



El gran papel de Klotho*

Fabiana Verónica Delgado Trochel^a

Resumen: Klotho es una proteína transmembrana de un solo paso que consta de 1012 aminoácidos y se expresa fuerte y débilmente en células epiteliales renales tubulares distales y proximales, respectivamente. Existen cuatro grupos de proteínas Klotho. El gen *a Klotho* se expresa abundantemente en riñones, glándulas paratiroides, plexo coroideo, así como en la corteza cerebral, la médula espinal, el cerebelo, el hipotálamo, la hipófisis, las glándulas paratiroides, el ovario, los testículos, las células epiteliales del seno, la placenta, el páncreas, el oído interno, el endotelio vascular del músculo liso y el intestino. Klotho exhibe múltiples funciones, además de la excreción de fosfato, incluida la mejora del estrés oxidativo y la inhibición de vías de señalización del factor de crecimiento de insulina, Wnt/ β -catenina, la transformación del factor de crecimiento- β 1 y el objetivo mecanicista de la señalización de rapamicina, de modo que se obtiene un importante papel dentro de un sinnúmero de eventos patológicos como, por ejemplo, el que causó la reciente pandemia generada por el COVID-19. Tanto nuevos trabajos como anteriores en humanos y ratones (p. ej., el impacto de Klotho en cuadros de lesión pulmonar aguda) proporcionan una fuerte justificación para examinar más a fondo el papel del Klotho en la salud y el envejecimiento.

Palabras clave: envejecimiento; COVID-19; proteínas de la membrana

Recibido: 21/07/2020 **Aceptado:** 15/6/2021 **Disponible en línea:** día, mes y año

Cómo citar: (Según formato de la revista, APA, Vancouver, IEEE etc.)

* Artículo de revisión.

^a Médico cirujano, licenciada en Humanidades, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.
Correo electrónico: fabiana.veronica@hotmail.com

The Great Role of Klotho

Resumen: Klotho is a single-pass transmembrane protein consisting of 1012 amino acids and it is strongly and weakly expressed in distal and proximal renal tubular epithelial cells, respectively. There are four groups of Klotho proteins. The *α Klotho* gene is abundantly expressed in kidneys, parathyroid glands, choroid plexus, as well as in the cerebral cortex, spinal cord, cerebellum, hypothalamus, pituitary gland, parathyroid glands, ovary, testis, breast epithelial cells, placenta, pancreas, inner ear, smooth muscle vascular endothelium, and intestine. Klotho exhibits multiple functions in addition to phosphate excretion, including enhancement of oxidative stress and inhibition of insulin growth factor signaling pathways, Wnt/ β -catenin, transforming growth factor- β 1 and mechanistic target of rapamycin, thus eliciting an important role within a myriad of pathological events such as, for example, the one caused by the recent COVID-19 pandemic. Both new and previous work in humans and mice (e.g., the impact of Klotho on acute lung injury) provide a strong rationale to further examine the role of Klotho in health and aging.

Keywords: aging; COVID-19; membrane proteins

O grande papel de Klotho

Resumo: Klotho é uma proteína transmembrana de uma etapa que consiste em 1012 aminoácidos e é forte e fracamente expressa em células epiteliais renais tubulares distais e proximais, respectivamente. Existem quatro grupos de proteínas Klotho. O gene *α Klotho* é abundantemente expresso em rins, glândulas paratireóides, plexo coróide, bem como no córtex cerebral, medula espinhal, cerebelo, hipotálamo, glândulas pituitárias, ovário, testículos, células epiteliais do seio, placenta, pâncreas, ouvido interno, endotélio vascular do músculo liso e intestinal. Klotho apresenta múltiplas funções, além da excreção de fosfato, incluindo a melhora do estresse oxidativo e inibição das vias de sinalização do fator de crescimento insulínico, WNT/ β -catenina, transformação do fator de crescimento- β 1 e o objetivo mecanicista da sinalização da rapamicina, de modo que um papel importante dentro de inúmeros eventos patológicos, como o que causou a recente pandemia gerada pela COVID-19. Estudos novos e anteriores em humanos e camundongos (por exemplo, o impacto do Klotho na lesão pulmonar aguda) fornecem uma forte justificativa para examinar melhor o papel do Klotho na saúde e no envelhecimento.

Palavras-chave: envelhecimento; COVID-19; proteínas de membrana

Introducción

Klotho es una proteína transmembrana de un solo paso que consta de 1012 aminoácidos y se expresa fuerte y débilmente en células epiteliales tubulares renales distales y proximales, respectivamente (1).

Existen cuatro grupos de proteínas Klotho que comparten una homología significativa: α Klotho, β Klotho, proteína relacionada con Klotho (KLRP) (una proteína citosólica β glucocerebrosidasa posiblemente implicada en la patogénesis de la enfermedad de Gaucher) y KLPH (Klotho lactase-phlorizin hidrolase, también llamado γ Klotho), expresado en tejido adiposo, riñones, ojo y piel (1, 2).

