

# Avances en investigación renal y vascular: Talleres de discusión.

Cursos de Verano de la Universidad de Alcalá 2013, 52-01.

---

## El eje FGF-23/Klotho/fósforo en el envejecimiento

---

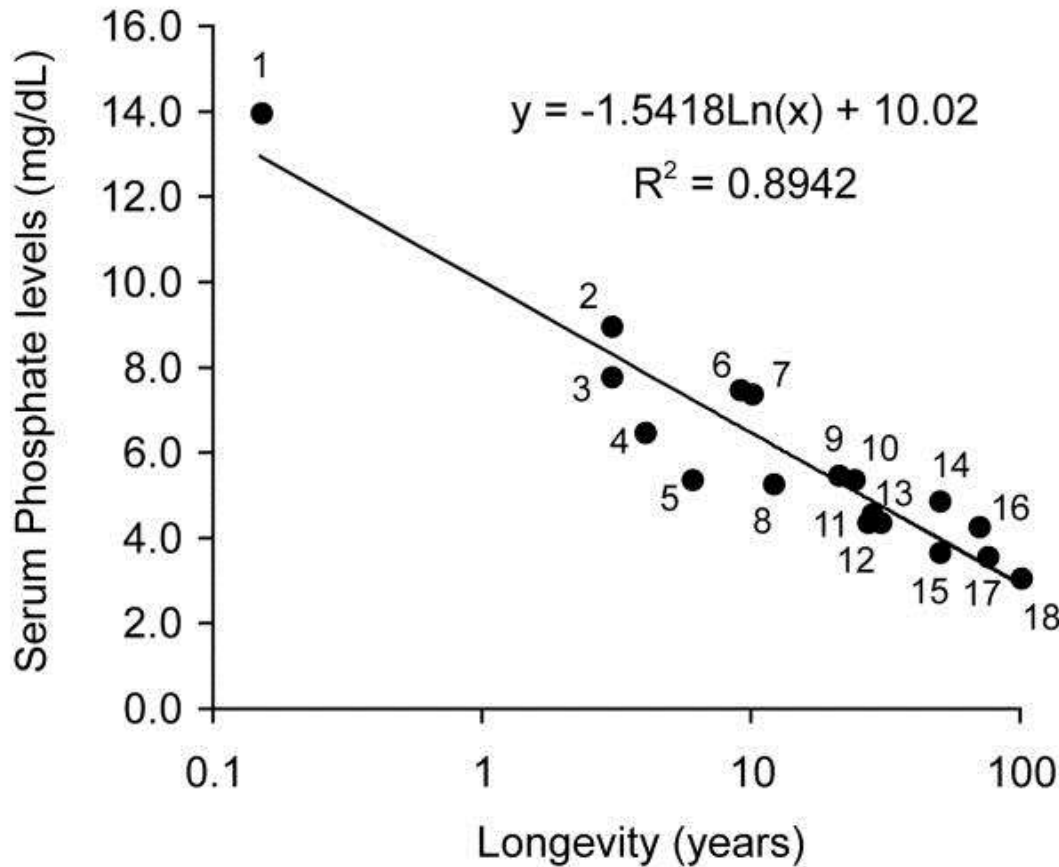
**M.P. Ruiz Torres**

**Dept. Biología de Sistemas**

**Unidad de Fisiología**

**UAH**

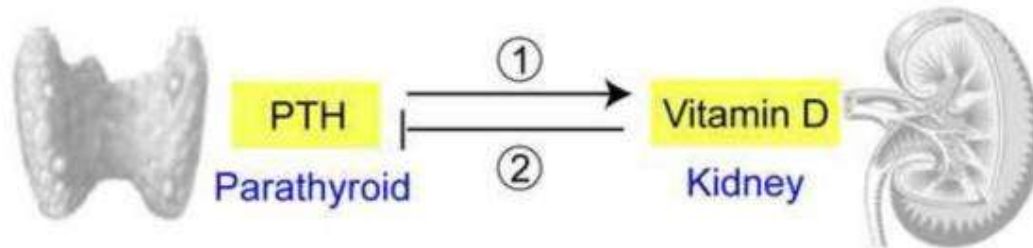
Los niveles de fosfato sérico característicos de las especies están relacionados con la duración de la vida



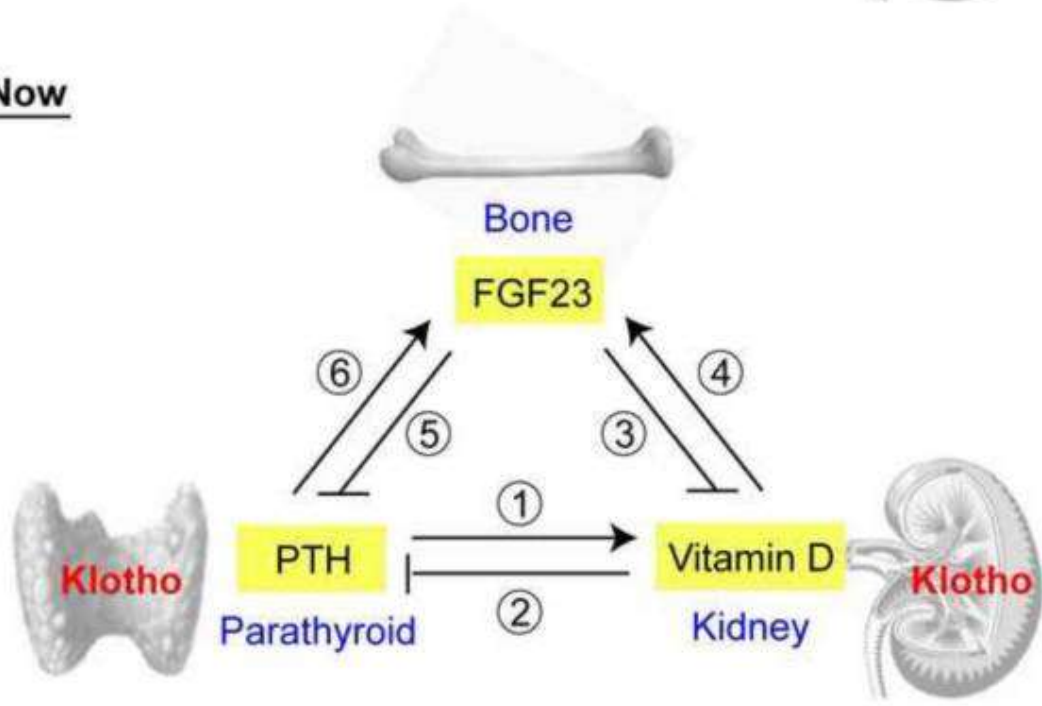
1. Ratón Klotho -/-
2. Ratón
3. Rata
7. Conejo
16. Elefante
17. Humano
18. Humano centenario

