

RELAÇÃO DO GENE KLOTHO COM DISTÚRBIOS DO TRATO URINÁRIO: REVISÃO

Relation of Klotho gene to urinary tract disorders: a review

Juliana Faleiro Pires¹, Ekaterine Apostolos Dagios², Fernando José Silva Araújo³, Gilmária Borges Sousa⁴, Fernanda Silveira Tavares⁵, Vitorino Modesto Santos⁶, Clayton Franco Moraes⁷

Resumo

O gene Klotho foi identificado inicialmente como anti-envelhecimento. Sua expressão ocorre em diversos tecidos e é mais importante nos rins. Pesquisas recentes correlacionam o gene Klotho ao metabolismo do cálcio e fósforo; e alguns estudos o relacionam com a fisiopatologia de insuficiência renal aguda e crônica, nefropatia diabética, além de litíase renal e câncer. Com base em dados das respectivas publicações, essa revisão tem o objetivo de ampliar a divulgação de resultados obtidos, com reflexos na prática médica.

Palavras chave: Idoso; Incontinência; Klotho; Trato urinário

Abstract

The Klotho gene was initially identified as anti-aging. Its expression occurs in several tissues and is most important in the kidneys. Recent research correlates the Klotho gene to calcium and phosphorus metabolism; and some studies relate it to the pathophysiology of acute and chronic renal failure, diabetic nephropathy, renal lithiasis, and cancer. Based on data from the respective publications, this review aims to broaden the dissemination of results obtained, with repercussions on medical practice.

Keywords: Elderly; Incontinence; Klotho; Urinary tract

¹ Bacharel em Medicina. Universidade Católica de Brasília - UCB. E-mail: julianafaleirop@hotmail.com

² Bacharel em Medicina. Universidade Católica de Brasília - UCB. E-mail: ekaterine_apostolos@hotmail.com

³ Docente da Universidade Católica de Brasília - UCB. E-mail: fernandojsaraujo@gmail.com

⁴ Docente da Universidade Católica de Brasília - UCB. E-mail: giborgessou@hotmail.com

⁵ Docente da Universidade Católica de Brasília - UCB. E-mail: fernanda.endocrino@gmail.com

⁶ Docente da Universidade Católica de Brasília - UCB. E-mail: vitorinomodesto@gmail.com

⁷ Docente da Universidade Católica de Brasília - UCB. E-mail: claytonf@ucb.br

INTRODUÇÃO

O gene Klotho é uma glicoproteína de membrana do tipo I e também membro da família da beta-glicosidase, que foi identificado primariamente como uma proteína anti-envelhecimento. Existe nas formas de transmembrana e solúvel; essa última pode ser detectada em fluidos corporais incluindo urina, sangue e o líquido cefalorraquidiano. Sua forma solúvel tem papel importante na homeostase do cálcio e do fósforo, na supressão da sinalização de insulina e no estresse oxidativo. Este gene é expresso em vários tecidos; o rim é o órgão onde há mais atividade, em especial no túbulo distal, mas também no proximal e no tubo coletor. Ele aumenta os receptores dos canais de cálcio na membrana plasmática através da atividade da beta-glucuronidase, causando maior absorção de cálcio pelos rins. Além disso, atua na homeostase do fósforo, aumentando a atividade do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) nos rins. Estudos recentes revelam que a expressão do gene Klotho está reduzida em vários distúrbios renais e que essa diminuição é responsável por exacerbar danos locais, gerando uma reação em cadeia. Estima-se que o aumento na expressão do gene Klotho endógeno, ou a suplementação de forma exógena podem proteger contra lesões renais.

METODOLOGIA

Trata-se de pesquisa bibliográfica caracterizada como de tipo integrativa. A busca partiu da relação entre o gene Klotho, incontinência urinária e idosos. Foram utilizadas terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde, disponíveis nas bases de dados pertencentes à Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Foram selecionados 15 artigos publicados em português, espanhol e inglês, entre 1997 e 2016. Durante a seleção foram excluídos os artigos que relacionavam a expressão do gene Klotho com alterações em outros órgãos ou sistemas. Foi identificada associação entre a expressão e dosagem do gene com quadros de insuficiência renal, nefropatia diabética e nefrolitíase. A pesquisa realizada nas bases de dados citadas não encontrou artigos com associação direta entre os quatro temas. Priorizaram-se então artigos relacionando as palavras-chaves Klotho, urinário e idoso.