Revisión

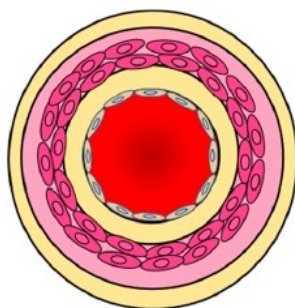
El gen α Klotho se expresa abundantemente en riñones, glándulas paratiroides, plexo coroideo, así como en la corteza cerebral, la médula espinal, el cerebelo, el hipotálamo, la hipófisis, las glándulas paratiroides, el ovario, los testículos, las células epiteliales del seno, la placenta, el páncreas, el oído

interno, las células del músculo liso vascular (Figura 1) o el intestino (3-4). Esto genera dos transcripciones de ARNm diferentes. La transcripción de ARNm 1 construye una proteína transmembrana de 1012 aminoácidos con una secuencia c-terminal intracelular, un dominio transmembrana y, en gran parte, extracelular que contiene dos dominios diferentes, el proximal, el dominio KL-1 y el dominio terminal KL-2. En el ARNm 2 la variante de empalme genera una molécula soluble de 65-70 kDa compuesta solo de una porción c-terminal y un dominio KL (1, 3).

Para la presente revisión se realizó una búsqueda bibliográfica en el motor de búsqueda Scopus y Medline/PubMed; se tienen en cuenta únicamente publicaciones de los últimos cinco años, incluidas siete publicaciones del 2006, 2010, 2011, 2012, 2013 y 2014, en las que se mencionan, describen y correlacionan con otras enfermedades infecciosas, metabólicas, endócrinas, neuroendócrinas, reumatológicas e inmunológicas las distintas acciones de la proteína Klotho.

Efectos moleculares:

- Antioxidante
- Antiinflamatorio
- Antiapoptótico
- Señalización de insulina.



Efectos en la capa media:

- Efectos anticálcicos
- Regulación de la proliferación de VSMC
- Estabilización del fenotipo VSMC
- Supresión de la absorción de fosfato dependiente de Na
- Prevención de la hipertrofia de la capa media.

Efectos íntimos y adventicios:

- Regulación de la disponibilidad de óxido nítrico (NO)
- Mejoría de la disfunción endotelial vascular.
- Prevención de la fibrosis perivascular.

Figura 1. Efectos vasculoprotectores de Klotho. La presencia de Klotho puede ejercer protección pleiotrópica. Efectos contra los cambios arteriales asociados con la edad. VSMC, células musculares lisas vasculares.

Fuente: (42).

Genética

La expresión génica se encuentra regulada por alteraciones epigenéticas, incluida la modificación

de histonas, la metilación del ADN y la expresión de microARN (miARN). Entre estos, miRNAs, que son ARN pequeños, endógenos, no codificantes y monocatenarios de 21-25 nucleótidos; desempeñan

un papel importante en la represión de la expresión génica postranscripcional al unirse a treinta sitios dentro de la región no traducida (30-UTR) de un gen objetivo ARNm (2, 4, 5).

Funciones

Klotho exhibe múltiples funciones, además de la excreción de fosfato. Entre estas se incluye la mejora del estrés oxidativo y la inhibición de vías de señalización del factor de crecimiento de insulina, Wnt/ β -catenina, la transformación del factor de crecimiento- β 1 (FG β 1) y el objetivo mecanicista de la señalización de rapamicina (5, 7-9).

Estrés oxidativo

Varios estudios han descrito la participación del estrés oxidativo en el desarrollo de diversas enfermedades renales, como, por ejemplo, la enfermedad renal diabética (ERD) y la lesión renal aguda (AKI). Sin embargo, en el ensayo Beacon (Evaluación de metil bardoaxolona en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2: la aparición de eventos renales) un defecto en la expresión del gen *Klotho* en ratones acelera la degeneración de múltiples rasgos sensibles a la edad, de modo que muestra cómo la sobreexpresión de Klotho en ratones extiende la vida (2, 8-11).

Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)

Las estructuras cristalinas de α Klotho y β Klotho tienen estudios estructurales de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) cocrystalizado con α Klotho soluble (es decir, el dominio extracelular de α Klotho) y el dominio de unión al ligando FGFR1c20. Los estudios revelaron que α Klotho extiende un largo hilo, denominado “el brazo de unión”, al receptor (RBA: receptor binding arm), que interactúa directamente con FGFR1c. FGF23 encaja en una ranura que es creada entre α Klotho y FGFR1c, con el FGF23 N terminal orientado hacia FGFR1 y el C terminal orientado hacia α Klotho. Los resultados estructurales confirman que los dos componentes del complejo receptor interactúan con distintas regiones del ligando y, de este modo, aclaran la función de α Klotho como el correceptor

obligado para FGF23c. Aunque su afinidad por el FGF23 es baja, el heparan sulfato interactúa con FGFR1 y FGF23 (8, 12-14).

β Klotho ha sido cristalizado con y sin FGF21. De manera similar a la interacción de α Klotho con FGF23, β Klotho interactúa directamente con el término C de FGF21 (5, 15-18); sin embargo, no se pudo resolver la estructura de algunas regiones de este complejo, incluida la RBA de α Klotho (19-23).

Dado el papel de los FGF endocrinos en un rango de respuestas fisiológicas, incluidos minerales y energía metabólica, respuestas al estrés y trastornos relacionados con el envejecimiento, agonistas y antagonistas de estas hormonas son posibles candidatos terapéuticos para diversos trastornos. Los datos estructurales obtenidos para la endocrina espera que los FGF y las proteínas Klotho se aceleren (18).

