

Remoção de células senescentes

O que uma descoberta japonesa PGAM1-CHK1 revela e por que o envelhecimento acelerado é modificável

Richard Z. Cheng, MD, PhD

Editor-Chefe, Orthomolecular Medicine News Service (OMNS)

Introdução

O envelhecimento é frequentemente falado como se fosse um processo biológico único e inevitável. No entanto, a gerociência moderna reconhece cada vez mais que o envelhecimento é **heterogêneo**: inclui tanto **o envelhecimento fisiológico**, que depende do tempo e é inevitável, quanto **o envelhecimento acelerado**, que reflete estresse biológico crônico e é, ao menos em parte, modificável.

Um estudo recente de um grupo de pesquisa japonês, publicado na *Signal Transduction and Targeted Therapy*, oferece um nível raro de clareza molecular sobre essa distinção. O trabalho demonstra que **as células senescentes ("envelhecidas") não apenas persistem passivamente**, mas também sobrevivem ativamente explorando um ambiente metabólico e de reparo de DNA estressado. Essa descoberta tem implicações importantes para a medicina antienvelhecimento e para a forma como a senescência deve ser tratada clinicamente.

1. A Descoberta Japonesa: Um Circuito de Sobrevivência Movido a Lactato em Células Senescentes

Os pesquisadores japoneses identificaram uma dependência de sobrevivência anteriormente subvalorizada em células senescentes. Suas principais conclusões podem ser resumidas da seguinte forma:

- As células senescentes, apesar de serem interrompidas pelo crescimento, mantêm **um alto fluxo glicolítico**
- Esse estado metabólico gera **lactato**, que funciona como um metabólito sinalizador em vez de um resíduo metabólico
- O lactato estabiliza uma interação aberrante entre **PGAM1** (uma enzima glicolítica) e **Chk1** (quinase checkpoint 1, um regulador central de danos ao DNA/estresse de replicação)
- Essa **interação PGAM1-Chk1** ativa programas de sobrevivência a jusante, incluindo **HIF-2α** e **FOXO1**, apoiando a atividade metabólica, tolerância a danos ao DNA e resistência à apoptose
- A alteração farmacológica dessa interação elimina seletivamente células senescentes em modelos experimentais

Em termos simples, o estudo identifica um **"circuito de suporte de vida" dependente do terreno**:

Sinalização de glicólise do lactato → → tolerância à reparação → persistência senescente

Este é um passo significativo adiante. Isso transforma a senescência de um fenômeno passivo na fase final para um **estado ativo de sobrevivência sustentado pelo estresse**.

2. Por que isso é importante para a medicina antienvelhecimento

O acúmulo de células senescentes com a idade está fortemente associado à disfunção tecidual, inflamação crônica (via SASP), regeneração prejudicada e aumento do risco de doença. Como resultado, a **senólise** — a remoção seletiva de células senescentes — tornou-se um foco importante na pesquisa sobre longevidade.

O que diferencia este estudo japonês é que ele demonstra **como** as células senescentes sobrevivem. Em vez de depender da citotoxicidade inespecífica, a abordagem aproveita uma **vulnerabilidade seletiva** criada pela distorção metabólica e pela tolerância a danos ao DNA. Isso fornece uma prova convincente de que células senescentes *podem* ser destruídas seletivamente.

Ao mesmo tempo, o estudo levanta uma questão mais profunda e importante:

Por que as células senescentes dependem cada vez mais da glicólise, lactato e tolerância a danos mediada por Chk1 em primeiro lugar?

A resposta aponta rio acima para o terreno biológico.

3. Senescência, envelhecimento natural e envelhecimento acelerado

A senescência celular em si não é inerentemente patológica. A senescência transitória desempenha um papel essencial no desenvolvimento, supressão tumoral, cicatrização de feridas e remodelação tecidual. Essa **senescência fisiológica** normalmente é limitada no tempo e eliminada de forma eficiente.

O envelhecimento acelerado, por outro lado, é caracterizado pelo acúmulo excessivo e persistência de células senescentes. *Na Medicina Ortomolecular Integrativa (IOM)*, essa senescência acelerada é considerada uma **manifestação posterior dos motores radiculares a montante**: fatores biológicos crônicos que reforçam respostas sustentadas de danos ao DNA, distorção metabólica e circuitos inflamatórios de retroalimentação.