DISCUSSÃO

O gene Klotho foi identificado como mutação ocorrida em uma linhagem de camundongos que origina vários fenótipos semelhantes ao envelhecimento. Sua principal expressão é nas células tubulares contornadas distais do rim e no plexo coróide cerebral. Existem evidências que corroboram a hipótese de que o gene Klotho desempenha um papel importante na homeostase do cálcio e do fósforo.

Na família do gene Klotho há três tipos de proteínas transmembranares, formando complexos binários com o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e receptores (FGFRs). Esses são responsáveis por aumento na afinidade dos FGFRs, em especial os FGFs endócrinos. O FGF23 é secretado pelos ossos e atua nos rins, suprimindo a reabsorção de fosfato e a síntese de 1,25-di-hidroxivitamina D3 ou calcitriol. O FGF19 é secretado no intestino e atua no fígado, suprimindo a síntese de ácidos biliares e induzindo respostas semelhantes às da insulina. Já o FGF21 é secretado no fígado e atua nas gorduras, induzindo respostas semelhantes às do glucagon. A nefrolitíase é uma doença multifatorial, o que torna difícil identificar-se a eventual contribuição da genética para esse distúrbio. Digno de nota é que mais da metade dos cálculos renais são formados por cristais de oxalato ou fosfato de cálcio. Um importante estudo do tipo caso-controle realizado na China correlacionou polimorfismos do gene Klotho (rs3752472, rs650439, rs577912) com risco de nefrolitíase cálcica. Avaliaram a relação entre o estresse oxidativo e a formação de cálculos de oxalato de cálcio, e a supressão desse estresse pelo gene. Foram incluídos 426 pacientes com cálculos de oxalato de cálcio e 282 controles voluntários saudáveis sem antecedente ou achado de nefrolitíase, nem qualquer doença com interferência no metabolismo do cálcio e oxalato. Com referência aos polimorfismos estudados, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas apenas entre rs3752472 e o risco de nefrolitíase. Quanto à análise dos fatores de risco para nefrolitíase - fosfato e cálcio sérico e urinário de 24 horas, não foram encontradas diferenças entre os polimorfismos rs3752472 e rs650439 em todos os indivíduos com relação aos níveis de cálcio sérico. Com esses resultados, foi possível estabelecer associação entre o gene Klotho e a nefrolitíase. O estresse oxidativo e radicais livres induzem a formação de cálculos de oxalato de cálcio e morte celular nos túbulos renais. Alguns estudos sugerem que o gene Klotho pode inibir a via de sinalização insulina/IGF-1, pois camundongos com deficiência desse gene são hipoglicêmicos e sensíveis à insulina; e os camundongos transgênicos com superexpressão do mesmo gene são resistentes à insulina e ao IGF-1. Assim, a inibição da via de sinalização da insulina/IGF-1 através da proteína Klotho poderia proteger a integridade da célula renal contra o estresse oxidativo e evitar a nefrolitíase. Evidências em modelos animais indicam que a superexpressão de Klotho solúvel (s-Klotho) pode reverter o processo de envelhecimento e propiciar proteção cardiovascular e renal contra efeitos do estresse oxidativo, prevenindo danos teciduais. Assim, atribui-se ao gene uma função anti-oxidante, supressora do estresse oxidativo. Um estudo com 205 pacientes fez a correlação entre o efeito do gene Klotho e a atividade da beta-glicuronidase na formação de cálculos em pacientes com litíase do trato urinário. Os grupos foram divididos em 103 pacientes com litíase e 102 controles sem antecedente de nefrolitíase. Foram analisados polimorfismos G395A e C1818T do gene Klotho. Os resultados mostraram que qualquer polimorfismo que altere a função desse gene pode originar a litíase. Foi relatado que o polimorfismo G395A do gene Klotho com o genótipo GG pode alterar a atividade da beta-glicuronidase, levando à diminuição da absorção tubular renal de cálcio; e o excesso de cálcio na urina é uma causa de cálculos. Em conjunto, os resultados indicaram que o gene Klotho previne a formação de cálculos por afetar a

