پروتئین کلوتو، بیومارکری در تشخیص AKI

● **دکتر فریبا نباتچیان**

دکترای بیوشیمی بالینی، دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

fnabatchian@yahoo.com

● **مینا مواساتی**

کارشناس علوم آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

● **دکتر نگین داودی**

داروساز، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

❑ چکیده

کلوتو یک پروتئین غشاء گذر ضد پیری است که عمدتاً در کلیه تولید می‌شود. میزان کلوتو محلول با افزایش سن کاهش می‌یابد و ژن کلوتو با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های مرتبط با سن از جمله دیابت، آتروفی پوست، بیماری مزمن کلیوی، آتاکسی و سرطان همراه است.

ژن کلوتو از ۵ اگزون تشکیل شده است. این ژن یک گلیکوپروتئین غشایی که در غشای پلاسمایی قرار دارد را کد می‌کند.

۳ فرم کلوتو پروتئین دارای عملکرد مشخصی هستند:

۱- کلوتو پروتئین غشایی، کمپلکسی با رسپتورهای فاکتور رشد فیبروبلاست تشکیل می‌دهد و به عنوان کورسپتور اتصالی برای فاکتور ۲۳ عمل می‌کند که از طریق تنظیم فسفر یونیزه و متابولیسم ویتامین D در پیری و ایجاد بیماری‌های مزمن نقش دارد.

۲- کلوتو ترشحی به عنوان یک عامل هومورال دارای فعالیت پلئوتروپیک است که شامل تنظیم استرس اکسیداتیو، سیگنالینگ فاکتور رشد و هموستاز یون می‌باشد. کلوتو ترشحی همچنین در محافظت از ارگان‌ها نقش دارد.

۳- فرم داخل سلولی کلوتو، التهاب‌های ناشی از پیری سلول و متابولیسم معدنی را سرکوب می‌کند.

کلمات کلیدی: بیماری حاد کلیوی، بیماری مزمن کلیوی، پروتئین کلوتو

❑ پروتیئن کلوتو (Klotho)

این مولکول شامل ۱۰۱۴ اسید آمینه در موش و ۱۰۱۲ اسید آمینه در انسان می‌باشد؛ که در غشاء پلاسمایی و جسم گلژی واقع شده است.

کلوتو نقش‌های متعددی دارد از جمله: حفاظت سلولی از

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

طریق همکاری با آنتی اکسیدان ها، آنتی آپوپتوز، ضدپیری، رگ زایی و مهار فیبرینوژنز. علاوه بر این، کلوتو جذب فسفات و فساتوری را مهار می‌کند. بنابراین از اضافه بار فسفات جلوگیری می‌کند. از دیگر اثرات محافظت کننده آن، می‌تواند از کلسیفیه شدن عروق (کلسیفیکاسیون عروقی) جلوگیری کند. تحقیقات متعددی به صورت جامع به فیزیولوژی کلوتو در پیری، انتقال کلسیم، فسفات و پتاسیم کلیوی، نقش پاتوفیزیولوژیک آن در پیشرفت آسیب حاد کلیوی و پیشرفت بیماری‌های مزمن کلیوی و عوارض آن اشاره می‌کند.

❑ مقدمه

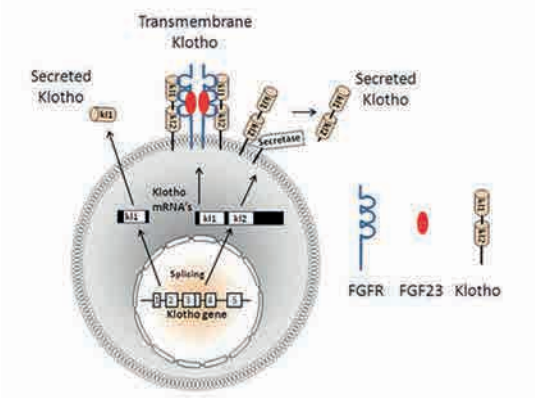
همه موجودات زنده، پیر شده و می‌میرند. در یونان باستان klotho،lechesis و atropose دختران zeus و themis بودند. اعتقاد بر این بود که klotho نخ زندگی را می‌ریسد، lechesis طول آن را تعیین می‌کند و atropose آن را کاهش می‌دهد. ژن کلوتو به نام مویرای (Moirai) نام گذاری شده است که نخ زندگی را می‌ریسد. در ابتدا کلوتو به عنوان یک ژن جهش یافته در نژادی از موش‌ها شناسایی شده بود که فنوتیپی شبیه به پیری انسان داشتند. کلوتو در سال ۱۹۹۷ به طور اتفاقی ضمن تولید یک مدل موش با فشار خون بالا کشف و تشخیص داده شد.