O estudo japonês PGAM1-Chk1 aborda exatamente essa persistência patológica. Ela não desafia o envelhecimento natural; Isso explica **por que as células senescentes não se resolvem sob condições de estresse crônico**.

4. Terreno metabólico: estratégias low-carb e cetogênicas

Uma implicação central da descoberta japonesa é que **as células senescentes são metabolicamente suportadas**. Sua persistência depende da glicólise e da sinalização do lactato.

Trabalhos independentes na *Nature Metabolism* mostraram que células senescentes podem adotar **glicólise aeróbica dependente de PDK4 com aumento na produção de lactato**, mesmo permanecendo paradas no crescimento. Isso reflete a dependência metabólica explorada pela interação PGAM1-Chk1.

Sob essa perspectiva, **estratégias alimentares low-carb e cetogênicas** ocupam um lugar legítimo na medicina anti-envelhecimento, não como terapias senolíticas, mas como **intervenções que mudam o terreno**:

- A redução da disponibilidade de glicose diminui o fluxo glicolítico
- A redução da glicólise diminui a geração e a sinalização de lactato
- Redução da sinalização de lactato desestabiliza a persistência senescente

Essas abordagens são melhor compreendidas como **alterações senomórficas** do ambiente que promovem a sobrevivência senescente, e não como agentes que matam diretamente as células senescentes.

5. Estresse oxidativo, inflamação e dependência de Chk1

Chk1 não é uma "proteína envelhecida"; é uma **quinase de resposta ao estresse**. A dependência persistente de Chk1 reflete danos contínuos ao DNA e estresse de replicação, frequentemente impulsionados por carga oxidativa e inflamatória.

Uma ampla literatura mostra que:

- O estresse oxidativo crônico promove a resposta ao dano ao DNA, a sinalização e a senescência
- Sinalização inflamatória reforça a senescência usando loops de retroalimentação SASP
- A redução da carga oxidativa e inflamatória pode atenuar a senescência induzida pelo estresse em múltiplos modelos

A ênfase do estudo japonês na **tolerância a danos mediada por Chk1**, portanto, implica implicitamente **desequilíbrio redox e inflamação crônica** como fatores ascendentes da persistência senescente.

A medicina ortomolecular aborda esse domínio diretamente ao restaurar a capacidade antioxidante, o equilíbrio redox (氧化还原系统), a função mitocondrial e a suficiência de micronutrientes, **não inibindo Chk1, mas reduzindo a necessidade biológica de sobrevivência dependente de pontos de controle**.

6. Contexto endócrino, eixo VSD e HRBT

Embora o estudo japonês não examine explicitamente a regulação hormonal, seus achados se cruzam com a biologia endócrina de maneiras importantes.

Dentro do IOM, o **eixo Insulina-Cortisol-Vitamina C (VC)** integra controle metabólico, fisiologia do estresse e regulação redox:

- A resistência à insulina e a desregulação do cortisol aumentam o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e a carga de dano ao DNA
- A vitamina C desempenha um papel essencial na defesa antioxidante, esteroidogênese adrenal e regulação redox mitocondrial

Esses fatores influenciam diretamente os mesmos estressores—reprogramação glicolítica e dependência de checkpoints—identificados no trabalho japonês.

De forma semelhante, a **terapia de reposição hormonal bioidêntica (TRHB)** influencia a função mitocondrial, a sinalização do estresse oxidativo e as vias de resposta ao dano ao DNA. Dados humanos emergentes sugerem que o ambiente hormonal pode alterar biomarcadores circulantes associados à senescência, indicando que o contexto endócrino modula a biologia da senescência, mesmo que os links moleculares precisos ainda estejam sendo investigados.

Importante ressaltar que nem o eixo do VG nem a THS devem ser considerados tratamentos anti-senescência diretos. Em vez disso, podem **reduzir os fatores que levam as células à senescência estabilizada pelo estresse**.