homeostase do cálcio e do fósforo suprimindo o sinal da insulina/IGF-1 e o estresse oxidativo. Em resumo, os autores concluíram que os polimorfismos do gene Klotho podem favorecer a formação de cálculos urinários. A Insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação frequente após cirurgia cardíaca e intervenções percutâneas nas artérias coronárias, e sua ocorrência é um fator de mau prognóstico. Um estudo incluindo 60 pacientes buscou investigar a utilidade da determinação de gene Klotho na urina para o diagnóstico precoce de IRA em casos de síndrome coronariana aguda ou insuficiência cardíaca em pacientes submetidos a cineangiocoronariografia ou cirurgia cardíaca. Os resultados não mostraram diferenças nos níveis urinários do gene entre pacientes com IRA e os que não desenvolveram essa alteração. Não houve correlação significativa entre esses níveis e a presença de IRA. Levando-se em conta esses resultados, a determinação de Klotho urinário por ELISA não parece ser um bom recurso para o uso como um biomarcador precoce de IRA. A expressão de Klotho diminui na lesão renal aguda induzida por causas pré-renais, renais e pós-renais. Estudos realizados em roedores com lesão renal aguda demonstraram que a redução dessa expressão pode representar tanto um resultado quanto uma causa. A injeção de proteína Klotho secretada recombinante diminuiu a perda da função renal e foi importante na prevenção dessa perda; além disso, reduziu a fibrose renal no caso de obstrução ureteral. O estudo revelou que o gene Klotho é responsável por inibir a sinalização do fator de transformação do crescimento (TGF-beta1), importante indutor de fibrose. Os resultados mostraram que o gene pode exercer uma função protetora nos rins, suprimindo o estresse oxidativo e a sinalização do TGF- beta1.

No caso de doença renal crônica, observa-se uma perda no número de néfrons funcionantes e a excreção de fosfato aumenta para manter o equilíbrio normal. Ocorre aumento de FGF23 na fase inicial da doença, antes da elevação de paratormônio (PTH); de fato, o FGF23 reduz os níveis de calcitriol no sangue e estimula a secreção de PTH. A elevação de FGF23 previne a hiperfosfatemia, mas pode causar hiperparatireoidismo secundário, além de reduzir a expressão do gene Klotho, considerado alvo do FGF23. A abundante expressão do gene nas glândulas paratireoides e nos rins diminui à medida que a doença evolui, induzindo resistência ao FGF23 nesses sítios, aumentando seus níveis sanguíneos. Tais mudanças compensatórias aceleram a piora da função renal.

Foi descrita uma relação protetora entre o gene Klotho e o câncer. O TGF-beta1 é um potente indutor de transformação epitelial-mesenquimal (TEM) que exerce importante papel tanto na patogênese da fibrose e nas metástases de câncer. Considerando que o gene Klotho secretado pode inibir o TGF-beta1 e suprimir a TEM, poderia prevenir metástases de câncer. Esse fenômeno foi comprovado com a injeção de proteína Klotho em camundongos transplantados com células de um câncer pulmonar humano; ocorreu supressão de metástases e aumento na sobrevivência dos roedores. Com relação à nefropatia diabética, sabe-se que a hipercalcúria é uma das primeiras manifestações; e a alfa-Klotho é expressa predominantemente nos túbulos contorcidos distais, que exercem importante papel na reabsorção de cálcio. Um estudo comparativo de 31 pacientes com nefropatia diabética precoce, 31 com nefropatia por IgA e sete com doença por lesão mínima revelou que a expressão renal de alfa-Klotho foi

significativamente menor, e a excreção de cálcio (UCa/UCr) significativamente maior na nefropatia diabética em comparação com os outros dois grupos avaliados. Posteriormente, esses parâmetros foram analisados em um modelo de nefropatia diabética induzida por estreptozotocina (STZ) em camundongos, e que se caracteriza por hiperfiltração glomerular, semelhante ao que ocorre na nefropatia diabética precoce. Foi confirmada a expressão do gene alfa-Klotho renal em quase 50% e o aumento da excreção de cálcio, quando comparados com os camundongos controles não diabéticos. O estudo revelou que a expressão de alfa-Klotho torna-se reduzida nos túbulos contorcidos distais de humanos e camundongos com nefropatia diabética; e que a perda urinária de alfa-Klotho altera a excreção de cálcio na nefropatia diabética precoce.