# REGULACIÓN DE LOS NIVELES DE FOSFATO

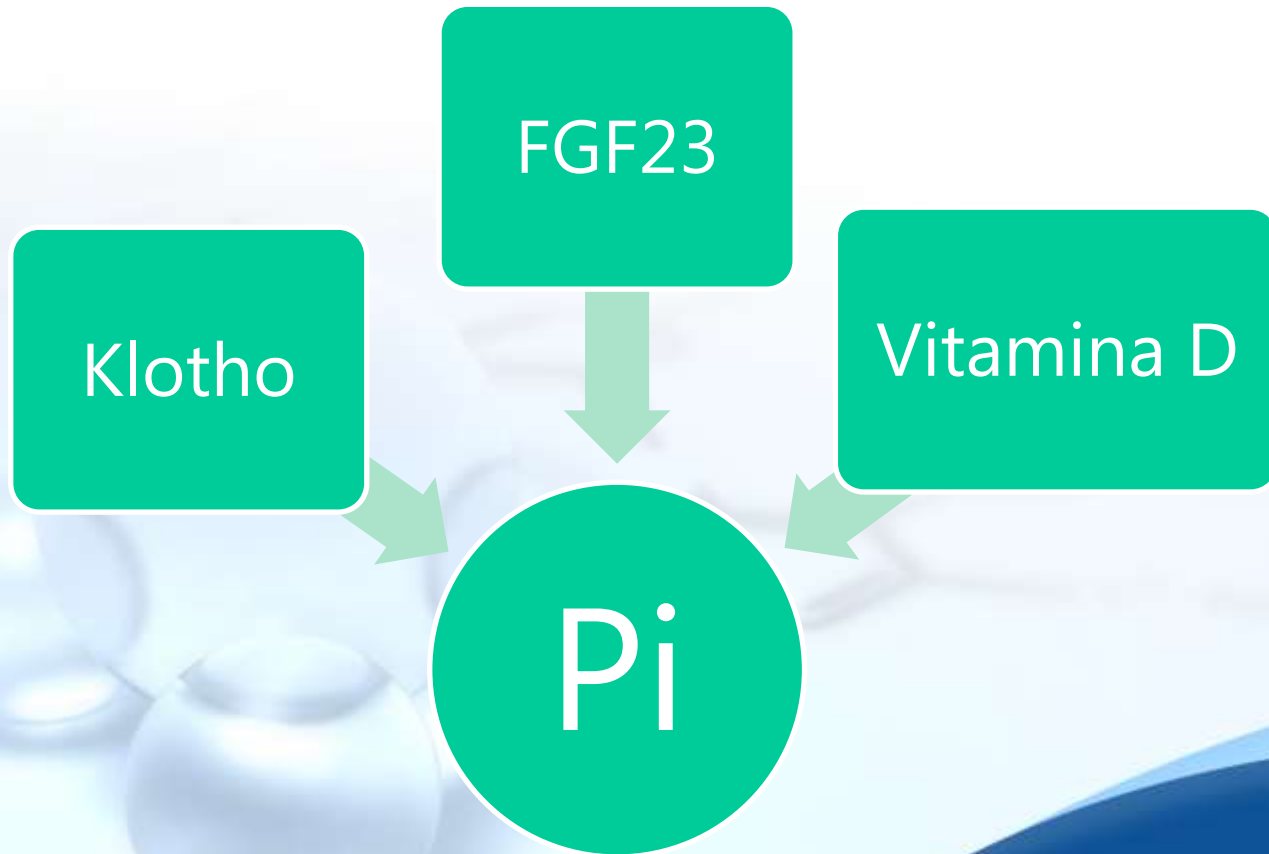
10 years ago



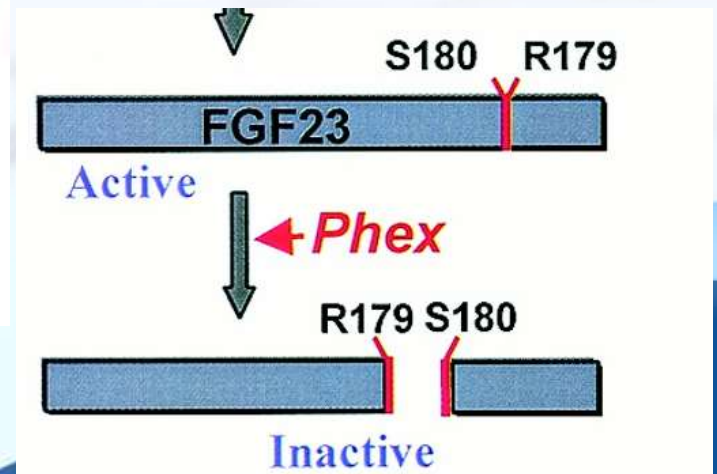
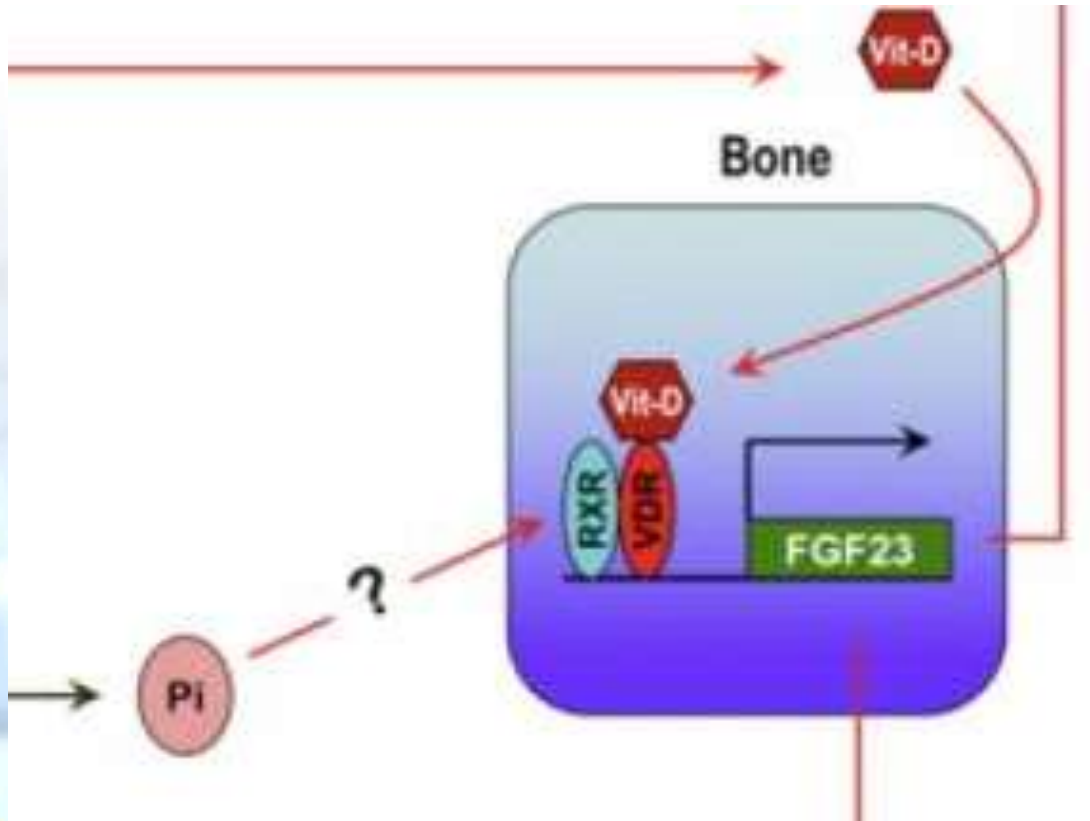
Now



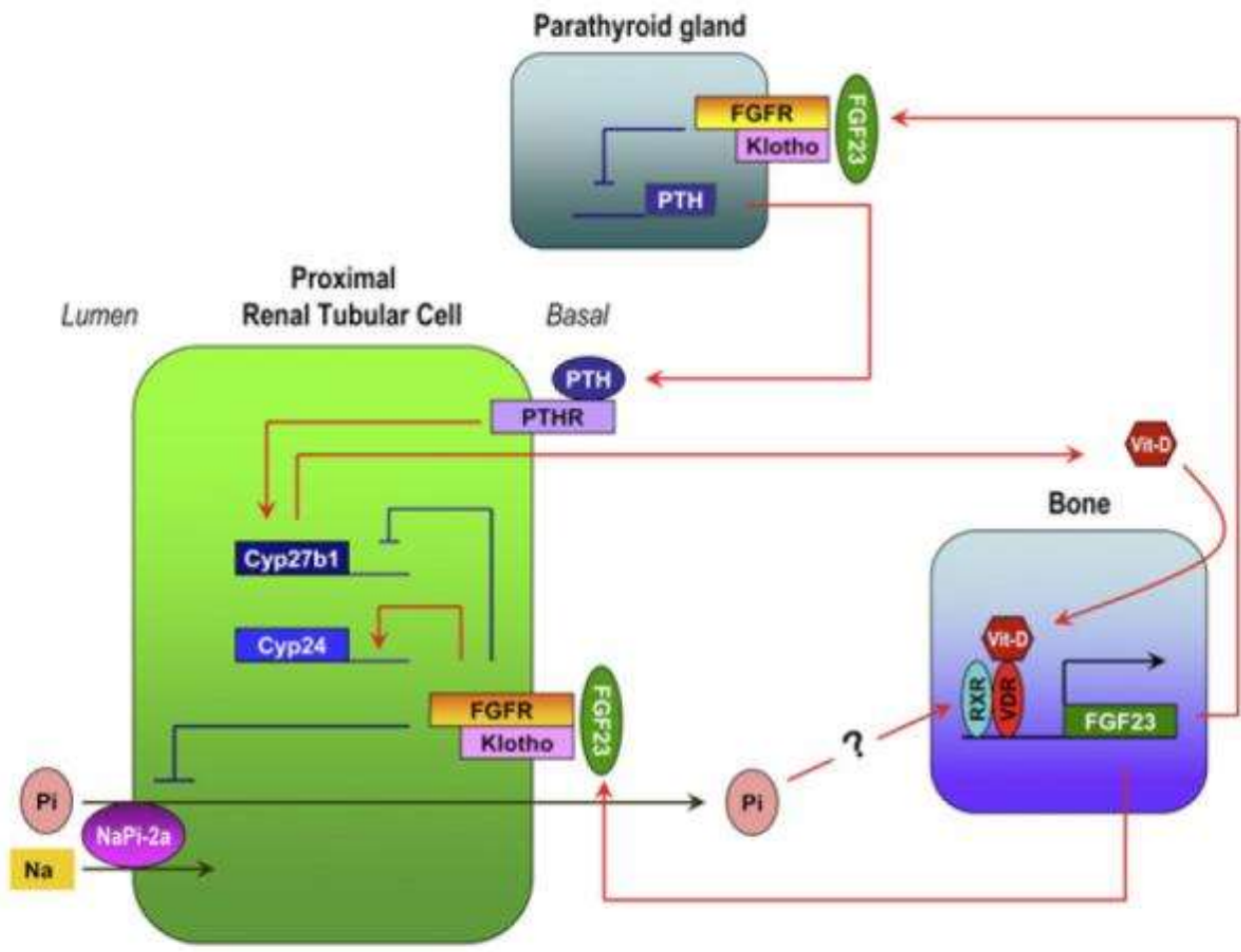
¿Cuál es el actor principal en el proceso de envejecimiento?



**FGF 23** (fosfatonina, factor circulante que induce la excreción de fosforo a través de la orina)



# Funciones del FGF23



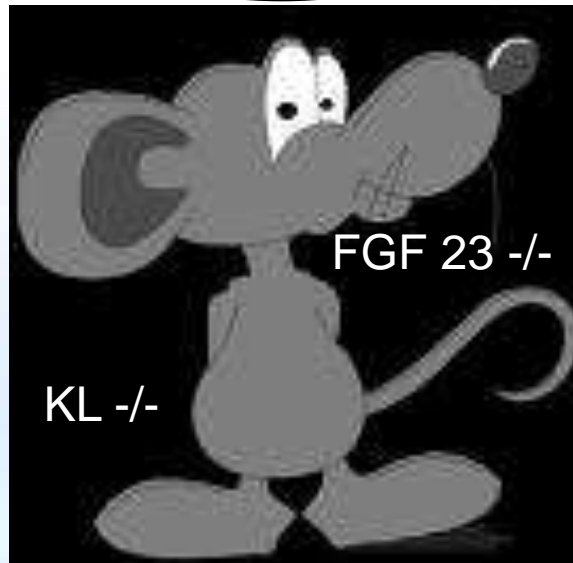
1. Inhibe la liberación de PTH
2. Inhibe la expresión del transportador Na Pi aumentando la excreción de fósforo
3. Inhibe la formación de Vitamina D activa