از زمان کشف کلوتو، دو الگوی دیگر مرتبط با آن، β- کلوتو که در اسید صفراوی و متابولیسم انرژی دخیل است وγ- کلوتو با عملکردی که هنوز به طور کامل مشخص نیست، شرح داده شده است که منجر به تغییر نام کلوتو به عنوان α-کلوتو شده است [۱].

ژن کلوتو شامل ۵ اگزون می‌باشد و گلیکوپروتئین میان غشایی single pass نوع I را رمز گذاری می‌کند (شامل ۱۰۱۴ اسید آمینه در موش و ۱۰۱۲ اسید آمینه در انسان می‌باشد) که در غشاء پلاسمایی و جسم گلژی واقع شده است. دومین داخل سلولی خیلی کوتاه است (تقریباً ۱۰ اسید آمینه) و هیچ گونه عملکری ندارد. دومین خارج سلولی دارای ۲ تکرار داخلی kl1 و kl2 می‌باشد که دارای توالی اسید آمینه‌ای یکسانی هستند و پیوند β گلیکوزیداز را در ساکارید ها، گلیکوپروتئین ها و گلیکولیپید ها هیدرولیز می‌کنند. ناحیه پیوند دهنده بین دو تکرار داخلی حاوی ۴ اسیدآمینه اساسی (lys-lys-Arg-lys) است که یک سایت بالقوه برای برش پروتئولیتیک تشکیل می‌دهد. با وجود همسانی توالی با گلیکوزیداز، فعالیت آنزیمی گلیکوزیداز در پروتئین نوترکیب کلوتو قابل تشخیص نیست؛ شاید به این دلیل که رزیدوی مهم باقی مانده در مراکز فعال مفروض کلوتو پروتئین با آنزیم‌های β گلیکوزیداز متفاوت است. در واقع کلوتو، فعالیت β گلوکورونیدازی ضعیف در شرایط آزمایشگاهی نشان می‌دهد و اثرات بیولوژیکی را از طریق فعالیت β گلوکورونیداز و یا فعالیت آنزیم سیالیداز برانگیخته می‌کند. (شکل ۱)[۲، ۱].

در شرایط فیزیولوژیکی پروتئین کلوتو عمدتاً در مجرای دیستال نفرون و در مناطق خاصی از مغز مانند هیپوفیز، هیپوکامپ و احتمالاً شبکه عنکبوتیه بیان می‌شود. بیان پایین کلوتو پروتئین در شرایط پاتولوژیک از جمله دیابت ملیتوس، چاقی شکم و نارسایی قلبی ایجاد می‌شود. در حالی که تغییر در سطح گردش کلوتو، بیشتر نتیجه افزایش تخریب است تا اختلال در سنتز [۳].

روش اندازه گیری کلوتو پروتئین الایزا می‌باشد که با استفاده از روش ساندویچ سنجیده می‌شود [۴].