El desarrollo de estos experimentos en ratones sugieren que la conservación de sodio y la actividad conservadora de calcio de FGF23 podría ser de relevancia fisiológica (22, 24-27). El equilibrio es su función principal. Cabe destacar que la actividad de conservación de sodio del FGF23 podría contribuir, en parte, a su capacidad de aumentar la excreción de fosfato por nefrona, porque la expansión del volumen *per se* (logrado por sodio reabsorción) puede suprimir la reabsorción de fosfato en túbulos proximales (25, 28-31).

Regulación de la expresión de FGF23 Y α Klotho

El mecanismo por el cual los osteocitos producen FGF23 en respuesta al fosfato es desconocido. Una posibilidad es que los osteocitos expresan una supuesta “detección de fosfato receptor” que, cuando se activa, induce la secreción de FGF23, análogo a como las células paratiroides expresan un receptor sensible al calcio, el cual se activa por aumentos de los niveles de calcio en suero y suprime la secreción de paratohormona (PTH) (5-10). Sin embargo, los niveles séricos de FGF23 se correlacionan no solo con niveles de fosfato sérico, sino también con calcio sérico niveles. De hecho, en condiciones de hipocalcemia, un aumento en los niveles de fosfato en suero no conduce a un aumento en niveles de

FGF23 (25, 30, 32-34). Del mismo modo, los niveles de FGF23 no aumentan en respuesta a aumentos en los niveles de calcio en suero en condiciones de hipofosfatemia, lo cual indica que ambos requieren calcio y fosfato para estimular la secreción de FGF23 por osteocitos (37-41).

Klotho-inflamación

Las citocinas también inducen la secreción de hepcidina en el hígado. La hepcidina es una hormona que reduce el hierro circulante y causa deficiencia funcional de hierro cuando se presenta en niveles anormalmente altos. A diferencia de la aldosterona, el hierro es un regulador negativo de los niveles de FGF23, y la deficiencia de hierro aumenta la producción de FGF23 (38, 42-43).

El ARNm de la proteína α Klotho tiene un efecto supresor sobre el vasoconstrictor, angiotensina II. Por el contrario, la administración de bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) aumentan los niveles renales de ARNm de proteínas de α Klotho en ratas, independientemente de la capacidad de estos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) para bajar la presión arterial o reducir la proteinuria (44-46).

Trastornos primarios del eje endocrino *FGF23- α Klotho*

Se observa un exceso primario de FGF23 en el suero de pacientes con síndromes hereditarios con pérdida de fosfato, lo que incluye hipofosfatemia autosómica dominante (ADHR), hipofosfatemia ligada a X (XLH) y raquitismo hipofosfatemémico autosómico recesivo (ARHR). Estos pacientes tienen niveles anormalmente altos de FGF23 en suero que están asociados con hipofosfatemia y a niveles séricos bajos (o inapropiadamente normales) de vitamina D activa, lo que resulta en una inadecuada mineralización ósea (es decir, raquitismo u osteomalacia) y propensión al dolor óseo o deformidades de las extremidades inferiores. ADHR es causado por mutaciones sin sentido en FGF23 que hacen que la proteína FGF23 sea resistente a la inactivación por escisión proteolítica, lo cual resulta

en altos niveles séricos de FGF23 intacto. Los pacientes con XLH portan mutaciones en la endopeptidasa reguladora de fosfato homogénea ligada al X (PHEX) que dan como resultado un aumento de expresión de FGF23, aunque los mecanismos son desconocidos, como, por ejemplo, PHEX no escinde FGF23. Pacientes con ARHR portan mutaciones en el gen que codifica la matriz de dentina fosfoproteína ácida 1 (DMP1), una proteína matricial ósea expresada específicamente por los osteocitos. Sin embargo, el mecanismo por el cual las mutaciones en DMP1 aumentan la expresión de FGF23 es todavía difícil de alcanzar (5-12).

También se observa en pacientes con osteomalacia inducida por tumor que tienen tumores productores de FGF23 y desarrollan síntomas similares a los observados en pacientes con síndromes hereditarios de pérdida de fosfato (29-32).

Se observa una deficiencia primaria en suero del FGF23 en pacientes con calcinosis tumoral familiar (CTF), quienes portan mutaciones de pérdida de función en la glucosil transferasa ppGANTase T3 (GALNT3), ya que codifica esta última. Esta enzima agrega N-acetil galactosamina por O-glucosilación a FGF23 en Thr17, que es adyacente al sitio de escisión proteolítica, lo cual hace que FGF23 sea resistente a la inactivación por proteólisis. Las mutaciones de pérdida de función en GALNT3, por tanto, aumentan (30-40).

Klotho-FGF-riñón

Tres miembros de la familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), FGF19, FGF21 y FGF23 son diferentes de los otros miembros en dos aspectos principales. Estos, en realidad, no son factores de crecimiento, pero sí son factores endocrinos que regulan varios procesos metabólicos. En segundo lugar, sus receptores fisiológicos no son receptores FGF r (FGFR), pero son complejos binarios de FGFR y proteínas Klotho. FGF23 y FGF21 han surgido como marcadores biológicos que comienzan a aumentar en el riñón en la etapa temprana de enfermedad renal crónica (ERC). FGF23 es una hormona fosfática derivada de hueso que se une al complejo α Klotho-FGFR expresado en los túbulos renales para aumentar la excreción de fosfato por la nefrona (10-17).