7. O sistema anti-envelhecimento de dois níveis

A descoberta japonesa do PGAM1-Chk1 se encaixa naturalmente em um **modelo de medicina anti-envelhecimento em dois níveis**:

- **Nível 1: Medicina Restauradora** Reduza os fatores impulsionadores a montante: **distorção metabólica, estresse oxidativo, inflamação, desequilíbrio endócrino, que aceleram a formação e persistência da senescência.**
- **Nível 2: Intervenções Direcionadas/Regenerativas** Aplique senolíticos ou outras ferramentas direcionadas assim que o terreno biológico estiver estabilizado.

O estudo japonês representa uma **ferramenta poderosa relevante para o Nível 2**, mas sua própria lógica mecanicista reforça por que **a correção de solo do Nível 1 é indispensável** para um benefício duradouro.

Conclusão

A descoberta japonesa de que as células senescentes dependem da **sinalização de lactato derivada da glicólise e da tolerância mediada por Chk1 ao dano ao DNA** fornece uma forte base mecanicista para uma compreensão baseada em campo do envelhecimento acelerado.

Confirma que as células senescentes são **sobreviventes ativas**, mantidas por metabolismo distorcido e sinalização de estresse. Remover essas células é importante. Evitar sua formação acelerada e persistência é mais importante.

Esse equilíbrio — entre eliminação seletiva e prevenção upstream — está no cerne da **Medicina Ortomolecular Integrativa** e da medicina antienvhecimento racional no século XXI.

Aviso jurídico

Este artigo é apenas para discussão científica e troca de informações e não constitui aconselhamento médico. Qualquer intervenção discutida deve ser realizada **sob supervisão de um profissional de saúde treinado e experiente**.

Referências-chave e leituras adicionais

Âncora mecanicista primária (descoberta japonesa)

1. Mikawa T, et al.

A abrogação das interações glicolíticas aberrantes mata as células senescentes e alivia disfunções relacionadas ao envelhecimento.

Transdução de sinal e terapia direcionada. 15 de dezembro 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.

Reprogramação metabólica, glicólise e lactato em senescência

2. Dou X, et al. Hipercatabolismo dependente de PDK4 e produção de lactato de células senescentes promovem malignidade cancerígena.

Nature Metabolism. 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/) .(Erro de digitação: Nat Metab. Maio de 2024; 6(5):980; Jul; 6(7):1416.)

3. Sabbatinelli J, et al.

Onde o metabolismo encontra a senescência: Foque nas células endoteliais.

Fronteiras na fisiologia. 2019;10:1523.

DOI: [DOI:10.3389/FPYS.2019.01523](https://doi.org/10.3389/FPYS.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 dos lipídios e da glicose em senescência.

Fronteiras na Nutrição. 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/) .

Estresse oxidativo, resposta a danos ao DNA e senescência

5. Stojanovic B, et al.

Senescência celular impulsionada pelo estresse oxidativo: diafonia mecanicista e horizontes terapêuticos.

Antioxidantes (Basel). 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.

Aproveitando a senescência para o tratamento do câncer.

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/).

Senescência fisiológica vs. patológica

7. Huang W, et al.

Senescência Celular: O Bom, o Mau e o Desconhecido.
Nature Reviews Nefrologia. outubro 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/35922662/)

Intervenções Metabólicas e o Contexto do Envelhecimento

8. Wei S-J, et al.

A dieta cetogênica induz senescência celular dependente de p53 em múltiplos órgãos.
Avanços Científicos. 17 de maio 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/38758782/)

Inflamação, SASP e persistência senescente

10. Coppé, J-P, et al.

O fenótipo secretor associado à senescência: o lado sombrio da supressão tumoral.
Revisão Anual de Patologia. 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/20078217/) .

Modulação do estilo de vida e carga senescente

11. Englund DA, et al.

O exercício reduz os biomarcadores circulantes da senescência celular em humanos.
Célula de envelhecimento. Jul. 2021; 20(7):e13415.
DOI: [10.1111/ACEL.13415](https://doi.org/10.1111/ACEL.13415). PMID: [34101960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101960/); PMCID: [PMC8282238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101960/) .

Estrutura de envelhecimento em nível de sistema

12. Cheng RZ. *Um modelo de medicina sistêmica em dois níveis para a longevidade humana: vias restauradoras e regenerativas para um potencial de vida de 120 anos.*
Preprints.org. 2025; 2025121191.doi: doi.org/10.20944/preprints202512.1191.v1