Białko α-Klotho i warianty alleliczne genu *KL* – rola w patogenezie chorób nerek i perspektywy wykorzystania w diagnostyce i leczeniu

Karolina REMBEK
Joanna PAZIK
Magdalena DURLIK

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik

Białko α-Klotho bierze udział w regulacji wielu istotnych dla życia procesów, w tym związanych z właściwym funkcjonowaniem nerek. W formie związanej z błoną, pełniąc funkcję niezbędnego ko-receptora dla czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), uczestniczy w kontrolowaniu wydalania fosforanów, syntezy witaminy D3 oraz reabsorpcji sodu i wapnia. Postać rozpuszczalna wpływa na gospodarkę wapniową i potasową, wykazuje działanie antyfibrotyczne, przeciwzapalne oraz reguluje procesy stresu oksydacyjnego i apoptozy. Liczne doniesienia wskazują na nefroprotekcyjne właściwości α-Klotho w przypadku ostrego uszkodzenia nerek (AKI), polegające m.in. na zwiększeniu ekspresji czynników odpowiedzialnych za detoksykację reaktywnych form tlenu (FoxO, SOD2) oraz hamowaniu prozapalnej aktywności NFκB. Ostremu uszkodzeniu nerek towarzyszy spadek stężenia α-Klotho poprzedzający narastanie kreatyniny w surowicy, w konsekwencji oznaczanie tego białka może być wykorzystane do wczesnego rozpoznawania AKI. Ochronna rola α-Klotho w progresji od ostrego uszkodzenia do przewlekłej choroby nerek (PChN) wiąże się z zapobieganiem procesowi nieprawidłowej przebudowy narządu i jego włóknieniu. Jednocześnie czynniki prozapalne i profibrotyczne hamują ekspresję α-Klotho, istnieje więc dwukierunkowa relacja pomiędzy mediatorami promującymi włóknienie nerek a tym białkiem. W większości badań dotyczących korelacji stężenia α-Klotho ze stopniem nasilenia PChN, poziom białka spadał w kolejnych stadiach choroby. Deficyt α-Klotho prowadzi do hiperfosfatemii, wapnienia naczyń i wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego, wiąże się także z rozwojem kardiomiopatii mocznicowej i nadczynności przytarczyc. Badania na zwierzętach wskazują na skuteczność leczenia rekombinowaną postacią białka, a także terapii prowadzącej do wzrostu ekspresji genu. Udowodniono wpływ zmienności genetycznej *Klotho* na chorobowość i przeżycie pacjentów, m.in. dializowanych i z nefropatią IgA. Genotypowanie ryzykownych wariantów *Klotho* może wskazać grupę pacjentów wymagających szczególnego nadzoru nefrologicznego i kardiologicznego.

(NEFROL. DIAL. POL. 2019, 23, 42-46)

Słowa kluczowe:
- α-Klotho
- biomarker uszkodzenia nerek
- czynnik nefroprotekcyjny
- polimorfizm pojedynczego nukleotydu

α-Klotho protein and *KL* gene variation – their roles in renal diseases and potential application in screening and treatment.

α-Klotho protein participates in many vital processes, including proper renal function. The membrane-bound form acts as a co-receptor for FGF23 signaling and takes part in phosphate excretion, vitamin D synthesis, sodium and potassium reabsorption, while the soluble form regulates calcium and potassium metabolism, affects oxidative stress processes and apoptosis, has anti-fibrotic and anti-inflammatory properties. Many studies indicate renoprotective effects of α-Klotho in acute kidney injury (AKI), connected to reactive oxygen species detoxification and NFκB activity inhibition. It was proven that serum α-Klotho level decrease in AKI precedes serum creatinine rise, therefore it could be used as a biomarker of AKI. The Klotho protein mitigates progression of AKI to chronic kidney disease (CKD), as shown in kidney tissue morphology as well as fibrosis markers expression. There is bi-directional interplay between α-Klotho concentration and scarring, since pro-inflammatory and pro-fibrotic factors inhibit its expression. In most studies serum α-Klotho levels decline simultaneously to CKD progression. α-Klotho deficiency leads to hyperphosphatemia, vascular calcifications and increased cardiovascular risk, and also plays a role in uremic cardiomyopathy and hyperparathyroidism pathophysiology. Animal studies show nephroprotective effect of recombinant α-Klotho treatment and of interven-

Key words:
- α-Klotho
- biomarker for renal injury
- renoprotective factor
- single nucleotide polymorphism

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 23.01.2019
Zaakceptowano: 21.03.2019

Adres do korespondencji:
Karolina Rembek
ul. Nowogrodzka 59; 02-006 Warszawa
tel. 22 502 12 32, fax 22 502 21 26
e-mail: karolina.fejfer@gmail.com

tions leading to increased *Klotho* gene expression. Genetic variation of *Klotho* was proven to influence morbidity and mortality among CKD patients. Genetic variants could potentially be used to identify patients requiring more attentive nephrological and cardiological care.