El aumento de FGF23 se considera necesario para compensar la disminución en el número de nefronas durante la progresión de la ERC y mantener el equilibrio de fosfato. Sin embargo, el aumento en la excreción de fosfato por la nefrona induce daño tumoral renal y acelera la pérdida de esta. La progresión de la ERC también se asocia con un aumento en las partículas de calciproteína (PCP) en la sangre. Las PCP son nanopartículas de calcio-fosfato con la capacidad de inducir daño endotelial en respuestas inflamatorias. El hecho de que los niveles séricos de PCP son correlacionados con calcificación vascular/rigidez y mortalidad en pacientes con ERC sugiere que las PCP pueden servir como “patógenos” de complicaciones cardiovasculares. Al igual que FGF23, FGF21 comienza aumentando en la etapa inicial de la ERC. FGF21 es una hormona derivada del hígado que se une al complejo β *Klotho*-FGFR, expresado en el sistema nervioso central para inducir respuestas de estrés, incluida la activación del sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (14, 16, 23).

Klotho-alteración cognitiva

Las mutaciones de la proteína β -glucuronidasa α -*Klotho* se han asociado con el envejecimiento prematuro y alteraciones cognitivas (30, 48,49).

Aunque está altamente expresado en áreas específicas del cerebro, las funciones de *Klotho* en el sistema nervioso central permanecen desconocidas. Existe evidencia de que el *Klotho* soluble mejora la glucólisis aeróbica astrocítica al dificultar el metabolismo del piruvato a través de las mitocondrias, así como al estimular su procesamiento por la lactato deshidrogenasa (30, 36). La inhibición farmacológica de FGFR1, la fosforilación de Erk (extracelular signal-regulated kinase) y los transportadores de ácido monocarboxílico previenen la liberación de lactato inducida por *Klotho* de los astrocitos. Tomados en conjunto, estos datos sugieren que *Klotho* es un posible jugador nuevo en el acoplamiento metabólico entre neuronas y astrocitos (47, 49).

Klotho-diabetes

El tratamiento con ácido γ -aminobutírico (GABA) protege contra diabetes tipo 1 (DT1) en ratones.

Además, previamente se observó que la administración oral de GABA en ratones dio como resultado niveles marcadamente más altos de *Klotho* circulante, e indujo a las células B (beta) a producir y secretar *Klotho* (38-47).

Algunos hallazgos sugieren que bajos niveles de *Klotho* o su neutralización con un anticuerpo tienen un impacto negativo en esta enfermedad. En contraste, la terapia sistémica con α -*Klotho* fue eficaz para aumentar la masa de células B y reducir la insulinitis (45-49). En particular, se aumentó la replicación de células B. Estos son los objetivos principales del tratamiento en DT1. El tratamiento también aumentó la expresión de *Klotho* en células B, lo que podría ser un factor en el efecto protector. El rol de *Klotho* en las células de los islotes B y el sistema inmune no se entiende completamente; se requieren más investigaciones (43, 46, 47, 50).

Klotho-lesión pulmonar aguda

La proteína antienvjecimiento *Klotho* tiene múltiples funciones y ejerce importantes influencias en diversos procesos fisiopatológicos, entre ellos la lesión pulmonar aguda (LPA) inducida por diversas causas. El mecanismo específico no se entiende bien (51, 52).

Recientemente un trabajo evaluó el impacto de *Klotho* en LPA inducida por paraquat (PQ) e investigó sus mecanismos subyacentes; el resultado *in vivo* indicó que *Klotho* redujo la mortalidad, dado que redujo IL-1 β e IL-6 en el líquido de lavado broncoalveolar (LLBA), de modo que produjo una LPA atenuada y una disminución de la apoptosis *in situ* (51). El resultado *in vitro* reveló que *Klotho* mejoró significativamente la viabilidad celular, redujo los niveles de IL-1 β e IL-6 en sobrenadantes de cultivo, produjo una supresión de la apoptosis celular, inhibición de la activación de caspasa-3 y un aumento del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) después del tratamiento PQ. Además, *Klotho* efectivamente disminuyó la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS), mejorando el contenido de glutatión (GSH) y bajando la peroxidación de lípidos en células A549 expuestas a PQ. Otros experimentos indicaron que JNK fosforilado y MAPK P38 se incrementaron después del tratamiento PQ; sin

embargo, el pretratamiento de *Klotho* podría reducir significativamente la fosforilación de P38 MAPK. La supresión de P38 MAPK mejoró la viabilidad celular, alivió la respuesta inflamatoria y redujo señales relacionadas con la apoptosis; sin embargo, no tuvo un efecto obvio en la producción de EROS (52).

Klotho- COVID-19

Durante el Festival de Primavera 2020 en China, el estallido de un nuevo coronavirus, llamado COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), provocó un pánico mundial (53).

El mundo se enfrenta a una pandemia de enfermedad respiratoria aguda grave síndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) para el cual no hay terapias específicas comprobadas disponibles que no sean de apoyo. Desde el inicio de la enfermedad por coronavirus, en China y en otros países los pacientes han recibido un sin número de terapias, como, por ejemplo, el interferón (IFN) - α combinado con la droga reutilizada Kaletra, un aprobado cóctel del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), inhibidores de la proteasa ritonavir y lopinavir, cloroquina, azitromicina, favipiravir, remdesivir, esteroides y antiinterleucina (IL) -6, basados en cualquiera de sus propiedades antivirales o antiinflamatorias *in vitro* (53, 54).

