

Klotho, riñón, inflamación y envejecimiento

Alberto Ortiz, Jefe de Servicio de Nefrología, IIS-Fundación Jiménez Díaz.

¿Quién es Klotho?

Klotho era la hija menor de Zeus, que hilaba con su rueca las hebras de la vida

¿Qué es Klotho?

Klotho es una proteína que se descubrió en 1997 en unos ratones que envejecían rápidamente (1). El defecto de estos ratones era una falta de Klotho. Desde entonces se ha comprobado que Klotho es una proteína presente en la membrana celular y también en la circulación sanguínea donde funciona como una hormona anti-envejecimiento.

Klotho y envejecimiento

Los ratones que no tienen Klotho sufren un envejecimiento acelerado con lesiones vasculares y muerte prematura y el exceso de Klotho prolonga la vida de ratones (2).

Klotho tiene múltiples acciones anti-envejecimiento, que incluyen la regulación del metabolismo del fósforo y acciones antioxidantes. Resulta interesante comprobar que los niveles de fósforo en suero están elevados en la progeria, una enfermedad humana en la que los pacientes envejecen durante la infancia (3)

Envejecimiento e inflamación

Existen muchos factores que contribuyen al envejecimiento, entre los que destacan la inflamación y el stress oxidativo. La inflamación es una fuente de stress oxidativo y tanto la inflamación como el stress oxidativo se han relacionado con múltiples enfermedades asociadas al envejecimiento como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

Enfermedad renal y envejecimiento

La principal fuente de klotho es el riñón. Las células renales secretan Klotho al medio que las rodea, de forma que a través de la circulación llega a los diversos órganos de nuestro cuerpo, donde ejerce su función anti-envejecimiento. Los niveles circulantes de Klotho están disminuidos en pacientes con enfermedades renales. Los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis tienen un envejecimiento acelerado y una menor supervivencia que la población general y sufren con más frecuencia enfermedades asociadas al envejecimiento como enfermedades cardiovasculares, óseas y otras. Esto se debe a que la diálisis no sustituye todas las funciones del riñón.

El riñón, una fuente de hormonas que evitan la enfermedad

La función más conocida del riñón es el mantenimiento del equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico y la excreción de toxinas y productos de desecho del metabolismo. Menos conocido es el hecho de que secreta importantes hormonas que evitan enfermedades. La diálisis sustituye algunas funciones del riñón pero no la de producir hormonas. Por ello es preciso suministrar a los paciente con enfermedad renal hormonas normalmente producidos por el riñón, como la eritropoyetina que combate al anemia y la vitamina D activa, que mejora la salud ósea y facilita las defensas frente a numerosas enfermedades. Sin embargo, todavía no es posible suplir la falta de Klotho.

Estudios en la Fundación Jiménez Díaz

Cuatro grupos de investigación de la Red de Investigación Renal (REDinREN), perteneciente al Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Ciencia e Innovación, han concluido que la inflamación disminuye la producción de Klotho en el riñón (4). El equipo estaba codirigido por Alberto Ortiz, investigador de la Unidad de Nefrología de la Fundación Jiménez Díaz y Ana B. Sanz del Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz y el trabajo ha sido publicado en la mejor revista de Nefrología, J Am Soc Nephrol, con un factor de impacto de 8,3.

La identificación de la inflamación, y, en concreto, de las citoquinas TNF (factor de necrosis tumoral) y TWEAK como las causas de la disminución de Klotho en las enfermedades renales abre las puertas al diseño de nuevas estrategias de tratamiento del envejecimiento. Es más, los investigadores identificaron al factor de transcripción NF-kappaB como la vía final común intracelular a través de la cual diversos mediadores de la inflamación disminuyen la producción de la hormona anti envejecimiento Klotho en el riñón.

Por otra parte estos autores comprobaron que los niveles de Klotho disminuyen drásticamente en el fracaso renal agudo y que esto es evitable con tratamientos dirigidos frente al mediador de la inflamación TWEAK. El fracaso renal agudo humano tiene una mortalidad del 50% y el riesgo de muerte permanece elevado durante un largo periodo después de la recuperación del fracaso renal. Curiosamente la disminución del Klotho renal persistió después de mejorar la función del riñón, lo que podría estar relacionado con la persistencia del riesgo vital después de la recuperación del fracaso renal agudo.