(NEPROL. DIAL. POL. 2019, 23, 42-46)

Wstęp

Ostre uszkodzenie nerek (AKI) jest stanem chorobowym wiążącym się z dużą śmiertelnością, zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej opieki [1,2]. Łączy się także z ryzykiem rozwoju przewlekłej choroby nerek [2], której progresja prowadzi do licznych powikłań narządowych. Wprowadzanie nowych wczesnych markerów diagnostycznych i poszukiwanie metod leczenia AKI to zadania mające na celu poprawę przeżywalności oraz zapobieganie nieodwracalnemu uszkodzeniu nerek.

Dotychczasowe badania wykazały, że białko Klotho, odkryte przez Kuro-o w 1997 roku, bierze udział w regulacji wielu istotnych dla życia procesów, w tym związanych z właściwym funkcjonowaniem nerek. Fenotyp myszy pozbawionych ekspresji genu charakteryzuje się m.in. wapnieniem tkanek miękkich i hiperfosfatemią [3], który przypomina obraz kliniczny przewlekłej choroby nerek. W badaniach klinicznych stwierdzono natomiast korelację stężeń Klotho i ekspresji *Klotho* mRNA w ścianie naczyń z występowaniem choroby niedokrwiennej serca [4]. Wykazano też, że zmienność genu *Klotho* wpływa na ryzyko śmierci i przeżycie nerkowe w przewlekłej chorobie nerek [5].

Niniejszy artykuł ma na celu podsumowanie roli białka Klotho w ostrym uszkodzeniu nerek, progresji przewlekłej choroby nerek, a także wpływu zmienności genu *Klotho* na choroby nerek.

Klotho a funkcjonowanie nerek

Rodzina Klotho obejmuje białka α-, β- i γ-. β-Klotho pośredniczy w przekazywaniu sygnału przez czynniki wzrostu fibroblastów (FGF), reguluje syntezę kwasów żółciowych i metabolizm kwasów tłuszczowych [6]. Rola γ-Klotho nie została w pełni poznana [7], wskazuje się na jego udział w patogenezie niektórych nowotworów [8,9]. W funkcjonowaniu nerek ogromną rolę odgrywa białko α-Klotho, które występuje w 2 formach. Postać związana z błoną składa się z domen: wewnętrznej, przezbłonowej i zewnętrznej. Ta ostatnia utworzona jest przez dwie sekwencje aminokwasowe zwane KL1 i KL2, które po rozszczepieniu do przestrzeni zewnątrzkomórkowej przez metaloproteinazy ADAM-10, ADAM-17 i BACE1 dają formę rozpuszczalną [6,7]. Początkowe badania in vitro [3] sugerowały możliwość istnienia postaci wydzielniczej powstającej w wyniku alternatywnego odczytu mRNA; przeczą jednak temu ostatnie doniesienia Mencke R. i współ. z 2017, wg których mRNA będące produktem tego procesu jest niszczone i nie skutkuje powstaniem białka[10]. Wydaje się, że ta kwestia wymaga kolejnych badań. α-Klotho ulega ekspresji w wielu tkankach organizmu, jednak w największej ilości w cewkach dystalnych i proksymalnych nerek, w splocie naczyniówkowym mózgu i w przytarczycach. Postać rozpuszczalna występuje we krwi, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym, pełniąc funkcję hormonalną także w tkankach, w których α-Klotho nie ulega ekspresji [6,7].