Exceso de Vitamina D  
circulante

Hiperfosfatemia  
Hipercalcemia:  
Incremento CaxP

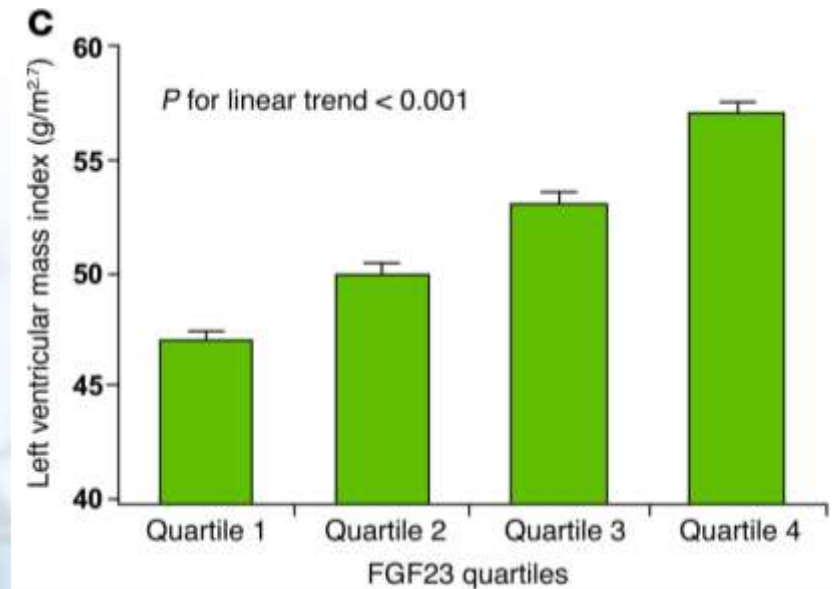
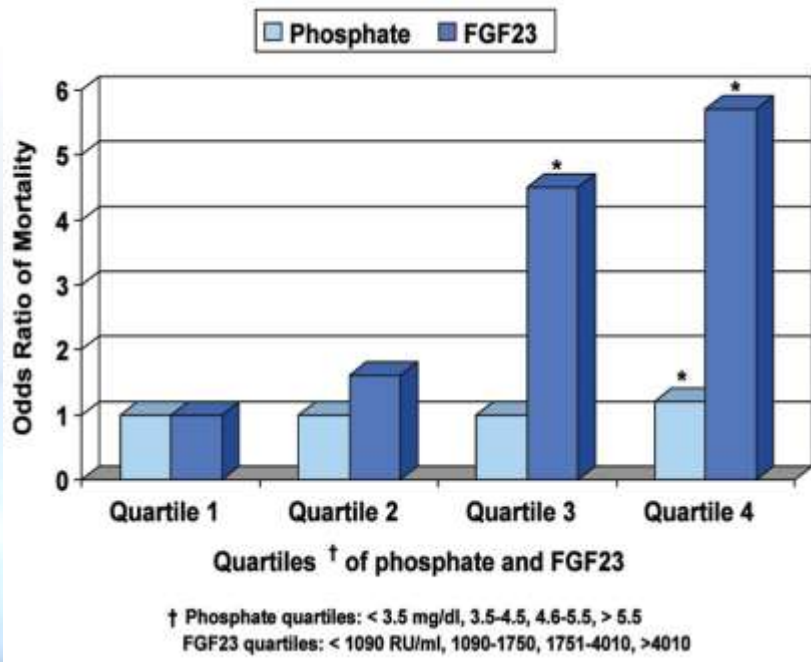
Deficiente  
Mineralización ósea



***Klotho-/- Fgf23-/-***  
Short lifespan  
Growth retardation  
Hypogonadism  
Premature thymic involution  
Skin atrophy  
Muscle atrophy  
Arteriosclerosis  
Osteoporosis  
Pulmonary emphysema  
Hypoglycemia

Calcificaciones vasculares  
Calcificación en tejidos  
blandos

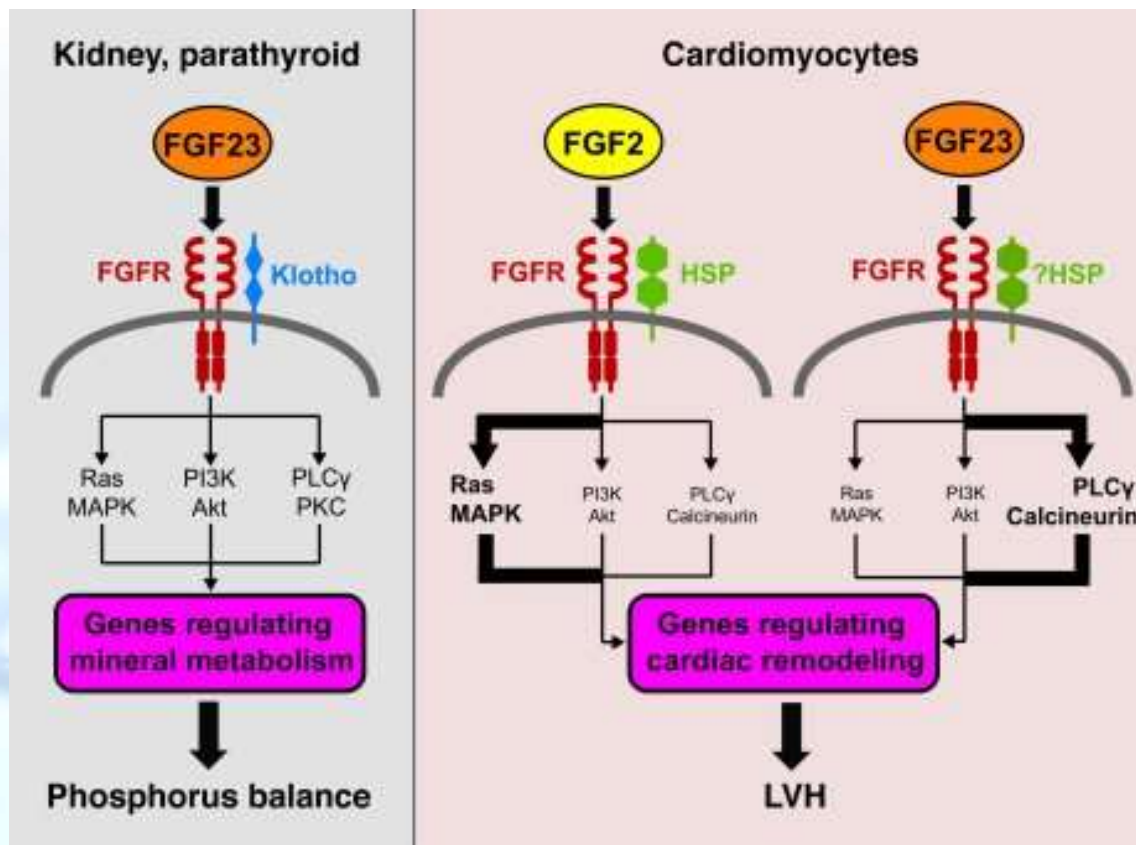
¿Se reduce el papel del FGF23 en el envejecimiento a la regulación sobre la homeostasis del fosfato?



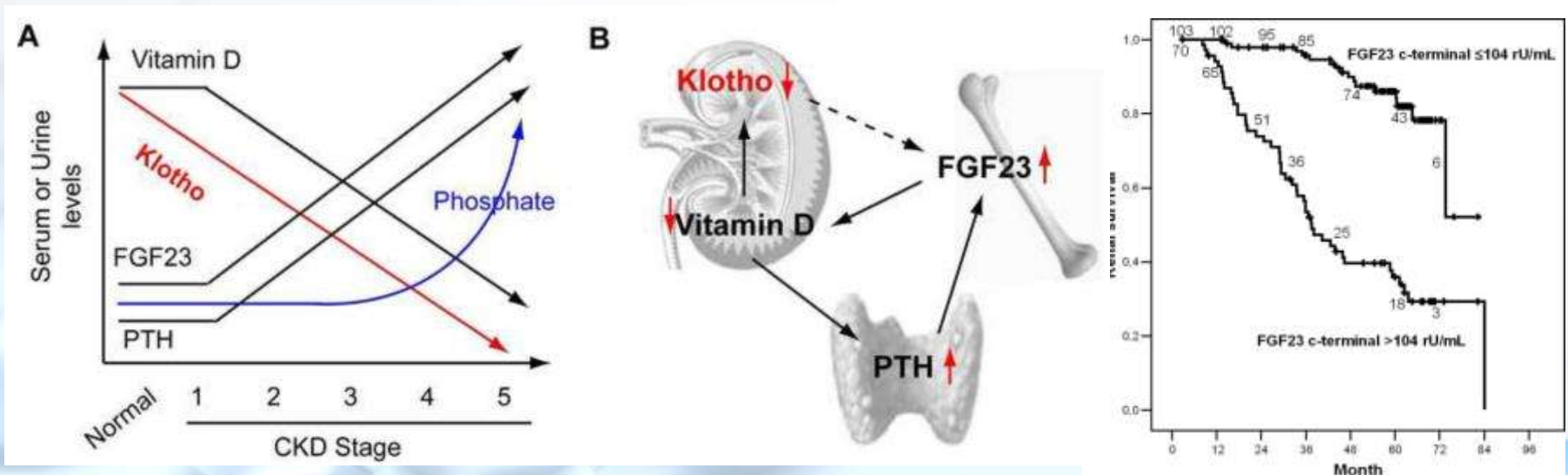
Faul et al. JCI 121:4393-4408, 2011



# El efecto de FGF23 en cardiomiocitos es independiente de Klotho



FGF23 esta asociado con disfunción endotelial en pacientes con CKD en estadios 3 y 4 y es un marcador de progresión de le enfermedad



**Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community**

Majd A.I. Mirza<sup>a</sup>,  
et al.

