **el desequilibrio redox y la inflamación crónica** como factores ascendentes de la persistencia senescente.

La medicina ortomolecular aborda este dominio directamente restaurando la capacidad antioxidante, el equilibrio redox (氧化还原系统), la función mitocondrial y la suficiencia de micronutrientes, **no inhibiendo Chk1, sino reduciendo la necesidad biológica de supervivencia dependiente de puntos de control**.

6. Contexto endocrino, eje CIV y TRHB

Aunque el estudio japonés no examina explícitamente la regulación hormonal, sus hallazgos se cruzan con la biología endocrina de manera importante.

Dentro de la IOM, el **eje Insulina-Cortisol-Vitamina C (VIC)** integra el control metabólico, la fisiología del estrés y la regulación redox:

- La resistencia a la insulina y la desregulación del cortisol aumentan el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la carga de daño al ADN
- La vitamina C desempeña un papel esencial en la defensa antioxidante, la esteroidogénesis suprarrenal y la regulación redox mitocondrial

Estos factores influyen directamente en los mismos factores estresantes —reprogramación glucolítica y dependencia de puntos de control— identificados en el trabajo japonés.

De manera similar, **la terapia de reemplazo hormonal bioidéntico (TRHB)** influye en la función mitocondrial, la señalización del estrés oxidativo y las vías de respuesta al daño del ADN. Los datos humanos emergentes sugieren que el ambiente hormonal puede alterar biomarcadores circulantes asociados a la senescencia, lo que indica que el contexto endocrino modula la biología de la senescencia, incluso si los enlaces moleculares precisos siguen siendo investigados.

Es importante destacar que ni el eje del VI ni la THS deben considerarse tratamientos anti-senescencia directos. Más bien, pueden **reducir los factores que impulsan a las células a una senescencia estabilizada por estrés**.

7. El sistema antienvjecimiento de dos niveles

El descubrimiento japonés de PGAM1-Chk1 encaja naturalmente dentro de un **modelo de dos niveles de medicina antienvjecimiento**:

- **Nivel 1: Medicina Restaurativa**Reducir los factores que impulsan aguas arriba: **distorsión metabólica, estrés oxidativo, inflamación, desequilibrio endocrino, que aceleran la formación y persistencia de la senescencia.**
- **Nivel 2: Intervenciones Dirigidas / Regenerativas**Aplica senolíticos u otras herramientas dirigidas una vez que el terreno biológico se haya estabilizado.

El estudio japonés representa una **herramienta poderosa relevante para el Nivel 2**, pero su propia lógica mecanicista refuerza por qué **la corrección del terreno de Nivel 1 es indispensable** para un beneficio duradero.

Conclusión

El descubrimiento japonés de que las células senescentes dependen de **la señalización de lactato derivada de la glucólisis y de la tolerancia al daño del ADN mediada por Chk1** proporciona una sólida base mecanicista para una comprensión basada en el terreno del envejecimiento acelerado.

Confirma que las células senescentes son **supervivientes activas**, mantenidas por metabolismo distorsionado y señalización de estrés. Eliminar esas células es importante. Prevenir su formación acelerada y persistencia es más importante.

Este equilibrio —entre la eliminación selectiva y la prevención upstream— es la esencia de **la Medicina Ortomolecular Integrativa** y de la medicina antienvejecimiento racional en el siglo XXI.

Aviso legal

Este artículo es solo para discusión científica e intercambio de información y no constituye asesoramiento médico. Cualquier intervención discutida debe realizarse **bajo la supervisión de un profesional sanitario formado y con experiencia.**

Referencias clave y lecturas adicionales

Ancla mecanicista primaria (descubrimiento japonés)

1. Mikawa T, et al.

La abrogación de interacciones glicolíticas aberrantes elimina las células senescentes y alivia disfunciones relacionadas con el envejecimiento.

Transducción de señales y terapia dirigida. 15 de diciembre de 2025; 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.

Reprogramación metabólica, glucólisis y lactato en senescencia

2. Dou X, et al. El hipercatabolismo dependiente de PDK4 y la producción de lactato de células senescentes favorecen la malignidad cancerosa.

Nature Metabolism. noviembre de 2023; 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. mayo de 2024; 6(5):980; Jul; 6(7):1416.)

3. Sabbatinelli J, et al.

Donde el metabolismo se encuentra con la senescencia: céntrese en las células endoteliales.

Fronteras en fisiología. 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.

Metabolismo de lípidos y glucosa en senescencia.

Fronteras en Nutrición. 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/) .

Estrés oxidativo, respuesta al daño al ADN y senescencia

5. Stojanovic B, et al.

Senescencia celular impulsada por estrés oxidativo: diafonía mecanicista y horizontes terapéuticos.

Antioxidantes (Basilea). 12 de agosto de 2025; 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.

Aprovechando la senescencia para el tratamiento del cáncer.

Nature Reviews Cancer. junio 2022; 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/).

Senescencia fisiológica vs. patológica

7. Huang W, et al.

Senescencia celular: lo bueno, lo malo y lo desconocido.
Nature Reviews Nephrology. Octubre de 2022; 18(10):611-627.
doi: [10.1038/s41581-022-00601-z](https://doi.org/10.1038/s41581-022-00601-z)
PMID: 35922662; PMCID: [PMC9362342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9362342/)

Intervenciones metabólicas y contexto del envejecimiento

8. Wei S-J, et al.

La dieta cetogénica induce la senescencia celular dependiente de p53 en múltiples órganos.
Avances Científicos. 17 de mayo de 2024; 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/)

Inflamación, SASP y persistencia senescente

10. Coppé, J-P, et al.

El fenotipo secretor asociado a la senescencia: el lado oscuro de la supresión tumoral.
Revisión Anual de Patología. 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/) .

Modulación del estilo de vida y carga senescente

11. Englund DA, et al.

El ejercicio reduce los biomarcadores circulantes de la senescencia celular en humanos.
Célula de envejecimiento. Jul. 2021; 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/) .

Marco de envejecimiento a nivel de sistemas

12. Cheng RZ. *Un modelo de medicina sistémica de dos niveles para la longevidad humana: vías restaurativas y regenerativas hacia el potencial de vida de 120 años.*
Preprints.org. 2025; 2025121191.doi
: doi.org/10.20944/preprints202512.1191.v1