Białko α-Klotho w formie związanej z błoną bierze udział w regulacji wydalania fosforanów oraz syntezy witaminy D3. W cewkach proksymalnych nerek, wiążąc się z receptorem dla czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), pełni funkcję ko-receptora niezbędnego dla prawidłowego przekazania sygnału przez ten wywodzący się z kości hormon fosfaturyczny. Działanie FGF23 polega na zwiększeniu wydalania fosforanów z moczem poprzez zmniejszenie ilości ko-transporterów sodowo-fosforanowych w nabłonku cewek, co uniemożliwia wychwyt zwrotny. Dodatkowo, hamując ekspresję 1-α-hydroksylazy w cewkach proksymalnych, FGF23 obniża syntezę aktywnej formy witaminy D3, pośrednio powodując ograniczenie wchłaniania fosforanów w jelitach. W cewkach dystalnych współdziałanie FGF23 i α-Klotho przyczynia się natomiast do reabsorpcji sodu (zwiększenie ilości kotransporterów Na+ Cl-) i wapnia (poprzez regulację ekspresji kanałów TRPV5) [11]. Współpraca tych czynników ma więc istotne znaczenie w regulacji gospodarki mineralnej.

Postać rozpuszczalna α-Klotho w cewkach dystalnych nerek aktywuje kanały wapniowe TRPV5/6 (w sposób niezależny od FGF23), zwiększając wchłanianie zwrotne wapnia [12]. W cewkach zbiorczych natomiast, regulując pracę kanałów ROMK1, zwiększa wydalanie potasu [13]. Dodatkowo, na poziomie komórkowych hamuje przekazywanie sygnału przez czynnik Wnt i TGFβ1, które są odpowiedzialne za procesy włóknienia [14,15]. Wykazuje działanie przeciwzapalne przez blokowanie zależnej od czynnika NFκB ekspresji cytokin prozapalnych [16]. Bierze udział w regulacji reakcji stresu oksydacyjnego i hamowaniu apoptozy [17-19]. Ponadto zapobiega uszkodzeniom komórek wywołanym działaniem angiotensyny II [20].

Rola Klotho w ostrym uszkodzeniu nerek

Ostre uszkodzenie nerek to złożony proces polegający na zaburzeniu morfologii i funkcji tkanek narządu, po którym następuje proces naprawy. Na poziomie komórkowym dochodzi do aktywacji czynników stresu oksydacyjnego, rozwoju stanu zapalnego, apoptozy i nekroptozy [21,22]. W licznych doniesieniach wykazano, że α-Klotho ma działanie nefroprotekcyjne ograniczając następstwa AKI i sprzyjając regeneracji tego narządu.

Udowodniono jego właściwości antyoksydacyjne w AKI wyrażające się zmniejszonym wytwarzaniem reaktywnych form tlenu, zwiększeniem aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) i hamowaniem fosforylacji czynników transkrypcyjnych FoxO1 i FoxO3a (ang. forkhead transcription factor), które w ten sposób aktywowane przyczyniają się do ekspresji SOD2 (izoforma mitochondrialna) [22].

U myszy doświadczalnych poddanych toksycznemu działaniu cisplatyny, zaobserwowano niższe stężenie aktywnej formy kaspazy 3 - enzymu istotnego w inicjowaniu i dokonywaniu się procesu apoptozy, a także zmniejszenie stężenia Bax (białka pro-apoptotycznego) w stosunku do Bcl-2 (białka anty-apoptotycznego) u zwierząt z nadekspresją α-Klotho [19].

W badaniu Buendia i wsp, egzogenne α-Klotho dodane do hodowli komórek śródbłonka eksponowanych na toksyny moczowe, zapobiegało zwiększonej ekspresji cytokin prozapalnych: Il-6 i TNFα. Rola α-Klotho w zapobieganiu rozwoju procesu zapalnego wydaje się być związana ze jego zdolnością do hamowania aktywności NFκB poprzez stabilizację kompleksu NFκB/Ikβ [23].

Badania przeprowadzane na zwierzętach wykazują spadek stężenia α-Klotho w AKI niezależnie od etiologii choroby [19,22,24,25]. W badaniu Hu i wsp. [26], po wywołaniu niedokrwiennego ostrego uszkodzenia nerek u szczurów, sprawdzano ekspresję genu i stężenia α-Klotho w nerkach, surowicy i moczu, stwierdzając obniżenie stężenia we wszystkich badanych tkankach i płynach ustrojowych. Po 7 dniach po reperfuzji stężenia te osiągnęły poziomy porównywalne do grupy kontrolnej [26]. W przypadku obserwacji przeprowadzonych u ludzi, wyniki badań są rozbieżne. Doniesienie Seo i wsp. [27] potwierdza zmniejszoną ekspresję α-Klotho w nerkach i jego korelację z ciężkością choroby i rokowaniem u pacjentów z AKI, podobne wyniki uzyskano po zbadaniu tkanki nerkowej pacjentów z ostrym uszkodzeniem narządu w przebiegu sepsy [28]. Natomiast w badaniu Seibert i wsp. [29] oznaczono stężenie α-Klotho w surowicy u 30 osób z AKI (o różnej przyczynie, ale nie związanej z zabiegiem operacyjnym) i w grupie kontrolnej złożonej ze 126 pacjentów z prawidłową funkcją nerek oraz z różnym stopniem przewlekłej choroby nerek (PChN). Okazało się, że poziomy białka w surowicy były wyższe wśród chorych z AKI w porównaniu z kontrolą. Zaistniałe rozbieżności między obserwacjami u zwierząt i ludzi wskazują na konieczność dalszych badań z określeniem profilu czasowego wahań stężenia α-Klotho w surowicy i moczu w stosunku do stężenia kreatyniny i mocznika. W badaniu Hu i wsp. [26] także stwierdzono zwiększenie stężenia α-Klotho we krwi i nerce po go-