Atherosclerosis

Vol 205,2009, Pages 385–390

**FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease**

Yilmaz et al

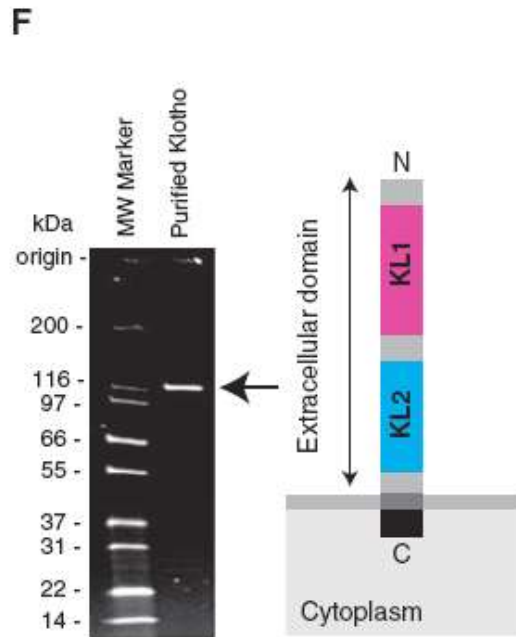
Kidney Int 78, 679-685, 2010

# KLOTHO

Proteína transmembrana de 130 kd (1014 aa). Con un dominio transmembrana corto

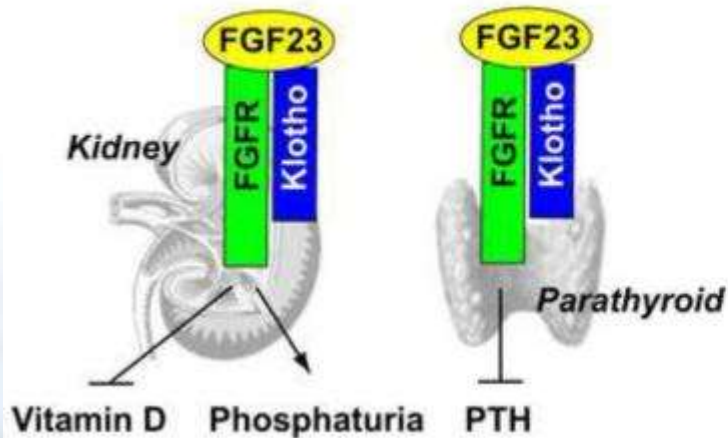
Se expresa mayoritariamente en las células del túbulo distal en el riñón y en el plexo coroideo en el cerebro.

Una menor expresión se ha encontrado en células del tubo proximal, paratiroides, páncreas, ovario, testículos, colon, oído interno.

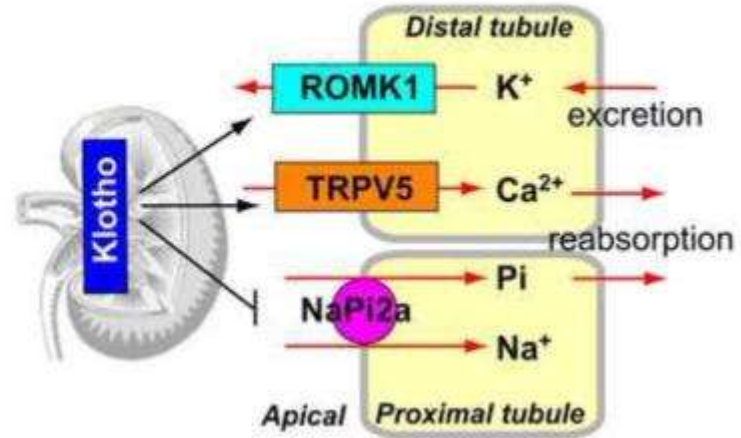


# Funciones de Klotho

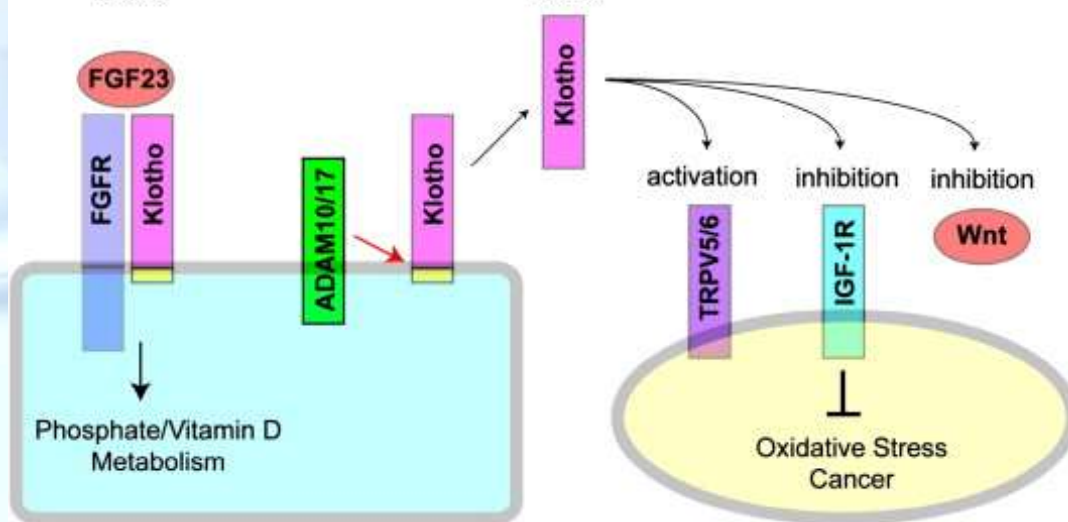
## Membrane Klotho



## Secreted Klotho



## Transmembrane Klotho





## Fisiopatología renal de Klotho

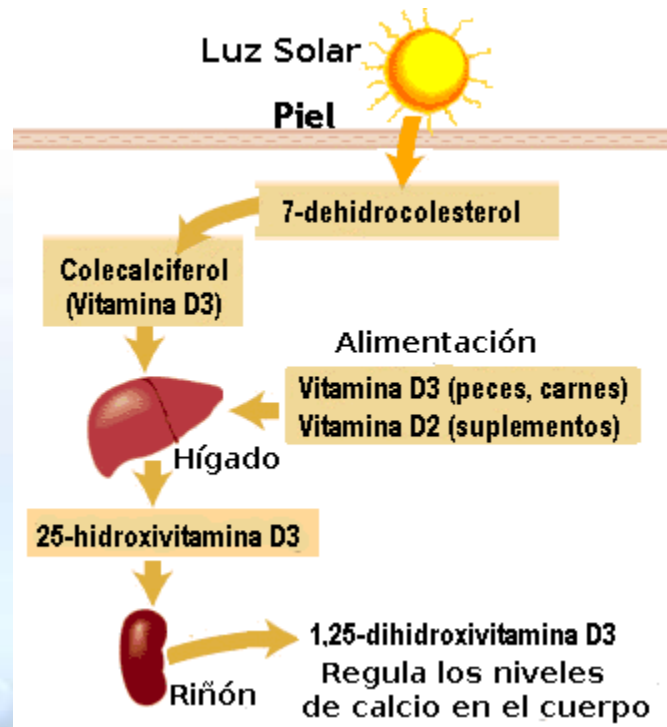
Un descenso en el contenido de Klotho ha sido relacionado con distintas patologías renales.

La suplementación de Klotho en distintas enfermedades renales experimentales (imunoglomerulonefritis, isquemia, daño por infusión de AII) rescata al riñón del daño.

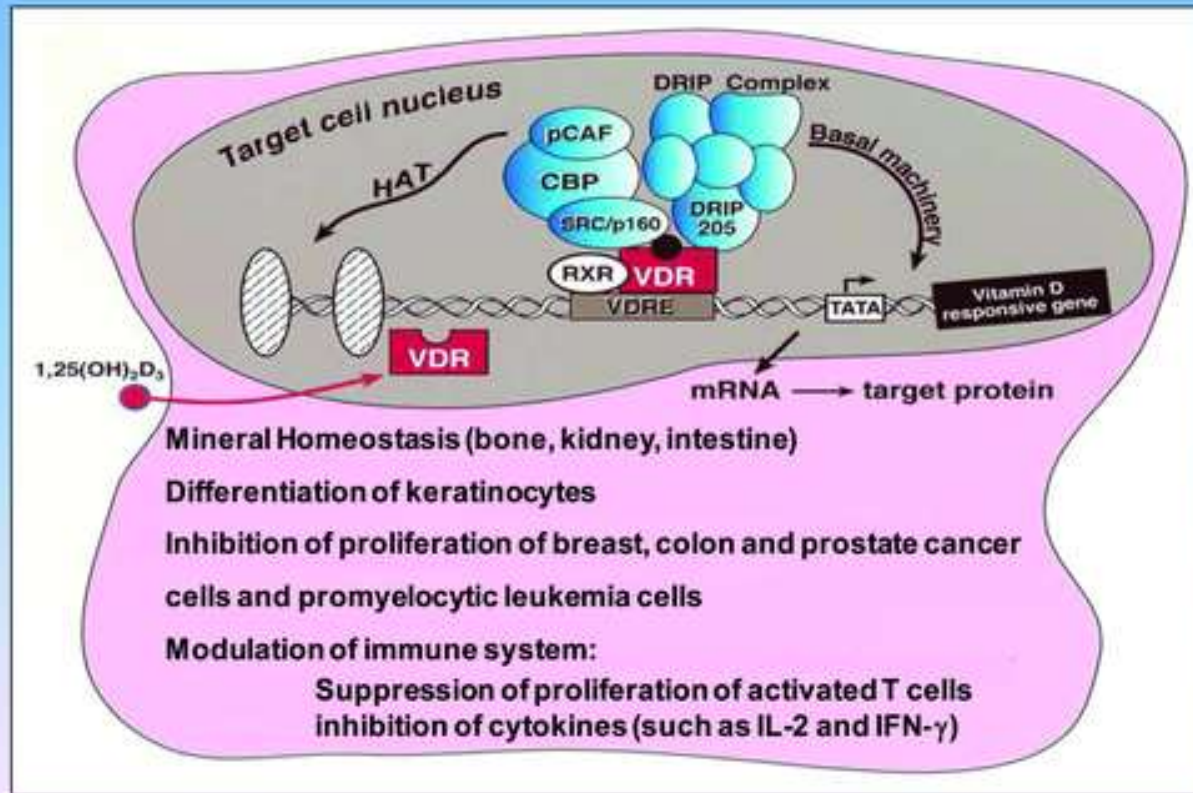
La disminución de Klotho (inducida por TGF-beta) promueve fibrosis por estimulación de la vía WNT-beta catenina.