شکل ۱: شمای ژن کلوتو، رونوشت‌ها و پروتئین‌ها

کلوتو جوندگان (موش‌ها) و انسان به طول ۵۰ kb است و شامل پنج اگزون می‌باشد. دو رونوشت، فرم‌های غشایی و ترشح شده کلوتو، از طریق اتصال متناوب RNA تولید

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

می‌شوند. جایگاه فاصله دهنده داخلی در اگزون ۳ است. در نتیجه، رونوشت را همراه با یک کدون پایان قرار می‌دهد. یک پروتئین کوتاه از سلول تولید می‌شود که کلوتو را ترشح می‌کند و فقط دارای Kl1 است. کلوتوی بلند که از روی رونوشت کلوتو توسط غشا کد می‌شود یک پروتئین میان غشائی single pass (تک گذر) است که در سطح سلول لنگر می‌اندازد. دومین خارج سلولی کلوتو غشائی که شامل Kl1 و تکرارهای Kl2 است، توسط ADAM10 / 17 شکافته شده و در جریان خون ترشح می‌شود. بنابراین، گردش خون شامل دو فرم کلوتو است - یکی دارای یک اکتودومین است که از شکاف دومین خارج سلولی غشاء کلوتو مشتق شده و یکی دیگر پروتئین ترشح شده از یک رونوشت کلوتو متناوب حاصل شده است. کلوتو میان غشایی با FGFRs به عنوان گیرنده انتقال سیگنال FGF23 همکاری می‌کند [۲].

❑ کلوتو و پیری و بیماری‌های انسان

کلوتو یک پروتئین ضد پیری است. این پروتئین با فعالیت چند جانبه باعث محافظت از ارگان می‌شود. شواهدی از این نظر پشتیبانی می‌کنند که کلوتو به عنوان یک مولکول سرکوبگر سن انسان عمل می‌کند. پلی مورفیسم کلوتو با طول عمر، بیماری عروق کرونر، آترواسکلروز و پوکی استخوان در انسان ارتباط دارد. کلوتو همچنین با تجمع شدید کلسیم و همچنین سکته مغزی همراه است. کمبود کلوتو در بیماری‌های حاد و مزمن کلیه، سرطان‌ها و فشار خون حساس به نمک نقش دارد. در واقع سطح سرمی کلوتو با رشد در انسان کاهش می‌یابد. کلوتوی داخل سلولی تعامل فیزیکی با پمپ سدیم - پتاسیم در ارگان‌های داخل سلولی پیدا می‌کند. بار منفی داخل سلول و کاهش غلظت سدیم که توسط پمپ سدیم - پتاسیم ایجاد می‌شود، نیرویی را در لایه اپیتلیال قابل عبور ایجاد می‌کند که باعث انتقال کلسیم در لایه شبکه کروئید و کلیه می‌شود. به خوبی مشخص شده است که پیری با افزایش بیان سایتوکاین های التهابی مانند اینترلوکین – ۶ و اینترلوکین - ۸ که توسط ژن القائی رتینوئیک اسید[1] القا می‌شود. اخیراً دیده شده که کلوتو داخل سلولی به این ژن متصل شده و از کپی شدن منومرها جلوگیری می‌کند. کلوتو، التهاب ایجاد شده توسط RIG-I القا شده را که در پیری دخالت دارد سرکوب می‌کند که این نشان دهنده عملکرد کلوتو به عنوان یک ضد التهاب داخل سلولی و فاکتور ضد پیری است [۱].

❑ کلوتو ونفرولوژی بالینی

کمبود پروتئین کلوتو در هر دو آسیب کلیوی (آسیب حاد و مزمن کلیوی) وجود دارد. کلوتو بسیار سریع و به شدت در آسیب حاد کلیوی کاهش می‌یابد و یک عامل بیماری زا است که این عارضه را تشدید می‌کند. در آسیب مزمن، کمبود کلوتو تأثیر قابل توجهی در پیشرفت بیماری کلیوی و عوارض دیگر آن دارد. در AKI سطح کلوتو محلول در پلاسما و یا ادرار ممکن است به عنوان یک مارکر بیوشیمیایی اولیه آسیب پارانشیمال کلیه باشد. ترمیم آن با تجویز اگزوژن یا تحریک آندوژن کلوتو صورت می‌گیرد. این روند ممکن است از آسیب‌های کلیوی جلوگیری کرده و یا باعث بهبود CKD شود. در CKD سطح کلوتو می‌تواند نشانه‌ای از بیماری اولیه باشد و میزان پیشرفت و حضور و شدت کلسیفیکاسیون بافت نرم را پیش بینی کند. اصلاح کمبود کلوتو ممکن است، پیشرفت و ایجاد عوارض دیگر کلیوی CKD را به تأخیر اندازد [۲].