dzinie od reperfuzji, jednak poziom ten zaczął nagle spadać po 3 godzinach od powrotu ukrwienia nerek. Istotny wzrost stężenia kreatyniny zanotowano dopiero kilka godzin później, co sugeruje możliwość wykorzystania α-Klotho jako wczesnego biomarkera ostrego uszkodzenia narządu.

Początkowy, przejściowy wzrost stężenia α-Klotho może odpowiadać reakcji obronnej narządu na uraz [26], podczas gdy późniejszy spadek jest najprawdopodobniej wynikiem nie tylko zmniejszenia czynnego miąższu nerki. W przebiegu ostrego uszkodzenia narządu dochodzi do hamowania ekspresji α-Klotho wskutek działania czynników prozapalnych w mechanizmie zależnym od NFκB [30], spadek mRNA oraz stężenia białka w surowicy są też indukowane przez angiotensynę II [20]. Istnieje więc dwukierunkowa relacja pomiędzy mediatorami promującymi uraz nerek a α-Klotho. Liczne doniesienia potwierdzają terapeutyczny wpływ zwiększenia ekspresji bądź podania egzogennej postaci α-Klotho na ciężkość ostrego uszkodzenia nerek [19, 22, 28]. We wspomnianym powyżej badaniu Hu i wsp. [26], po wywołaniu AKI w 3 grupach myszy (z częściową inaktywacją $Kl^{+/-}$, ze szczepu dzikiego $Kl^{+/+}$ i myszy transgenicznych Tg-Kl z nadekspresją Klotho), najbardziej nasilone zmiany w nerkach zaobserwowano u heterozygot ($Kl^{+/-}$), a najmniej u myszy ze zwiększoną ekspresją genu. W przeprowadzonym przez tych samych autorów eksperymencie na szczurzym modelu niedokrwienno-reperfuzyjnego AKI, podawanie rekombinowanego białka α-Klotho skutkowało niższymi stężeniami kreatyniny i mocznika, łagodniejszą oligurią w pierwszych dniach oraz mniej nasiloną poliurią 7 dni po reperfuzji, a także mniejszym uszkodzeniem tkanki niż w grupie nieleczonej [26]. Rola α-Klotho w AKI polega więc na ochronie narządu przed urazem, a ewentualna terapia rekombinowanym α-Klotho, dzięki swojemu działaniu nefroprotekcyjnemu, mogłaby być wykorzystana w leczeniu, zwłaszcza w przypadkach ciężkiego przebiegu choroby.