# VITAMINA D

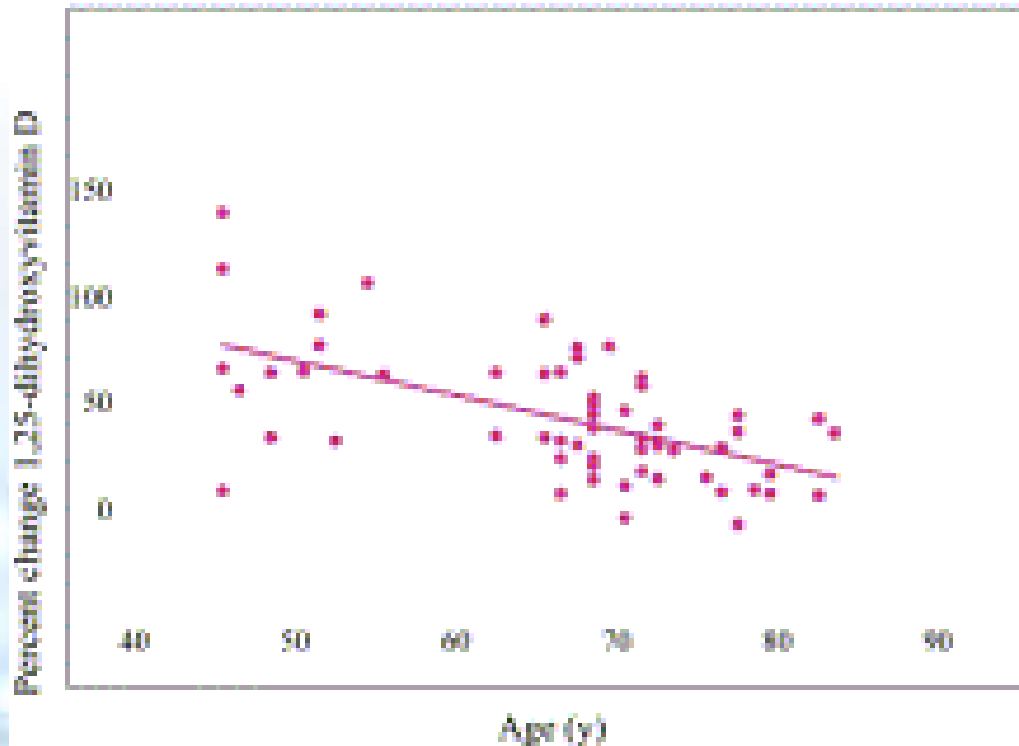


## Efectos de la Vitamina D

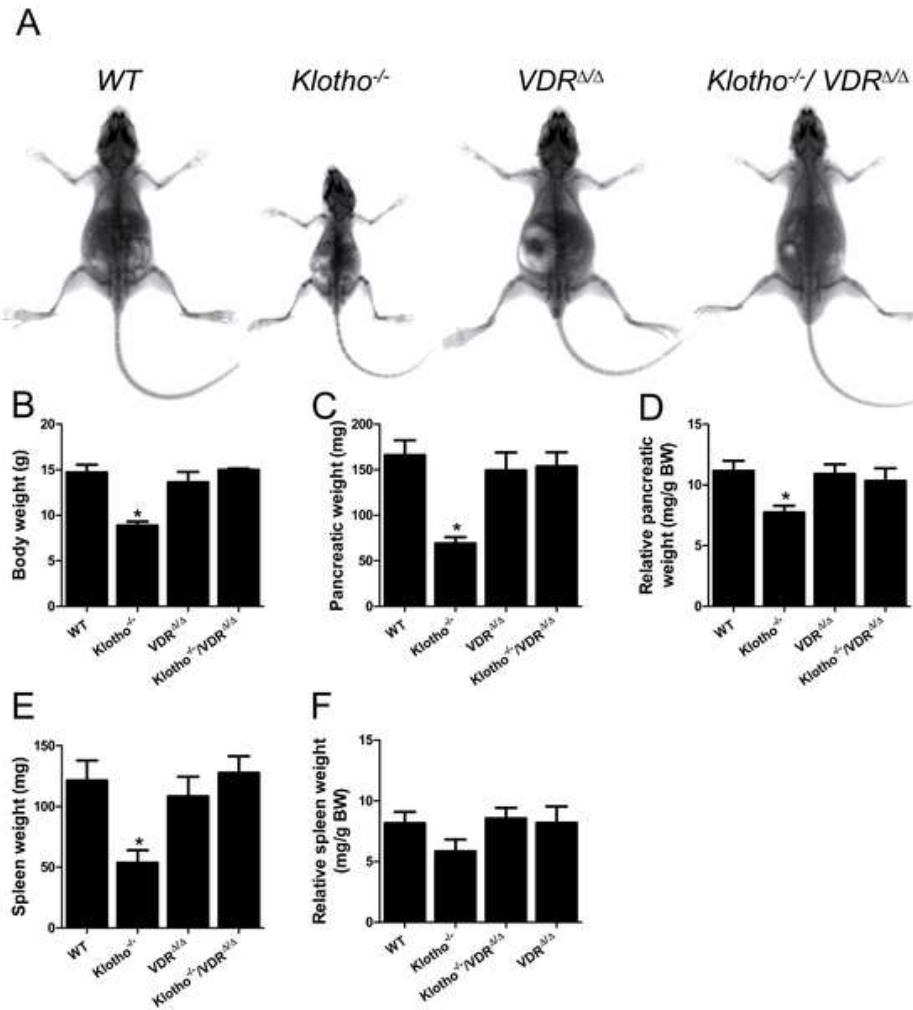


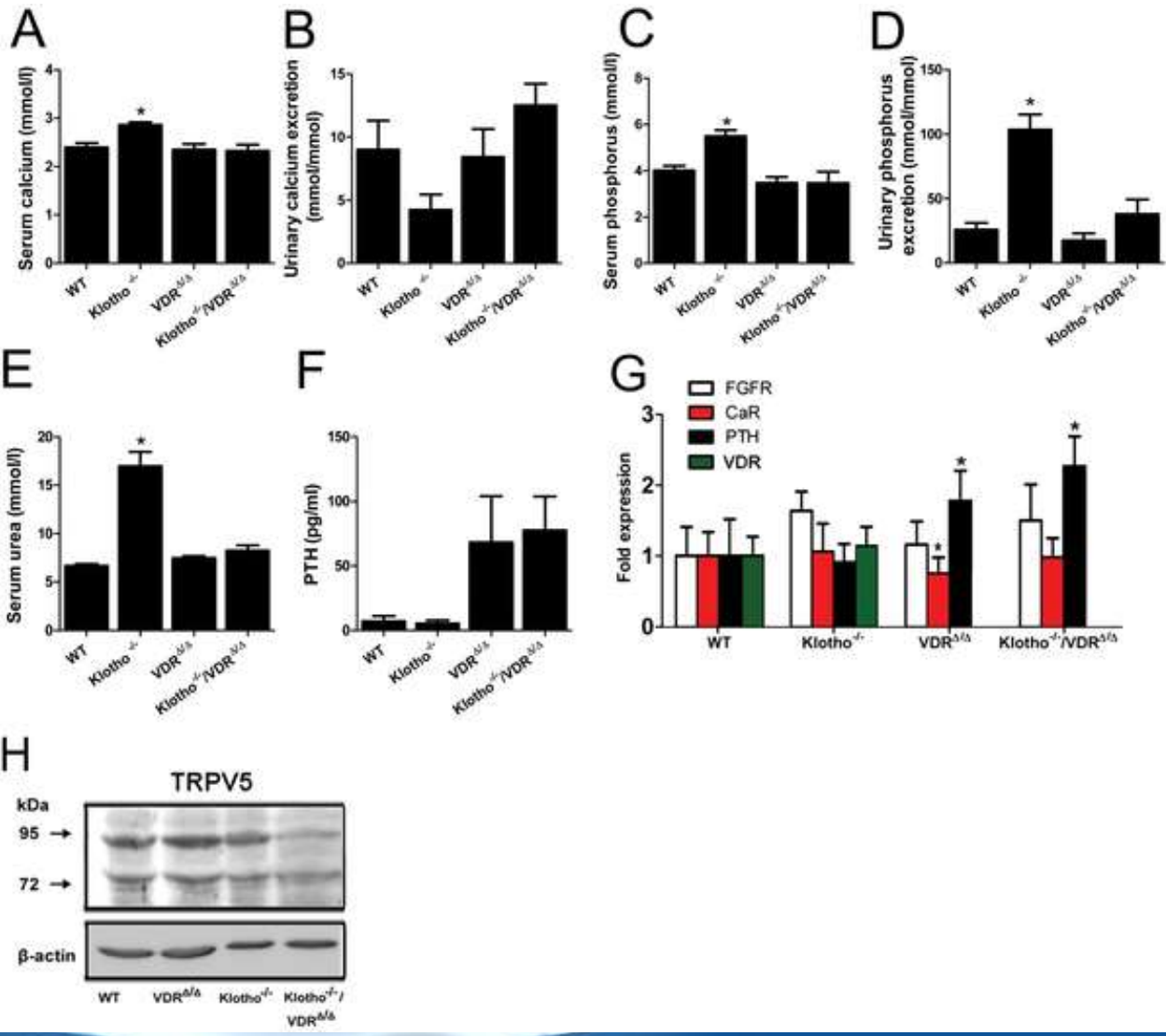
Annals of the New York Academy of Sciences, pages 45–58, May 2013

Los niveles de vitamina D disminuyen con la edad



El ratón *Klotho*<sup>-/-</sup> cruzado con un ratón mutante para VDR rescata su fenotipo respecto al tamaño y a la homeostasis de los iones





Endocrinology. 2012 April; 153(4): 1795–1805.

**Long-Term *Fgf23* Deficiency Does Not Influence Aging, Glucose Homeostasis, or Fat Metabolism in Mice with a Nonfunctioning Vitamin D Receptor**

PLoS One. 2012;7(1):e29959. doi: 10.1371/journal.pone.0029959.

Epub 2012 Jan 5.