CONCLUSÃO

Além da correlação entre o gene Klotho e o envelhecimento, há outros paradigmas do ponto de vista endócrino que merecem ser mais bem analisados. O gene Klotho e seus polimorfismos apresentam grande expressão em órgãos como fígado, cérebro, coração e ovários, mas a sua maior expressão é renal. A descoberta desse gene ocorreu há 18 anos, e nesse período tem-se aprofundado gradativa e constantemente o conhecimento de suas funções e da utilidade clínica de sua expressão. A participação do gene Klotho em mecanismos fisiopatológicos de entidades clínicas nos órgãos envolvidos merece ser pesquisada visando o possível desenvolvimento de novos recursos diagnósticos e terapêuticos. O tema tem sido objeto de numerosos estudos, fato que confirma sua relevância. A presente revisão tem o objetivo de apresentar uma compilação de informações a respeito do gene Klotho em português, o que facilita a divulgação aos pesquisadores nacionais para aprofundar conhecimentos sobre o tema.

REFERÊNCIAS

1. Chang Q, Hoefs S, Van Der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. Cell signalling: The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science*. 2005;310(5747):490-3.
2. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;242(3):626-30.
3. Shiraki-Iida T, Aizawa H, Matsumura Y, Sekine S, Iida A, Anazawa H, et al. Structure of the mouse klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein. *FEBS Lett*. 1998;424(1-2):6-10.
4. Kuro-o M. Klotho in health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(4):362-8.

5. Moe OW. Kidney stones: Pathophysiology and medical management. *Lancet*. 2006;367(9507):333-44.
6. Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol*. 2007;194(1):1-10.
7. Kato Y, Arakawa E, Kinoshita S, Shirai A, Furuya A, Yamano K, et al. Establishment of the anti-klotho monoclonal antibodies and detection of klotho protein in kidneys. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;267(2):597-602.
8. Hu MC, Shi M, Zhang J, Pastor J, Nakatani T, Lanske B, et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J*. 2010;24(9):3438-50.
9. Forster RE, Jurutka PW, Hsieh JC, Haussler CA, Lowmiller CL, Kaneko I, et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;414(3):557-62.
10. Mitobe M, Yoshida T, Sugiura H, Shirota S, Tsuchiya K, Nihei H. Oxidative stress decreases klotho expression in a mouse kidney cell line. *Nephron Exp Nephrol*. 2005;101(2):e67-74.
11. 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.
12. Souza MT, Silva MD, Carvalho Rd. Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (Sao Paulo)*. 2010;8(1):102-6.
13. Gürel A, Üre İ, Temel HE, Çilingir O, Uslu S, Celayir MF, et al. The impact of klotho gene polymorphisms on urinary tract stone disease. *World J Urol*. 2016;34(7):1045-50.
14. Xu C, Song RJ, Yang J, Jiang B, Wang X L, Wu W, et al. Klotho gene polymorphism of rs3752472 is associated with the risk of urinary calculi in the population of Han nationality in Eastern China. *Gene*. 2013;526(2):494-7.
15. Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, Giménez-Garzó C, Tomás P, Solís MÁ, et al. Urinary Klotho measured by ELISA as an early biomarker of acute kidney injury in patients after cardiac surgery or coronary angiography. *Nefrología*. 2015;35(2):172-8.

16. Asai O, Nakatani K, Tanaka T, Sakan H, Imura A, Yoshimoto S, et al. Decreased renal alpha-Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion. *Kidney Int.* 2012;81(6):539-47.

Fontes de financiamento: Não houve fonte de financiamento para o estudo.

Conflitos de interesse: Os autores não têm qualquer conflito de interesse a declarar.

Contribuição dos autores: Juliana Faleiro Pires e Ekaterine Apostolos Dagios: delimitação do tema, elaboração do projeto, levantamento de dados e redação. Fernando José Silva Araújo, Gilmária Borges Sousa e Fernanda Silveira Tavares: organização, análise dos artigos e revisão de conteúdo. Vitorino Modesto Santos e Clayton Franco Moraes: orientação metodológica, revisão técnica e aprovação da versão final.