Klotho a progresja przewlekłej choroby nerek

U części chorych po przebytym AKI, w wyniku ciężkiego, długotrwałego uszkodzenia bądź u osób starszych, zachodzą procesy nieprawidłowej regeneracji tkanki, mogące prowadzić do progresji do przewlekłej choroby nerek [31]. Ta niewłaściwa odpowiedź na czynnik uszkadzający obejmuje: zmniejszenie gęstości naczyń, zanik cewek oraz włóknienie śródmiąższowe [32]. Wskutek przedłużającego się działania bodźca uszkadzającego nerki, następuje trwałe pobudzenie czynnika Wnt, prowadzące do wzmożonej aktywacji fibroblastów i procesu włóknienia [33]. Synteza nadmiernej ilości macierzy pozakomórkowej jest stymulowana także przez działanie TGFβ1/Smad3 [34] oraz angiotensyny II [35]. Dochodzi do zmniejszenia ilości czynnego miąższu nerek w procesie przypominającym przyspieszone starzenie się narządu [32]. Antyfibrotyczne właściwości białka α-Klotho sprawdzono w badaniu in vitro [15]. Łącząc się z czynnikami rodziny Wnt, zapobiega zależnej od beta-kateniny ekspresji genów związanych z produkcją macierzy pozakomórkowej i włóknieniem, takich jak PAI-1 (inhibitor aktywacji plazminogenu-1), Snail1 i fibronektyna. Ponadto ma zdolność hamowania zależnej od TGFβ1 indukcji fibronektyny i α-SMA (ang. alpha smooth muscle action – marker aktywacji fibroblastów) [15]. Biorąc pod uwagę wspomniane powyżej właściwości antyfibrotyczne białka α-Klotho, wydaje się, że od stopnia jego ekspresji i stężenia w organizmie może zależeć prawdopodobieństwo rozwinięcia przewlekłej choroby nerek po epizodzie AKI. U ludzi starszych przez lata dochodzi do stopniowego starzenia się tkanek, tak więc ograniczona ilość czynnego miąższu nerek warunkuje mniejszą produkcję tego białka. W przypadku ostrego uszkodzenia, znaczenie ma czas ekspozycji na czynnik sprawczy. W badaniu Shi M. i wsp. [36] obserwowano zmiany stężenia α-Klotho u myszy po epizodzie niedokrwienia nerek o różnym okresie trwania (20, 30, 35 i 40 minut). W grupie poddanej niedokrwieniu ≥30 minut, po początkowym spadku i następnie normalizacji ekspresji białka, stwierdzono ponowne obniżenie stężenia α-Klotho po 2 tygodniach, któremu towarzyszyło bardziej nasilone włóknienie narządu niż przy niedokrwieniu poniżej 30 minut. Eksperyment ten przeprowadzono u zwierząt z niemodyfikowaną ekspresją, z nadekspresją i z częściową inaktywacją *Klotho*. U tych ostatnich osobników wykazano bardziej masywne włóknienie tkanki śródmiąższowej nerki [36]. Rola α-Klotho w progresji AKI do PChN polega więc na zapobieganiu procesowi nieprawidłowej przebudowy narządu i włóknienia, a ewentualna terapia rekombinowanymi postaciami tego białka mogłaby zostać wykorzystana w leczeniu, zwłaszcza u osób starszych i w ciężkich przypadkach choroby [37].

Wyniki badań dotyczące korelacji stężenia α-Klotho ze stopniem nasilenia PChN są niejednoznaczne [29,38,39], jednak w większości obserwacji poziom białka spada w kolejnych stadiach choroby. W metaanalizie Wang i wsp. stwierdzono pozytywną korelację między α-Klotho a eGFR [39]. Co więcej, wg Shimamura i wsp. obniża się znacząco już w stadium 2., przez co może pełnić rolę wczesnego biomarkera PChN. [40]

Patogeneza i rozwój przewlekłej choroby nerek, niezależnie od etiologii, są związane z chronicznym procesem zapalnym [41]. Jak wspomniano powyżej, czynniki prozapalne (TWEAK, TNFα) i profibrotyczne hamują ekspresję α-Klotho [15,30]. Niedobór α-Klotho wydaje się pełnić znaczącą rolę w progresji PChN i rozwoju jej powikłań. Nerki stają się bardziej podatne na uszkodzenie związane ze stresem oksydacyjnym i czynnikami promującymi włóknienie. Deficyt α-Klotho, w opisanym wyżej mechanizmie zależnym od działania FGF23, prowadzi do hiperfosfatemii, wapnienia naczyń i wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego [42]. Podwyższone stężenie fosforanów przekształca ścianę naczyń na kilka sposobów: powoduje nabywanie przez komórki mięśniówki gładkiej naczyń (VSMCs - ang vascular smooth muscle cells) cech osteochondrocytów; prowadzi do apoptozy komórek i odkładania powstałych pęcherzyków w macierzy pozakomórkowej; indukuje mineralizację macierzy poprzez degradację elastyny [43]. Korelację niskiego stężenia α-Klotho ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego zaobserwowano m.in wśród chorych dializowanych [44]. Jego niedobór wiąże się także z rozwojem kardiomiopatii mocznicowej poprzez odblokowanie działania TGFβ1 i angiotensyny II, skutkujące remodelingiem mięśnia sercowego [45]. W komórkach przytarczyc osób zdrowych FGF23 przy współudziale α-Klotho hamuje ekspresję oraz sekrecję parathormonu (PTH) [46]. Wysokiemu stężeniu FGF23 współwystępującemu z przewlekłą chorobą nerek towarzyszy jednak wzrost stężenia PTH w surowicy [47]. Udowodniono obniżoną ekspresję α-Klotho i FGFR1 (receptor dla FGF23) w hiperplastycznych gruczołach pacjentów z nadczynnością przytarczyc w przebiegu PChN, co może być przyczyną braku hamującego wpływu FGF23 na syntezę PTH [48]. W badaniu na myszach zaobserwowano, że podanie trichostatyny (inhibitora deacetylazy histonowej, enzymu odpowiedzialnego za hypermetylację regionu promotorowego genu Klotho) wpływa na wzrost transkrypcji genu α-Klotho, co wiąże się z poprawą funkcji nerek oraz zapobiega uszkodzeniu kości w PChN [49]. Terapia prowadząca do wzrostu stężenia α-Klotho może wpłynąć nie tylko na zahamowanie postępującego uszkodzenia nerek, ale także zapobiec powikłaniom mocznicy.