**1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment delays cellular aging in human mesenchymal stem cells while maintaining their multipotent capacity**



# Hiperfosfatemia y envejecimiento. Mecanismos implicados

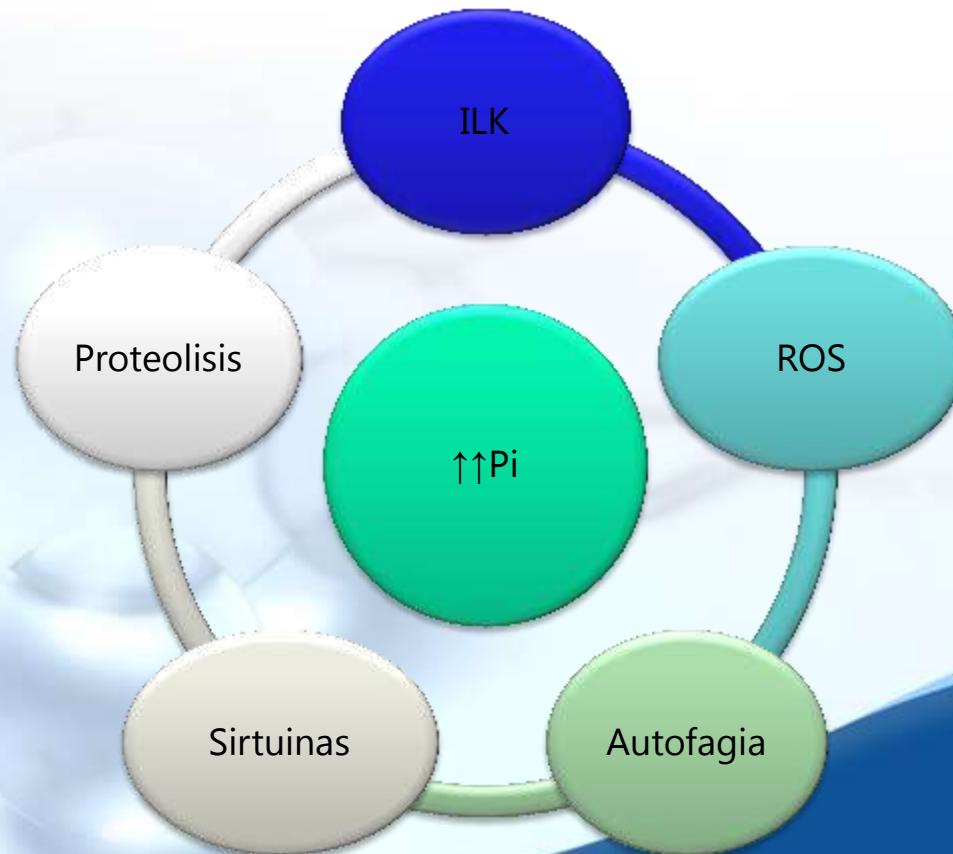


Table II. Predicted phosphate regulated changes in signaling pathways

•B, biocarta; InM, ingenuity for microarrays; InP, ingenuity for proteomics; GB, gene ontology/biological processes database.

•aDownregulated.