❑ کلوتو و بیماری‌های حاد کلیوی

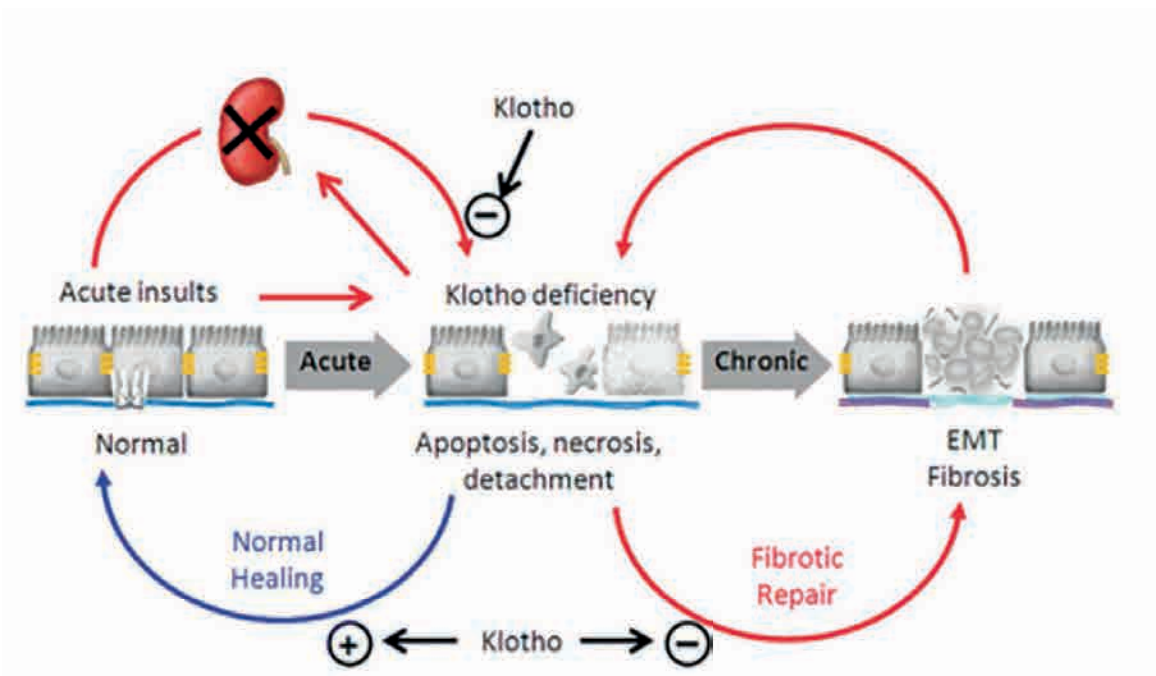
مدل‌های حیوانی به وضوح نشان داده که کمبود کلوتوی کلیوی در آسیب حاد کلیوی (AKI) ناشی از دلایل مختلف از جمله آسیب ایسکمی - خون رسانی مجدد، انسداد مجاری ادراری، لیپوپلی ساکارید (مدل سپسیس)، هیپوولمی و نفروتوکسین ها از جمله سیس پلاتین و اسیدفولیک دیده می‌شود. که نشان می‌دهد تنظیم کاهشی کلوتوی کلیوی در AKI احتمالاً یک پدیده عمومی پس از خونریزی کلیه است. مشاهده دراز مدت در مورد مدل