Los macrófagos son células pertenecientes al sistema inmune innato que detectan y responden a amenazas microbianas produciendo moléculas inflamatorias que promueven la reparación de los tejidos y eliminan patógenos. Recordemos que la activación de NF- κ B en la inflamación y activación de HIF1 α , indirectamente, puede regular negativamente la expresión de α *Klotho* (53).

De acuerdo con los datos clínicos de pacientes infectados con el virus COVID-19, la evidencia radiológica de edema pulmonar es común y merece atención clínica. El edema pulmonar se presenta como una manifestación de lesión pulmonar aguda (LPA) y suele progresar a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e hipoxemia (51-54).

Discusión

La proteína transmembrana *Klotho* tiene grandes particularidades que la hacen fundamental en

diversos procesos del organismo humano. Es así que en experimentos recientes se vio que su microARN-200c es regulado positivamente con H₂O₂ (miR-200c) en células endoteliales de la vena umbilical humana, y, notablemente, hay dos supuestos sitios de unión de miR-200c en los 3'-UTR del ARNm de *Klotho* (2, 4, 5).

La expresión de *Klotho* se asocia con marcadores de estrés oxidativo y miR-200c en muestras de biopsia renal de pacientes con nefropías IGA. Estos hallazgos indican que el estrés oxidativo suprime la expresión de *Klotho* a través de la inducción de miR-200c (1, 5, 6, 7).

El gen *Klotho* o la inyección de la proteína *Klotho* muestra beneficios en modelos de roedores frente a diversas enfermedades renales. Estos hallazgos sugieren que mantener la expresión de *Klotho* es una nueva estrategia terapéutica durante el desarrollo de la ERC. Sin embargo, otro estudio mostró que el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), una especie reactiva del oxígeno (ERO), contribuyó a la regulación negativa en la expresión de *Klotho* en células epiteliales renales, lo que causa daño renal (5, 7, 8, 9).

Dado el papel de los FGF endocrinos en un rango de respuestas fisiológicas, incluidos minerales y energía metabólica, respuestas al estrés y trastornos relacionados con el envejecimiento, agonistas y antagonistas de estas hormonas son posibles candidatos terapéuticos para diversos trastornos (19, 20). Los datos estructurales obtenidos para endocrina espera que los FGF y las proteínas *Klotho* se aceleren (21, 22, 23).

Además de fosfato, calcio, PTH y vitamina D activa, la expresión de FGF23 también se incrementa por acción de la aldosterona. Esto tuvo una gran repercusión en el tratamiento de ratones con aldosterona (20, 35, 36).

Cabe destacar que el tratamiento de las células osteoblásticas cultivadas con aldosterona afecta la expresión de FGF23 en la región promotora dependiente del factor nuclear κ B (NF- κ B). Dado que la región promotora de FGF23 contiene un elemento sensible al NF- κ B-, la activación de NF- κ B inducida por aldosterona podría ser responsable del aumento en la expresión de FGF23 (37-38). Así, la degradación de FGF23, que conduce a bajos niveles

séricos de FGF23, resulta en una calcificación ectópica que está asociada con altos niveles de fosfato en suero y vitamina D activa (22-35). Del mismo modo, las citocinas proinflamatorias, como la IL-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (FNT) pueden inducir FGF23 expresión a través de la activación de NF- κ B-, la vía canónica de señalización de la inflamación (37, 39-41). La activación de NF- κ B- en la inflamación y activación de HIF1 α , indirectamente, puede regular negativamente la expresión de α Klotho *in vivo* (47).

Las observaciones sugieren que el RAAS es un regulador negativo de los niveles de α Klotho renal. Además del RAAS, FGF23 es un potente regulador negativo de la expresión de α Klotho (43-46). La regulación negativa de la expresión de α Klotho por FGF23 podría ser parte de un sistema regulador por el cual la regulación positiva del ligando induce una disminución en la expresión de su receptor, aunque el mecanismo preciso de este y su regulación potencial queda por determinar (40-45). Así, GF21 y FGF23 no son simplemente biomarcadores para la progresión de la ERC, sino potenciales agentes patógenos que aceleran la progresión de la ERC y agravan las complicaciones cardiovasculares (14, 16, 23). Se observaron concentraciones aumentadas de Klotho en pacientes sanos en comparación con los sujetos afectados por insuficiencia renal (IR). De hecho, los datos emergentes en la actualidad han proporcionado datos fundamentales (28-32).

La actividad glutamatérgica neuronal y la modulación de la insulina provocan la liberación de Klotho, que a su vez estimula la formación y liberación del lactato astrocítico. El lactato puede ser utilizado por las neuronas y otros tipos de células como, por ejemplo, sustrato metabólico (38, 42, 45). Klotho protege contra el desarrollo de múltiples trastornos relacionados con la edad, incluidas las enfermedades cardiovasculares (47, 49).

In vitro, las células B protegidas por Klotho producen la inhibición de la apoptosis, inhibición de la activación del NF- κ B inflamatorio y una replicación mejorada de células B. Estos efectos son relevantes para el tratamiento de DT1 (38-47).