Early

Growth factor receptor tyrosine kinase B, InM, GB

Regulation of MAPK pathways B, InM

G-Protein signaling B, InM

IFN signaling B, InM

cAMP-mediated signaling InM

Insulin signaling pathway B

IL-6 signaling B

Inactivation of Gsk3 by Akt<sup>a</sup> B

IL-7 signaling<sup>a</sup> B

Delayed early

Regulation of MAPK by DUSP B, GB

Growth factor receptor tyrosine kinase InP, InM

Regulation of MAPK pathways InM

NF-κB signaling B

B cell receptor signaling InP

Intermediate

ERK/MAPK signaling InP

Growth factor receptor tyrosine kinase InP

Integrin signaling InP

E2F1 destruction pathway B

NF-κB signaling<sup>a</sup> B

CD40L signaling pathway<sup>a</sup> B

Late

NO mediated signaling GB, InM

Growth factor receptor tyrosine kinase InP, InM

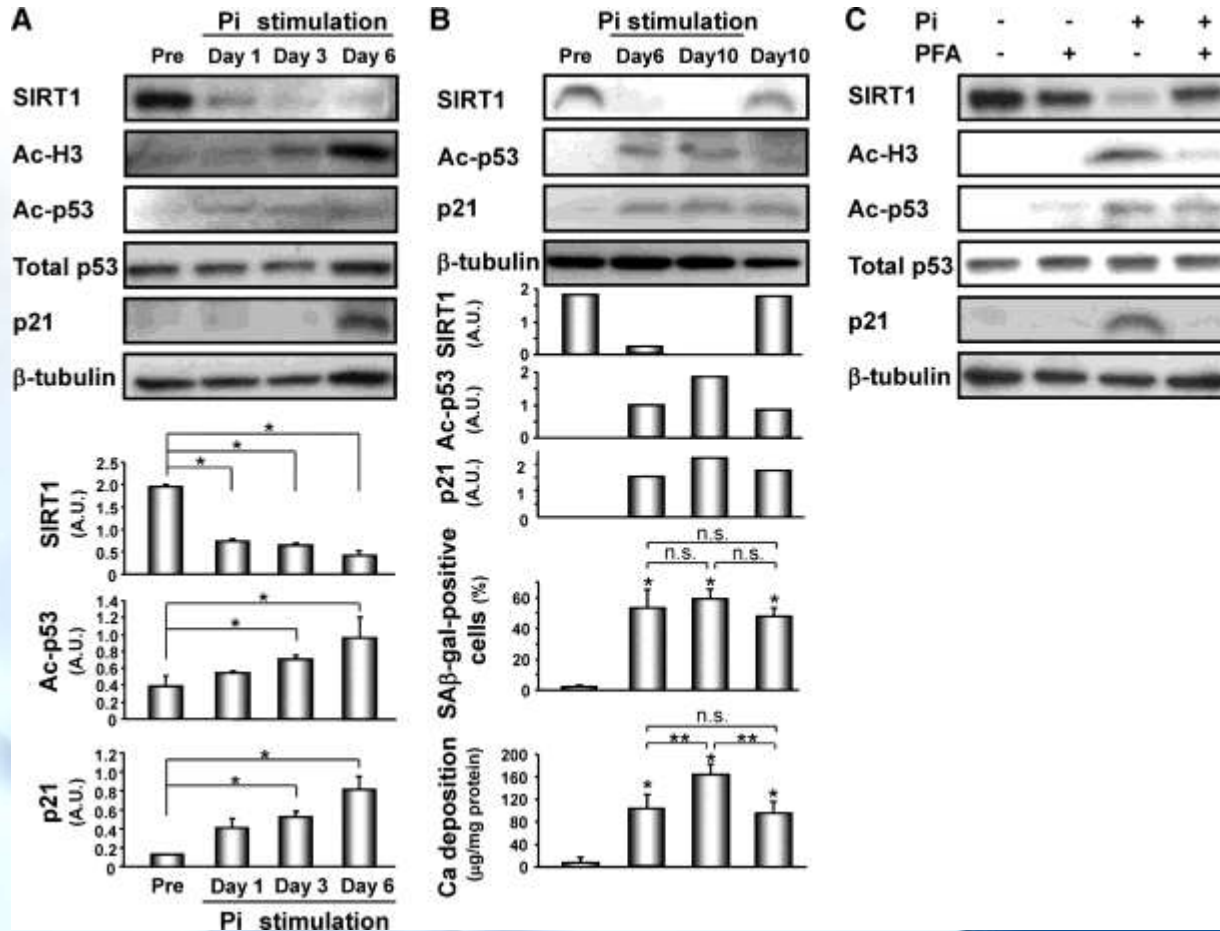
PI3K/AKT signaling InP

G protein coupled signaling InM

Ras protein signaling GB

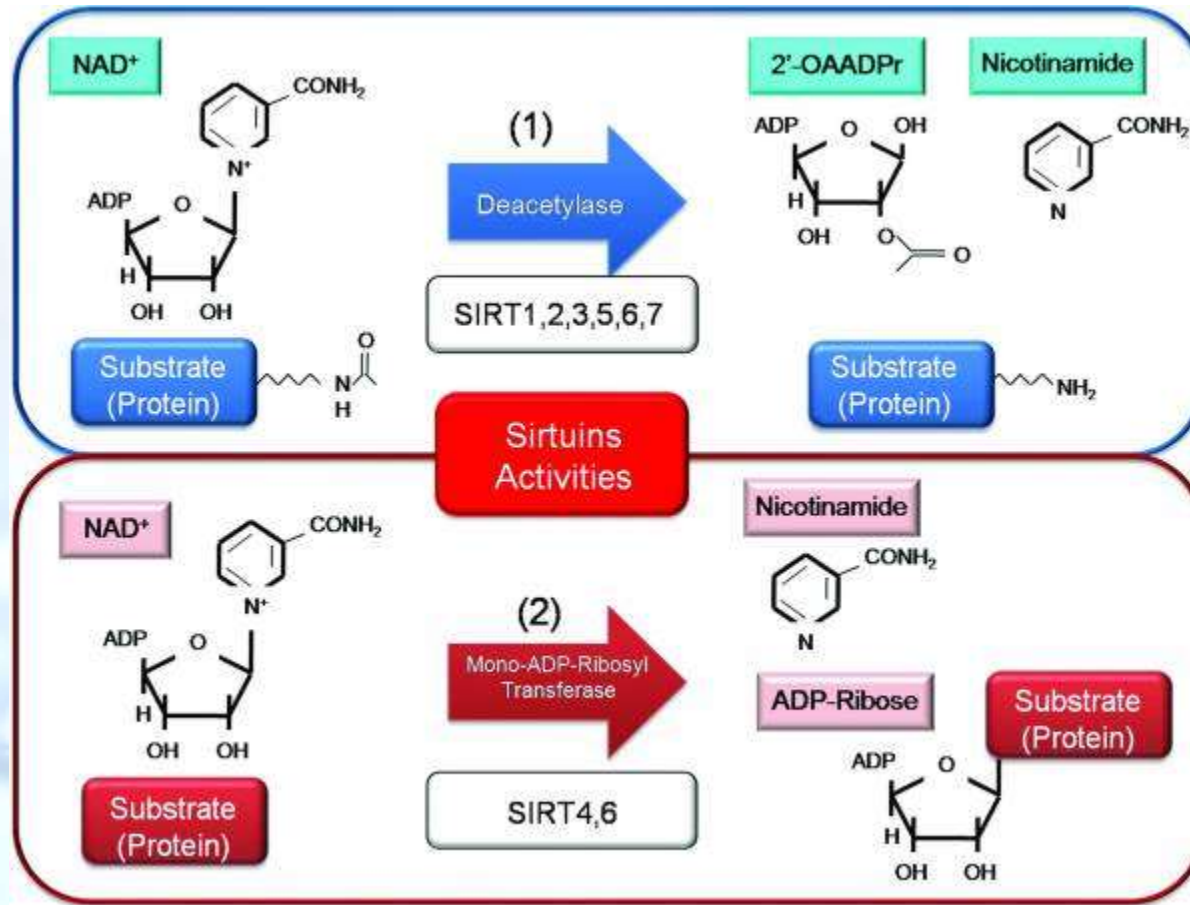
ER signaling

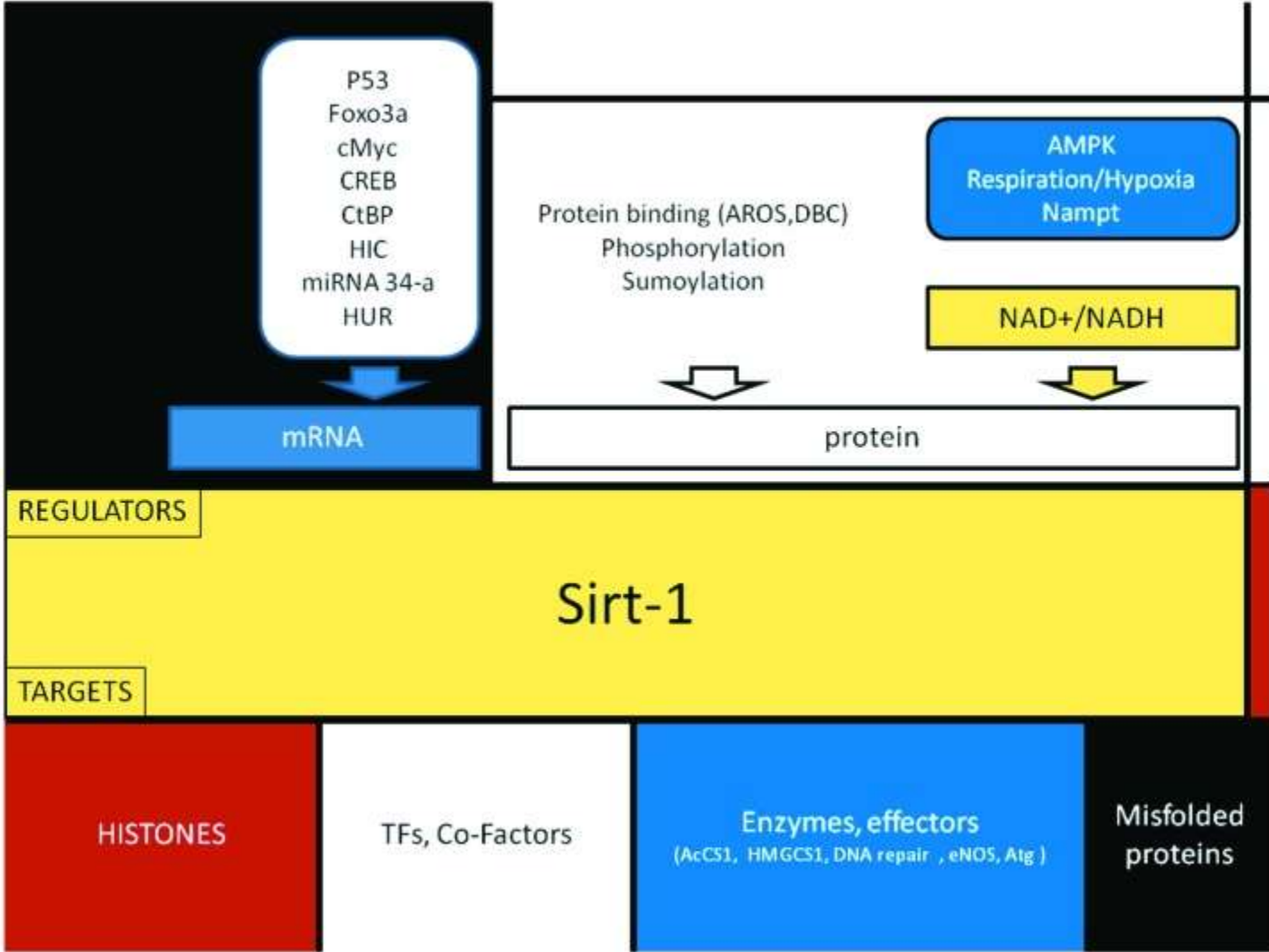
¿Tiene algún efecto la hiperfosfatemia sobre la expresión o actividad de las sirtuinas?



# Actividad enzimática de las sirtuinas

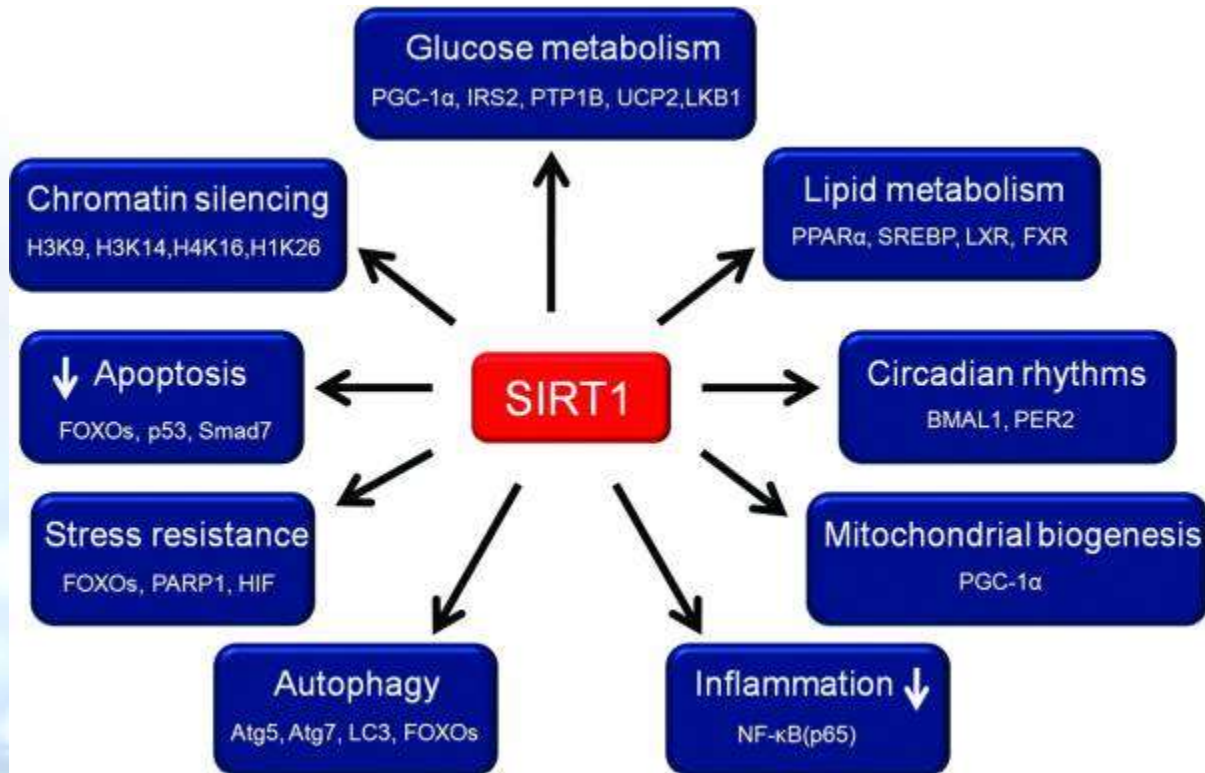
Promueven el silenciamiento de la cromatina y la represión transcripcional a través de la deacetilación de histonas