Znaczenie wariantów allelicznych genu *KL* w chorobach nerek

U ludzi gen *KL*, kodujący białko α-Klotho, zlokalizowany jest na chromosomie 13 [6], a jego warianty alleliczne korelują ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Jeden ze wspomnianych wariantów, KL-VS (z eksonu drugiego), składa się z 6 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu, w tym dwóch skutkujących zmianą aminokwasu: F352V i C370S. W doniesieniu Donate-Correa i wsp. wykazano korelację pomiędzy wariantem V wspomnianego genotypu z występowaniem miażdżycy [50].

Genotyp TT w obrębie rs650539, polimorfizmu zlokalizowanego w intronie 4 i korelującego z innymi, funkcjonalnymi wariantami *Klotho,* wiązał się natomiast z ryzykiem udaru u osób z nadciśnieniem tętniczym [51]. W przypadku polimorfizmu G395A (rs1207568, wariant regionu promotorowego) u nosicieli allelu A wykazano wyższą śmiertelność wśród chorych z ne-

fropatią IgA [5], wyższe ryzyko progresji do niewydolności nerek [52] oraz częstsze występowanie cukrzycy [50]. W badaniu Friedman i wsp. genotyp CC polimorfizmu rs577912, zlokalizowany w eksonie 3, korelował z niższą ekspresją genu i z ryzykiem śmierci w pierwszym roku hemodializoterapii [53]. Wykorzystanie wariantów genetycznych *Klotho* jako wskaźników związanych ze złym rokowaniem może wskazać grupę pacjentów wymagających pilniejszego nadzoru w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Osobnym zagadnieniem jest czy interwencje podejmowane u osób z ryzykownymi wariantami allelicznymi zmodyfikują dalszy przebieg schorzenia.

Podsumowanie

Białko α-Klotho bierze udział w regulacji gospodarki wapniowo - fosforanowej, pracy kanałów jonowych i transporterów błonowych. Jego rola w ostrym uszkodzeniu nerek polega na hamowaniu reakcji stresu oksydacyjnego i procesu zapalnego prowadzących do apoptozy komórek. Dzięki działaniu blokującemu włóknienie narządu, zapobiega pojawieniu się i progresji przewlekłej choroby nerek. Tkankowa ekspresja genu *Klotho* i stężenia kodowanego białka w surowicy korelują z jego wariantami allelicznymi. Suplementacja białka α-Klotho lub terapia pobudzająca ekspresję genu *Klotho* mogą stanowić potencjalne metody zapobiegania i leczenia zarówno ostrych, jak i przewlekłych chorób nerek.