El tratamiento con N-acetilcisteína (NAC) podría suprimir la producción de EROS y la activación de p38 MAPK. Estos hallazgos sugirieron

que Klotho podría aliviar la LPA causada por PQ mediante la inhibición de respuestas inflamatorias reguladas por señalización EROS/P38 MAPK y apoptosis dependiente de mitocondrias (52).

Varios estudios han establecido que la respuesta hiperinflamatoria inducida por el SARS-CoV-2 es una causa importante de gravedad de la enfermedad y muerte en pacientes infectados (53). Los pacientes diagnosticados con SDRA tienen peor pronóstico y una mortalidad potencialmente más alta. Aunque no hay un tratamiento efectivo aprobado formalmente para la infección por COVID-19, el apoyo de la ventilación con oxigenoterapia y, a veces, ventilación mecánica es a menudo requerido. El tratamiento con base en glucocorticoides locales y/o sistémicos ayudaría a aliviar el edema y la inflamación pulmonar, lo que disminuiría el desarrollo y / o las consecuencias del SDRA. Klotho tiene múltiples funciones y ejerce importantes influencias en diversos procesos fisiopatológicos, entre estos la lesión pulmonar aguda (LPA) inducida por COVID (51-54).

Actualmente se realizan estudios en animales para identificar estrategias dirigidas a aumentar el número de proteínas Klotho, como una forma de promover un envejecimiento saludable; incluso se propuso aumentar la regulación de Klotho como forma de prevenir potencialmente las consecuencias del envejecimiento en adultos mayores (49, 50, 55). La investigación futura en humanos podría evaluar si Klotho es un objetivo terapéutico directo viable (o modificador de terapias), o si los factores de comportamiento pueden mejorar la expresión de Klotho (56-59).

Conclusiones

En particular, la medición de Klotho en cohortes de visitas hospitalarias frecuentes, para examinar cambios en la fragilidad u otras condiciones, proporcionarían información valiosa hacia este fin, sobre todo al tener en cuenta su evidente correlación con la actual pandemia generada por el COVID-19. Tanto nuevos trabajos como anteriores en humanos y ratones proporcionan una fuerte justificación para examinar más a fondo el papel del Klotho en la salud y el envejecimiento.

Referencias

- Xiao Z, King G, Mancarella S, Munkhsaikhan U, Cao L, Cai C, *et al.* FGF23 expression is stimulated in transgenic α -*Klotho* longevity mouse model. *JCI Insight*. 2019;4(23).
- Martín-González C, González-Reimers E, Quintero-Platt G, Martínez-Riera A, Santolaria-Fernández F. Soluble α -*Klotho* in Liver Cirrhosis and Alcoholism. *Alc*. 2019;54(3):204-8.
- Hu, M. C., Kuro-o, M., and Moe, O. W. Renal and Extrarenal Actions of *Klotho*. *Sem Neph*. 2013;33(2):118-129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.013>
- Shi, Y., K. J. Davis, F. Zhang and C. J. Duffy, and X. Yu: Parameter estimation of a physically-based land surface hydrologic model using an ensemble Kalman filter: A multivariate real-data experiment. *Ad Wa Res*. 2015;83:421-427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advwatres.2015.06.009>
- Cararo-Lopes, M. M., Mazucanti, C. H. Y., Scavone, C., Kawamoto, E. M., & Berwick, D. C. The relevance of α -*KLOTHO* to the central nervous system: Some key questions. *Ag Res Rev*. 2017;36.
- Kuzina ES, Ung PMU, Mohanty J, Tome F, Choi J, Pardon E, *et al.* Structures of ligand-occupied β -*Klotho* complexes reveal a molecular mechanism underlying endocrine FGF specificity and activity. *Proc Natl Acad Sci*; 2019; 116(16):7819-24.
- Sen JM. Phenotypes of *Klotho*. *Aging (Albany, NY)*; 2019;11(14):4777-8.
- Socha-Banasiak A, Michalak A, Pacześ K, Gaj Z, Fendler W, Socha A, *et al.* *Klotho* and fibroblast growth factors 19 and 21 serum concentrations in children and adolescents with normal body weight and obesity and their associations with metabolic parameters. *BMC Pediatr*; 2020;20(1):294.
- Kohara, Masuda T, Shiizaki K, Akimoto T, Watannabe Y, Honma S., *et al.* Association between circulating fibroblast growth factor 21 and mortality in endstage renal disease. *PLoS One*. 2017;12:e0178971.
- McClung, C. A. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways. *Biol. Psy*. 2013;74, 242-249.
- Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, *et al.* Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by *Klotho*. *J Biol Chem*. 2006;281(10):6120-3.
- Farrokhi, F., Abedi, N., Beyene, J., Kurdyak, P. y Jassal, S. V. Association between depression and mortality in patients receiving long-term dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2014;63:623-635.
- Cao K, Zhang J, Johanne P, Moe O, Hsia CC. In Search of Alpha-*Klotho* Protein Expression in the Lung; 2019; A3843-A3843.
- Kuro-o M. The *Klotho* proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol*; 2019;15(1):27-44. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0078-3>
- De Oca AM, Guerrero F, Martinez-Moreno JM, *et al.* Magnesium inhibits wnt/b catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells. *PLoS One*. 2014;9(2):1-10 (2014). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089525>
- Louvet L, Metzinger L, Büchel J, Steppan S, Massy ZA. Magnesium Attenuates Phosphate-Induced Dereglulation of a MicroRNA Signature and Prevents 1 Modulation of Smad1 and Osterix during the Course of Vascular Calcification. *Biomed Res Int*. 2016;1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/7419524>
- Louvet L, Büchel J, Steppan S, Passlick-Deetjen J y Massy ZA. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(4):869-878. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs520>
- Arbel Rubinstein T, Shahmoon S, Zigmund E, Etan T, Merenbakh-Lamin K y Pasmanik-Chor M, *et al.* *Klotho* suppresses colorectal cancer through modulation of the unfolded protein response. *Oncogene* [Internet]. 2019;38(6):794-807. doi: <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0489-4>
- Yokoyama S, Oguro R, Yamamoto K, Akasaka H, Ito N, Kawai T, *et al.* A *Klotho* gene single nucleotide polymorphism is associated with the onset of stroke and plasma *Klotho* concentration. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(1):104-14.
- Braake AD, Smit AE, Bos C, van Herwaarden AE, Alkema W, van Essen HW, *et al.* Magnesium prevents vascular calcification in *Klotho* deficiency. *Kidney Int* [Internet]. 97(3):487-501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.034>
- Shardell M, Semba RD, Kalyani RR, Bandinelli S, Prather AA, Chia CW, *et al.* Plasma *Klotho* and Frailty in Older Adults: Findings from the InCHIANTI Study. *J Ger Ser A Biol Sci Med Sci*; 2019;74(7):10528.
- Jorge LB, Coelho FO, Sanches TR, Malheiros DMAC, De Souza LE, Dos Santos F, *et al.* *Klotho* deficiency aggravates sepsis-related multiple organ dysfunction. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2019;316(3):F438-48.
- Neyra JA, Moe OW, Pastor J, Gianella F, Sidhu SS, Sarnak MJ, *et al.* Performance of soluble *Klotho* assays