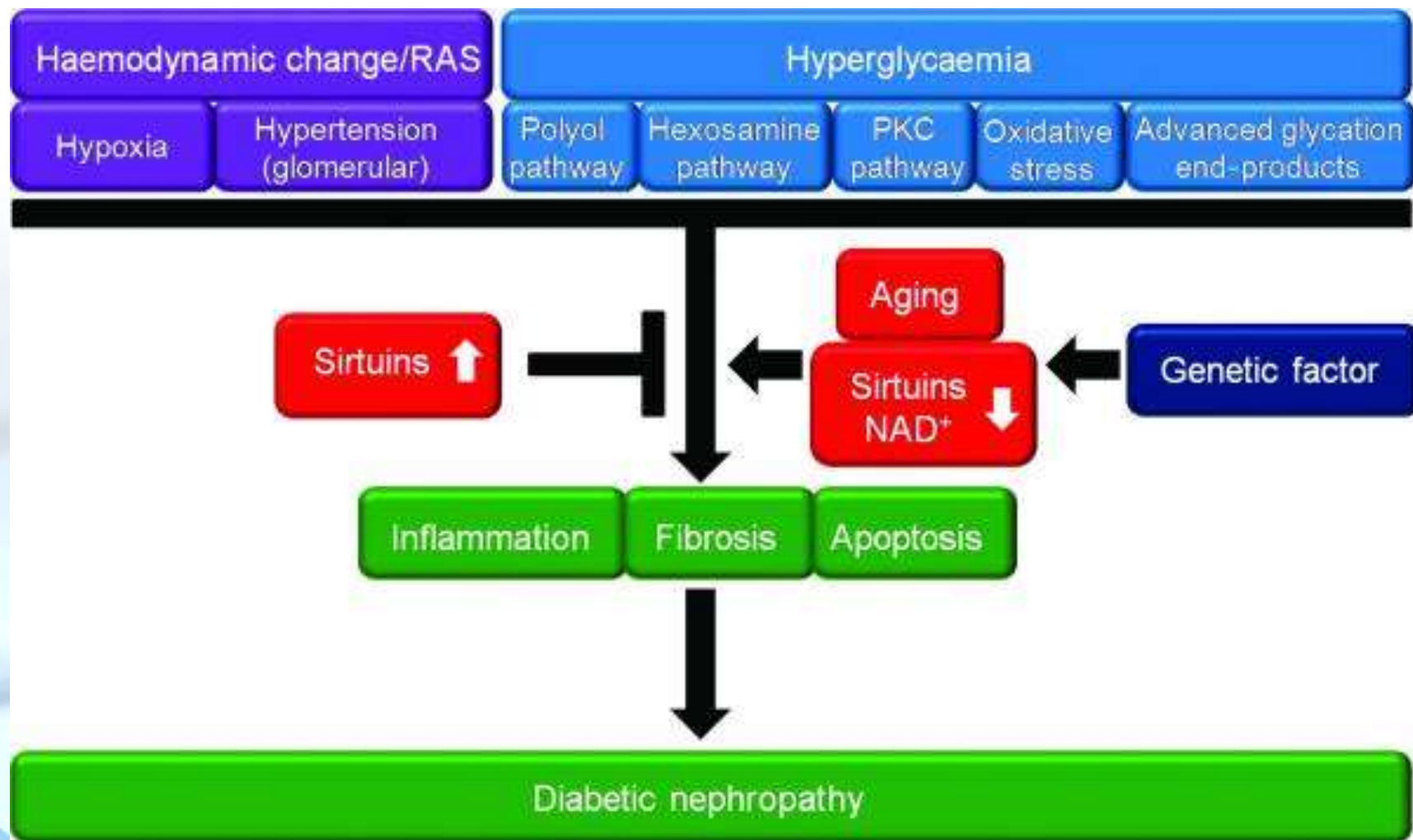




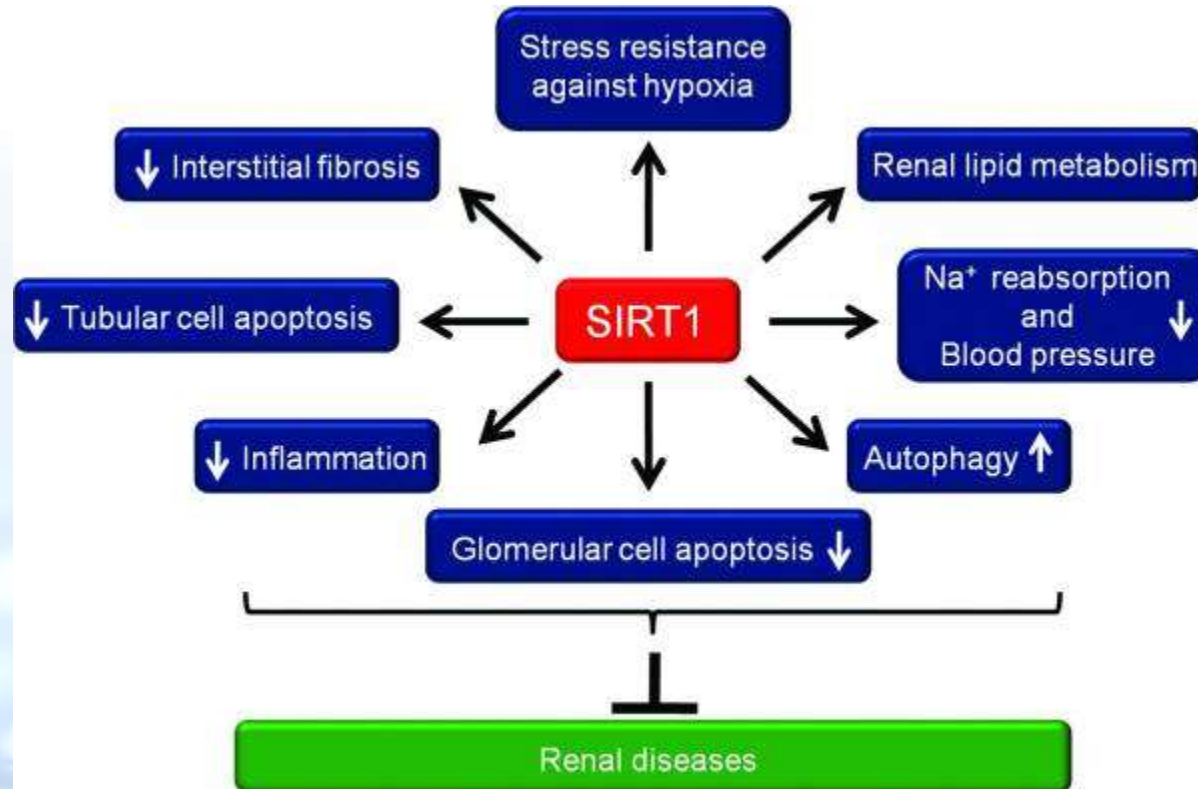
# Funciones biológicas de las sirtuinas



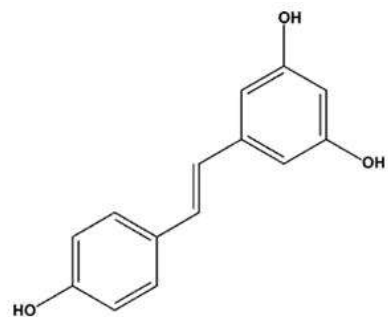




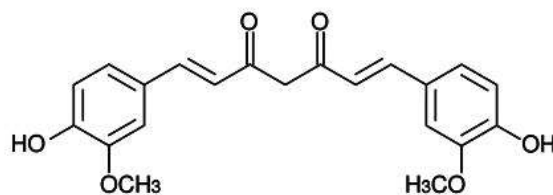
# Efectos renoprotectores de las sirtuinas



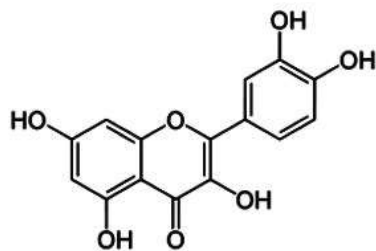
# Activadores de sirtuinas



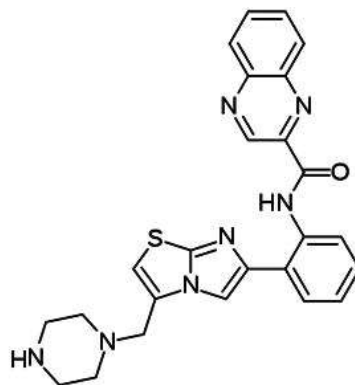
Resveratrol



Curcumin



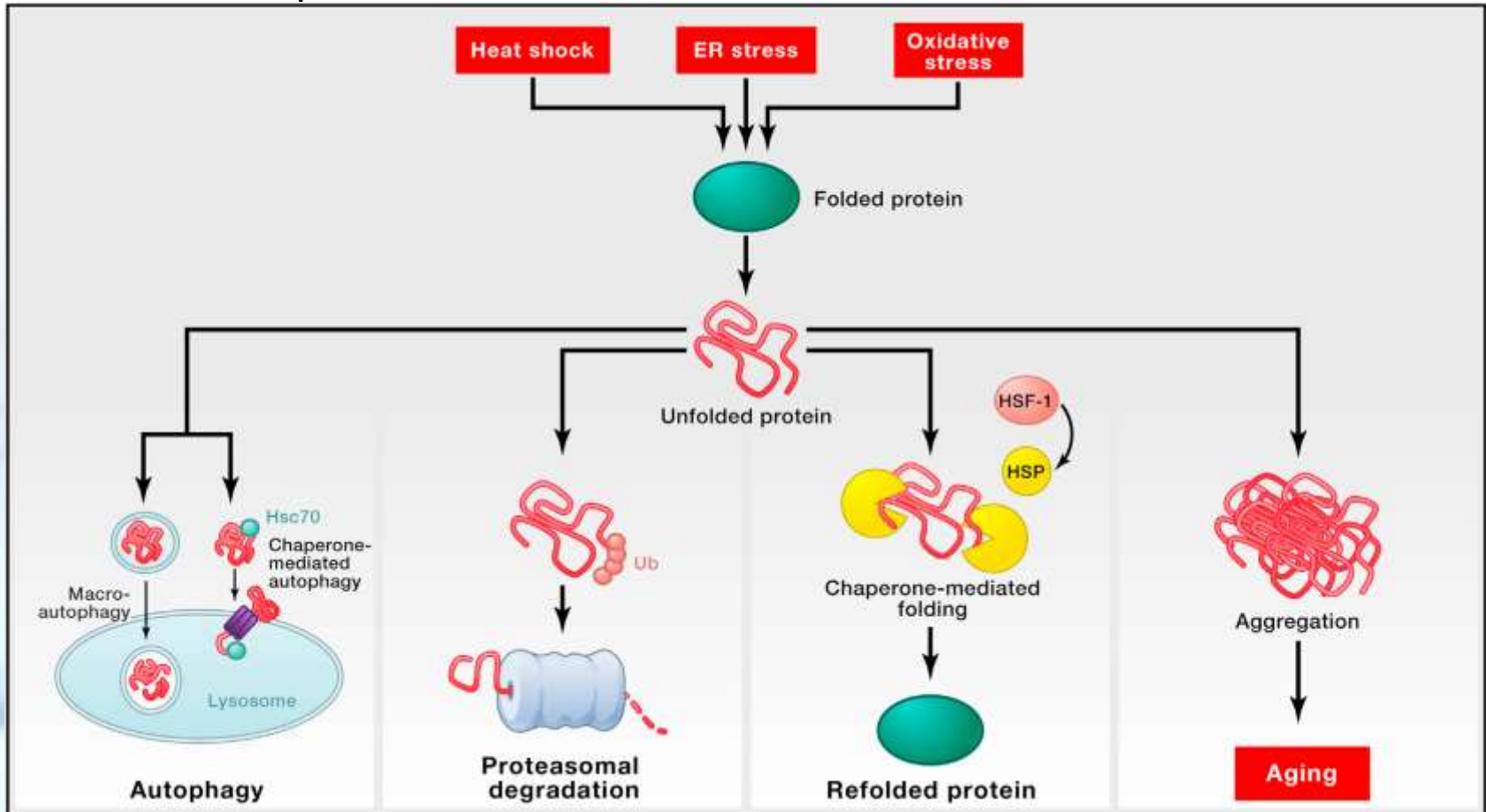
Quercetin



SRT1720

Restricción calórica

## Pérdida de la proteostasis





# **AVANCES EN INVESTIGACIÓN RENAL Y VASCULAR: TALLERES DE DISCUSIÓN.**

**CURSO DE VERANO UNIVERSIDAD DE ALCALÁ 2013, 52-01  
Directoras: Laura Calleros Basilio y Gemma Olmos Centenera.**

11 y 12 de julio de 2013. Aula 14 Facultad de Farmacia.  
Universidad de Alcalá.