¿Cómo pueden mejorar estos hallazgos la salud humana?

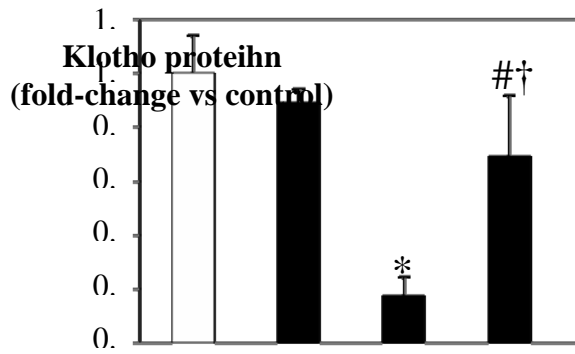
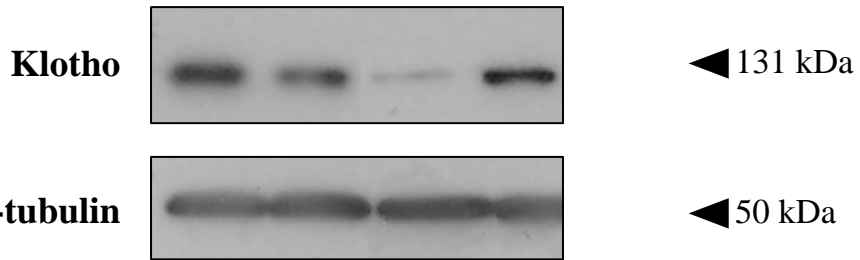
Estos hallazgos pueden traducirse en avances para la salud humana y el equipo del IIS-Fundación Jiménez Díaz está trabajando activamente para facilitar la traslación clínica de estos hallazgos. Entre las diferentes posibilidades abiertas destacamos:

1. La identificación de un defecto de Klotho en el fracaso renal agudo permitirá diseñar tratamientos antiinflamatorios o sustitutivos de Klotho para intentar disminuir la mortalidad de esta enfermedad
2. La identificación de un defecto de Klotho durante la inflamación podría convertir Klotho en una diana a monitorizar para el seguimiento de tratamientos antiinflamatorios así como eventualmente, cuando Klotho recombinante esté disponible, testar su utilidad para disminuir la morbimortalidad en enfermedades inflamatorias crónicas incluida la insuficiencia renal crónica
3. La identificación de citoquinas y de factores de transcripción concretos en la regulación negativa de Klotho durante la inflamación permitirá diseñar o aplicar tratamientos dirigidos frente a estas moléculas a fin de mitigar las consecuencias adversas sobre el envejecimiento de la inflamación crónica
4. Como el envejecimiento se asocia a un aumento de los niveles de inflamación sistémica, estos hallazgos sugieren que se podría generar un círculo vicioso en el que el envejecimiento genere inflamación, la inflamación disminuya Klotho y la disminución de Klotho acelere el envejecimiento. Por ello, las estrategias indicadas en los puntos anteriores podrían eventualmente resultar útiles en la población general cuando envejece.

Referencias

1. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, McGuinness OP, Chikuda H, Yamaguchi M, Kawaguchi H, Shimomura I, Takayama Y, Herz J, Kahn CR, Rosenblatt KP, Kuro-o M. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. **Science**. 2005;309:1829-33
2. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. **Nature**. 1997;390:45-51
3. Ortiz A. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. **N Engl J Med**. 2008;358:2410
4. Moreno JA, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD, Suárez-Alvarez B, Lopez-Larrea C, Jakubowski A, Blanco J, Ramirez R, Selgas R, Ruiz-Ortega M, Egido J, Ortiz A, Sanz AB. The Inflammatory Cytokines TWEAK and TNF{alpha} Reduce Renal Klotho Expression through NF{kappa}B. **J Am Soc Nephrol**. 2011 Jul;22:1315-25

AKI	-	-	+	+
anti-TWEAK	-	+	-	+



AKI	-	-	+	+
anti-TWEAK	-	+	-	+