- in clinical samples of kidney disease. *Clin Kidney J*. 2019;13(2):235-44.
24. Hu, M. C. *et al.* *Klotho* deficiency is an early biomarker of renal ischemia- reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int*. 2010;78: 1240-1251.
 25. Owen, B. M., Mangelsdorf, D. J. & Kliewer, S. A. Tissue- specific actions of the metabolic hormones FGF15/19 and FGF21. *Tr End Met*. 2015;26:22-29.
 26. Kenyon, C. J. The genetics of ageing. *Nature*. 2010;464:504-512 (2010).132.
 27. Doi S, Zou, Y, Togao, O, Pastor J, John, G, Wang L. *Klotho* inhibits transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem*; 2011;286: 8655-8665.
 28. Adams AC, Yang C, Coskun T, Cheng CC, Gimeno RE, Luo Y, Kharitonov A. The breadth of FGF21's metabolic actions are governed by FGFR1 in adipose tissue. *Mol Metab*. 2012 ag;28;2(1):31-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2012.08.007>
 29. Fisher FM, Estall JL, Adams AC, Antonellis PJ, Bina HA, Flier JS, Kharitonov A, Spiegelman BM, Maratos-Flier. Integrated regulation of hepatic metabolism by fibroblast growth factor 21 (FGF21) *in vivo*. *Endocr*. 2011;152:2996-3004.
 30. Hu, M. C., Shi, M., Gillings, N., Flores, B., Takahashi, M., Kuro-O, M. y Moe, O. W. Recombinant α - *Klotho* may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy. *Kid Int*. 2017;91:110-1114.
 31. Nabeshima Y, Washida M, Tamura M, Maeno A, Ohnishi M, Shiroishi T, Imura A, Razzaque MS, Nabeshima Y. Calpain 1 inhibitor BDA-410 ameliorates α -*Klotho*-deficiency phenotypes resembling human aging-related syndromes. *Sci Rep*. 2014 ag; 1(4):5847. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep05847>
 32. Leibrock CB, Alesutan I, Voelkl J, Pakladok T, Michael D, Schleicher E, Kamyabi-Moghaddam Z, Quintanilla-Martinez L, Kuro-o M, Lang F. NH4Cl Treatment Prevents Tissue Calcification in *Klotho* Deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2011 oct;26(10):2423-33. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014030230>
 33. Beck Gooz M, Maldonado EN, Dang Y, *et al.* ADAM17 promotes proliferation of collecting duct kidney epithelial cells through ERK activation and increased glycolysis in polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307:F551-F559.
 34. Hum JM, O'Bryan LM, Tatiparthi AK, Cass TA, Clinkenbeard EL, Cramer MS, Bhaskaran M *et al.* Chronic hyperphosphatemia and vascular calcification are reduced by stable delivery of soluble *Klotho*. *J Am Soc Nephrol*. 2017 abr;28(4):1162-1174. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2015111266>
 35. Wirrig, E E, Gomez, MV, Hinton, RB y Yutzey, KE. COX2 inhibition reduces aortic valve calcification *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2105;35:938-947.
 36. Grange C, Papadimitriou E, Dimuccio V, Pastorino C, Molina J, O'Kelly R, *et al.* Urinary extracellular vesicles carrying *Klotho* improve the recovery of renal function in an acute tubular injury model. *Mol Ther*. 2020;28(2):490-502. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjymthe.2019.11.013>
 37. Kuro-O M. *Klotho* and endocrine fibroblast growth factors: markers of chronic kidney disease progression and cardiovascular complications? *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(1):15-21.
 38. Trave' s PG, de Atauri P, Mari'n S, et al. Relevance of the MEK/ERK signaling pathway in the metabolism of activated macrophages: a metabolomic approach. *J Immunol*. 2012;188:1402-1410.
 39. Li X, Jiang Y, Meisenhelder J, Yang W, Hawke D, Zheng Y, *et al.* Mitochondria-translocated PGK1 functions as a protein kinase to coordinate glycolysis and the TCA cycle in tumorigenesis. *Mol Cell*. 2016;61:705-719.
 40. Kachel P, Trojanowicz B, Sekulla C, Prenzel H, Dralle H y Hoang-Vu C. Phosphorylation of pyruvate kinase M2 and lactate dehydrogenase A by fibroblast growth factor receptor 1 in benign and malignant thyroid tissue. *BMC Cancer*. 2015;15:140.
 41. Van Harten AC. Comment: Longevity gene *Klotho* may play a role in Alzheimer disease. *Neur*. 2019;92(16):751.
 42. Lim K, Halim A, Lu TS, Ashworth A, Chong I. *Klotho*: A major shareholder in vascular aging enterprises. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
 43. Welc SS, Wehling-Henricks M, Kuro-o M, Thomas KA, Tidball JG. Modulation of *Klotho* expression in injured muscle perturbs Wnt signalling and influences the rate of muscle growth. *Exp Physiol*. 2020;105(1):132-47.
 44. Miura Y, Iwazu Y, Shiizaki K, Akimoto T, Kotani K, Kurabayashi M, Kurosu H, Kuro-O M. Identification and quantification of plasma calciprotein particles with distinct physical properties in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2018 en;19;8(1):1256. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19677-4>. PMID: 29352150; PMCID: PMC5775250.
 45. Becke A, Maass A, Kreutz MR, Duezel E. Serum α -*Klotho* levels correlate with episodic memory changes related to cardiovascular exercise in older adults [Internet]. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.01.16.908913>
 46. Mazucanti CH, Kawamoto EM, Mattson MP, Scavone C, Camandola S. Activity-dependent neuronal *Klotho*