Piśmiennictwo

1. **Fuchs L, Lee J, Novack V, Baumfeld Y, Scott D. et al:** Severity of acute kidney injury and two-year outcomes in critically ill patients. Chest 2013; 144: 866-875.
2. **Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE 2nd, Perkins RM:** Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. Kidney Int. 2012; 81: 477-485.
3. **Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaquchi H, Suga T. et al:** Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature 1997; 390: 45-51.
4. **Navarro-González JF, Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Pérez-Hernández H, Martínez-Sanz R, Mora-Fernández C:** Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. Heart 2014; 100: 34-40.
5. **Ko GJ, Lee EA, Jeon US, Pyo HJ, Chin HJ. et al:** The association of Klotho polymorphism with disease progression and mortality in IgA nephropathy. Kidney Blood Press Res. 2012; 36: 191-199.
6. **Xu Y, Sun Z:** Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging. Endocr Rev. 2015; 36: 174-193.
7. **Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW:** Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. Annu Rev Physiol. 2013; 75: 503-533.
8. **Hori S, Miyake M, Tatsumi Y, Morizawa Y, Nakai Y. et al:** Gamma-Klotho exhibits multiple roles in tumor growth of human bladder cancer. Oncotarget 2018; 9: 19508-19524.
9. **Trošt N, Peña-Llopis S, Koirala S, Stojan J, Potts PR. et al:** γKlotho is a novel marker and cell survival factor in a subset of triple negative breast cancers. Oncotarget 2016; 7: 2611-2628.
10. **Mencke R, Harms G, Moser J, van Meurs M, Diepstra A. et al:** Human alternative Klotho mRNA is a nonsense-mediated mRNA decay target inefficiently spliced in renal disease. JCI Insight 2017; 2(20): 94375.
11. **Erben RG, Andrukhova O:** FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. Bone 2017; 100: 62-68.
12. **Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG:** The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. Science 2005; 310: 490-493.
13. **Wang WH, Yue P, Sun P, Lin DH:** Regulation and function of potassium channels in aldosterone-sensitive distal nephron. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010; 19: 463-470.
14. **Liu H, Fergusson MM, Castilho RM, Liu J, Cao L. et al:** Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. Science 2007; 317: 803-806.
15. **Zhou L, Li Y, Zhou D, Tan RJ, Liu Y:** Loss of Klotho contributes to kidney injury by derepression of Wnt/β-catenin signaling. J Am Soc Nephrol. 2013; 24: 771-785.
16. **Zhao Y, Banerjee S, Dey N, LeJeune WS, Sarkar PS. et al:** Klotho depletion contributes to increased inflammation in kidney of the db/db mouse model of diabetes via RelA (serine)536 phosphorylation. Diabetes 2011; 60: 1907-1916.
17. **Haruna Y, Kashihara N, Satoh M, Tomita N, Namikoshi T. et al:** Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 2331-2336.
18. **Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Gurnani P, Nandi A. et al:** Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. J Biol Chem. 2005; 280: 38029-38034.
19. **Panesso MC, Shi M, Cho HJ, Paek J, Ye J. et al:** Klotho has dual protective effects on cisplatin-induced acute kidney injury. Kidney Int. 2014; 85: 855-870.
20. **Mitani H, Ishizaka N, Aizawa T, Ohno M, Usui S. et al:** In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. Hypertension 2002; 39: 838-843.
21. **Bao YW, Yuan Y, Chen JH, Lin WQ:** Kidney disease models: tools to identify mechanisms and potential therapeutic targets. Zool Res. 2018; 39: 72-86.
22. **Qian Y, Guo X, Che L, Guan X, Wu B. et al:** Klotho reduces necroptosis by targeting oxidative stress involved in renal ischemic-reperfusion injury. Cell Physiol Biochem. 2018; 45: 2268-2282.
23. **Buendía P, Carracedo J, Soriano S, Madueño JA, Ortiz A. et al:** Klotho prevents NFκB translocation and protects endothelial cell from senescence induced by uremia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015; 70: 1198-1209.
24. **Chen X, Tong H, Chen Y, Chen C, Ye J. et al:** Klotho ameliorates sepsis-induced acute kidney injury but is irrelevant to autophagy. Onco Targets Ther. 2018; 11: 867-881.
25. **Chen J, Zhang H, Hu J, Gu Y, Shen Z. et al:** Hydrogen-rich saline alleviates kidney fibrosis following AKI and retains Klotho expression. Front Pharmacol. 2017; 8: 499.
26. **Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Kuro-o M, Moe OW:** Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. Kidney Int. 2010; 78: 1240-1251.
27. **Seo MY, Yang J, Lee JY, Kim K, Kim SC. et al:** Renal Klotho expression in patients with acute kidney injury is associated with the severity of the injury. Korean J Intern Med. 2015; 30: 489-495.
28. **Jou-Valencia D, Molema G, Popa E, Aslan A, van Dijk F. et al:** Renal Klotho is reduced in septic patients and pretreatment with recombinant Klotho attenuates organ injury in lipopolysaccharide-challenged mice. Crit Care Med. 2018; 46: e1196-e1203.
29. **Seibert E, Radler D, Ulrich C, Hanika S, Fiedler R, Girndt M:** Serum klotho levels in acute kidney injury. Clin Nephrol. 2017; 87: 173-179.
30. **Moreno JA, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD, Suárez-Alvarez B, Lopez-Larrea C. et al:** The inflammatory cytokines TWEAK and TNFα reduce renal Klotho expression through NFκB. J Am Soc Nephrol. 2011; 22: 1315-1325.
31. **Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, Nangaku M, Unwin R. et al:** Progression after AKI: understanding maladaptive repair processes to predict and identify therapeutic treatments. J Am Soc Nephrol. 2016; 27: 687-697.
32. **Andrade L, Rodrigues CE, Gomes SA, Noronha IL:** Acute kidney injury as a condition of renal senescence. Cell Transplant. 2018; 27: 739-753.
33. **Xiao L, Zhou D, Tan RJ, Fu H, Zhou L. et al:** Sustained activation of Wnt/β-Catenin signaling drives AKI to CKD progression. J Am Soc Nephrol. 2016; 27: 1727-1740.
34. **Lan HY:** Diverse roles of TGF-β/Smads in renal fibrosis and inflammation. Int. J. Biol. Sci. 2011; 7: 1056-1067.
35. **Sun N, Zhai L, Li H, Shi LH, Yao Z, Zhang B:** Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)-mediated amelioration in renal fibrosis involves suppression of mast cell degranulation. Kidney Blood Press Res. 2016; 41: 108-118.
36. **Shi M, Flores B, Gillings N, Bian A, Cho HJ. et al:** α-Klotho mitigates progression of AKI to CKD through activation of autophagy. J Am Soc Nephrol. 2016; 27: 2331-2345.
37. **Hu MC, Shi M, Gillings N, Flores B, Takahashi M. et al:** Recombinant α-Klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy. Kidney Int. 2017; 91: 1104-1114.
38. **Seiler S, Wen M, Roth HJ, Fehrenz M, Flügge F. et al:** Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2013; 83: 121-128.
39. **Wang Q, Su W, Shen Z, Wang R:** Correlation between soluble *α*-Klotho and renal function in patients with chronic kidney disease: A review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2018; 2018: 9481475.
40. **Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, Ogata K, Ishihara M. et al:** Serum levels of soluble secreted a-Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. Clin Exp Nephrol. 2012; 16: 722-729.
41. **Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Albulescu L. et al:** Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. J Immunol Res. 2018; 2018: 2180373.
42. **Yamada S, Giachelli CM:** Vascular calcification in CKD-MBD: roles for phosphate, FGF23 and Klotho. Bone 2017; 100: 87-93.
43. **Lau WL, Pai A, Moe SM, Giachelli CM:** Direct effects of phosphate on vascular cell function. Adv Chronic Kidney Dis. 2011; 18: 105-112.
44. **Marçais C, Maucort-Boulch D, Drai J, Dantony E, Carlier MC. et al:** Circulating Klotho associates with cardiovascular morbidity and mortality during

