

La conexión intrigante entre la proteína Klotho y los factores de riesgo cardiovascular

José A. García Donaire

Especialista en Nefrología. Coordinador Unidad de HTA
Hospital Clínico San Carlos, Madrid-España
Presidente Sociedad Española Hipertensión (SEH-LELHA)
Director Cátedra HTA y FR Vascular Universidad Complutense



La proteína Klotho, descubierta hace más de dos décadas, ha emergido en el campo biomédico como un modulador crítico del envejecimiento y un potencial protector cardiovascular (CV). Inicialmente identificada en ratones genéticamente modificados, en los que la mutación del gen Klotho resultaba en un envejecimiento acelerado, esta proteína ha despertado un interés significativo por su papel en la salud humana y, particularmente, en la prevención de enfermedades cardiovasculares (ECV).

Klotho se presenta en dos formas principales: una forma transmembrana y otra forma soluble. La forma transmembrana actúa como co-receptora del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), fundamental en la regulación del metabolismo del fosfato y del calcio, mientras que la forma soluble interviene como una enzima que modula diversas señales celulares, incluyendo el estrés oxidativo, la inflamación y la longevidad celular. De esta manera, la proteína Klotho está implicada en una amplia gama de funciones fisiológicas que van desde el mantenimiento de la mineralización ósea y vascular hasta la modulación de las vías señaladoras del envejecimiento.

El sistema CV, altamente sensible al proceso de envejecimiento, puede beneficiarse del papel protector de Klotho. Varias investigaciones han indicado que niveles bajos de Klotho están asociados con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades CV (1).

Klotho parece ejercer efectos cardioprotectores a través de varios mecanismos:

1. Modulación de la calcificación vascular y regulación del metabolismo del fosfato. La calcificación vascular es un factor de riesgo significativo e infradiagnosticado en patología CV.

Klotho inhibe la señalización de FGF23 en las células de la pared vascular, lo cual ayuda a prevenir la el depósito de calcio y la rigidez arterial. Dado que Klotho participa en la homeostasis del fosfato, sus niveles pueden afectar la fisiopatología de la enfermedad vascular. La alteración en la regulación del metabolismo del fosfato está directamente relacionada con el desarrollo de calcificaciones ectópicas y disfunción cardiorrenal.

2. Efectos Antiinflamatorios: La proteína Klotho ha demostrado reducir la inflamación a nivel sistémico y vascular, lo que podría relacionarse con una reducción del riesgo de aterosclerosis y otros procesos inflamatorios vasculares. Inhibición del estrés oxidativo. Klotho incrementa la expresión de antioxidantes endógenos y disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que son conocidas por causar daño celular y contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Los factores de riesgo CV tradicionales, como la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia y la obesidad, están relacionados con alteraciones en los niveles de Klotho. En el caso concreto de los individuos hipertensos, aquellos con alteraciones epigenéticas relacionadas con el desarrollo de HTA sal-sensible tiene niveles séricos más bajos de Klotho (2). Se produce una vasoconstricción sistémica y una reducción del flujo renal efectivo. Esta situación es especialmente deletérea en pacientes diabéticos, ya que esta proteína es principalmente expresada en los riñones. El mal control glucémico exacerba el estrés oxidativo y la inflamación sistémica, lo que podría ser parcialmente mediado por una reducción en Klotho.

En relación con las dislipidemias, en especial la dislipemia mixta, también se asocia con bajos niveles de Klotho, de tal manera que la reducción de su expresión podría relacionarse con una oxidación de las lipoproteínas no-HDL, con la consecuente disfunción endotelial y aceleración del proceso de aterosclerosis.

A pesar de las evidencias que relacionan la reducción de los niveles de klotho y su relación directa con la etiopatogenia de las enfermedades vasculares, existen datos que no confirman dicha relación de forma directa y se señala la necesidad de continuar estudiando la concordancia entre la reducción de klotho y la aparición de eventos CV. Sin duda, se necesitan estudios de acción terapéutica para observar el efecto de la infusión de klotho en pacientes de alto riesgo CV y su efecto sobre el estrés oxidativo, la inflamación, la evolución de las lesiones orgánicas vasculares y el desarrollo de eventos. Tampoco se conoce con exactitud la acción protectora de klotho sobre las células endoteliales y su protección directa; sería plausible una acción directa que genere un aumento de las células progenitoras endoteliales. Actualmente, el campo de estudio más avanzado en relación con klotho está relacionado con el efecto protector sobre la calcificación vascular acelerada que podrían tener los pacientes con enfermedad renal crónica y tener un papel crucial como biomarcador pronóstico (3).

Conclusión:

La proteína Klotho lleva tiempo surgiendo como una molécula multifuncional con un papel crucial en la biología del envejecimiento, la calcificación vascular acelerada y la protección CV. Comprender mejor cómo Klotho interactúa con diversos factores de riesgo vascular podría abrir nuevas acciones terapéuticas y preventivas para enfrentar la patología CV, la principal causa global de mortalidad. La investigación sobre klotho promete no solo revelar más sobre los mecanismos subyacentes a su acción, sino también potencialmente ofrecer estrategias para aumentar su concentración plasmática y tisular y optimizar los resultados clínicos de pacientes con riesgo cardiovascular elevado, especialmente aquellos con ERC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Mora-Fernández C et al. Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives. *World J Biol Chem* 2015;6:351-7
2. Fujita T. Recent Advances in Hypertension: Epigenetic Mechanism Involved in Development of Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension*. 2023; 80:711-718
3. Edmonston D, Grabner A, Wolf M. FGF23 and klotho at the intersection of kidney and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21:11-24