- enhances astrocytic aerobic glycolysis. *J Cereb Blood Flow Metab*; 39(8):1544–56 (2019).
47. Vo HT, Phillips ML, Herskowitz JH, King GD. *Klotho* deficiency affects the spine morphology and network synchronization of neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2019 nov;98(61):1-11.
 48. Toth AB, Terauchi A, Zhang LY, Johnson-Venkatesh E, Larsen D, Sutton M y Umemori H. Synapse maturation by activity-dependent ectodomain shedding of SIRPa. *Nat Neurosci*. 2013;16:1417-1425.
 49. Kim J, Lilliehook C, Dudak A, Dudak A, Prox J, Saftig P, Federoff H y Lim S. Activity-dependent alpha-cleavage of nectin-1 is mediated by a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *J Biol Chem*. 2010;285:22919-22926.
 50. Iwakura Y, Wang R, Inamura N, Araki K, Higashiyama S, Takei N y Nawa H. Glutamatedependent ectodomain shedding of neuregulin-1 type II precursors in rat forebrain neurons. *PLoS One*. 2017;12:e0174780.
 51. Prud'homme GJ, Glinka Y, Kurt M, Liu W, Wang Q. Systemic *Klotho* therapy protects against insulinitis and enhances beta-cell mass in NOD mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;525(3):693-8.
 52. Kuro-o M. *Klotho* and aging. *Biochim Biophys Acta-Gen Subj* [Internet]. 2009;1790(10):1049-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.02.005>
 53. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor J V., Nandi A, Gurnani P, *et al.* Physiology: suppression of aging in mice by the hormone *Klotho*. *Sc*. 2005;309(5742):1829-33.
 54. Kadoya H, Satoh M, Nishi Y, Kondo M, Wada Y, Sogawa Y, *et al.* *Klotho* is a novel therapeutic target in peritoneal fibrosis via Wnt signaling inhibition. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(5):773-81.
 55. Fan J, Hitosugi T, Chung T, Xie J, Ge Q y Gu T. Tyrosine phosphorylation of lactate dehydrogenase A is important for NADH/NAD(p) redox homeostasis in cancer cells. *Mol Cell Biol*. 2011;31:4938-4950.
 56. Li L, Huang Q, Wang DC, Ingbar DH, Wang X. Acute lung injury in patients with COVID-19 infection. *Clin Transl Med*. 2020;10(1):20-7.
 57. Zhang Z, Nian Q, Chen G, Cui S, Han Y y Zhang J. *Klotho* alleviates lung injury caused by paraquat via suppressing ROS/P38 MAPK-Regulated Inflammatory Responses and Apoptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2020.
 58. Romani L, Tomino C, Puccetti P, Garaci E. Off-label therapy targeting pathogenic inflammation in COVID-19. *Cell Death Discov*. 2020;6(1):4-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-020-0283-2>
 59. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355-62. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>