hemodialysis. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102: 3154-3161.
45. **de Albuquerque Suassuna PG, Sanders-Pinheiro H, de Paula RB:** Uremic cardiomyopathy: a new piece in the chronic kidney disease-mineral and bone disorder puzzle. Front Med (Lausanne). 2018; 5: 206.
46. **Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M. et al:** The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. J Clin Invest. 2007; 117: 4003-4008.
47. **Shardlow A, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW:** Associations of fibroblast growth factor 23, vitamin D and parathyroid hormone with 5-year outcomes in a prospective primary care cohort of people with chronic kidney disease stage 3. BMJ Open 2017; 7: e016528.
48. **Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A. et al:** Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. Kidney Int. 2010; 77: 232-238.
49. **Lin W, Li Y, Chen F, Yin S, Liu Z, Cao W:** Klotho preservation via histone deacetylase inhibition attenuates chronic kidney disease-associated bone injury in mice. Sci Rep. 2017; 7: 46195.
50. **Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Martínez--Sanz R, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C. et al:** Influence of Klotho gene polymorphisms on vascular gene expression and its relationship to cardiovascular disease. J Cell Mol Med. 2016; 20: 128-133.
51. **Yokoyama S, Oguro R, Yamamoto K, Akasaka H, Ito N. et al:** A klotho gene single nucleotide polymorphism is associated with the onset of stroke and plasma klotho concentration. Aging (Albany NY). 2018; 11: 104-114.
52. **Nazarian A, Hasankhani M, Aghajany-Nasab M, Monfared A:** Association between Klotho gene polymorphism and markers of bone metabolism in patients receiving maintenance hemodialysis in Iran. Iran J Kidney Dis. 2017; 11: 456-460.
53. **Friedman DJ, Afkarian M, Tamez H, Bhan I, Isakova T. et al:** Klotho variants and chronic hemodialysis mortality. J Bone Miner Res. 2009; 24: 1847-1855.