1- Retinoic Acid Inducible Gene

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

AKI نشـــان داد که mRNA پروتئین کلوتو در روز اول شـــروع به کاهش می‌کند و به ترتیب در حدود روز ۳ و ۴ به نزدیک خط استاندارد باز می‌گردد. در حالی که تغییرات در مورفولوژی کلیه و افزایش در لیپوکالین مرتبط با نوتروفیل ژلاتیناز پس از ۵ ساعت قابل تشخیص است، سطح کلوتوی کلیوی به طور چشـــمگیر و به صورت پایداری در ۳ ساعت ابتدایی کاهش یافته اســـت و این نشـــان می‌دهد که کلوتو کلیوی ممکن اســـت یکی از اولین نشانگرهای زیستی برای آسیب کلیوی، حداقل در مدل جوندگان باشد. در مدل پس کلیوی AKI از انسداد مجرای ادراری یک طرفه حیوانات، با کاهش بیـــان کلوتو کلیوی همراه بـــا TGFβ1 افزایش یافته و نشانگرهای فیبروژنیک توسعه یافته‌اند. اگر چه هیچ مطالعه انسانی برای تعیین کلوتوی کلیوی در بیماران مبتلا به AKI وجود ندارد، مطالعات فعلی روی حیوانات نشـــان داده که تنظیم کاهشـــی کلوتو در AKI ممکن اســـت یک پدیده شایع و کلی از آسیب کلیه باشد (شکل ۲).

اندازه گیری کلوتو پلاسما و ادرار برای نظارت بر وضعیت کلوتو در انسان از کلوتو کلیوی، معنی دار است. متأسفانه، تا به امروز، داده‌های انسانی محدودی وجود دارد. در جوندگان، کلوتو محلول پلاســـما در ۳ ساعت اولیه به طور چشمگیری کاهش یافته و در حدود ۴۸ ساعت بازیابی شد تا در نهایت در طول ۷ روز به ســـطح استاندار رسید، که تغییرات موازی در کلوتو کلیوی را به همراه داشـــت. AKI نفروتوکســـیک حیوانات که ناشـــی از اســـید فولیک و سیس پلاتین است، کلوتو پلاســـما را کاهش می‌دهد. کلوتـــو ادرار در جوندگان به طور چشـــمگیری در روز اول کاهش یافته و در روز دوم افزایش یافت تا جایی که در روز هفتم به سطح تقریباً عادی رســـید علاوه بر این، در بیماران مبتلا به AKI نســـبت به افراد ســـالم، میزان پروتئین کلوتو ادرار یا غیرقابل تشخیص است یا نسبتاً پایین‌تر است. برای تعریف دوره زمانی، ویژگی و حساسیت کلوتو ادرار و پلاسما نیاز به طرح و تلاش بیشتر در آینده است [۲].



شکل ۲: الگوی پیشنهادی نقش‌های مفید کلوتو در AKI

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

پـــس از قرار گرفتن در معرض مواردی مانند ایســـکمی، نفروتوکســـین یا انســـداد، کلوتو در کلیه، پلاســـما و ادرار کاهش می‌یابد. اســـترس اکســـیداتیو و تولید سیتوکین نیز به طور مســـتقیم کلوتو کلیوی را ســـرکوب می‌کند. سطح کلوتو پایین ممکن است یک واسطه پاتولوژیک برای تشدید آســـیب کلیه باشد. اگر آسیب کلیه خفیف باشد، کلیه برای بازگردانـــدن مورفولوژی نرمال خود، تحت بازســـازی بافت طبیعی قرار می‌گیرد. در آســـیب جدی‌تـــر، بازیابی جبرانی با فیبروز جایگزین می‌شـــود که باعـــث کاهش نقص کلوتو کلیوی می‌شـــود. تجویز پروتئین کلوتو اگزوژن می‌تواند به طور موثری باعث ممانعت و محدودیت آســـیب کلیه، بهبود طبیعی و پیشگیری از فیبروز شود.

❑ نقش بالقوه تشخیصی کلوتو در AKI

بـــه دلیل حساســـیت نســـبتاً ضعیف، پاســـخ تاخیری و عدم ویژگی‌های نشـــانگرهای تشـــخیصی ســـنتی AKI، چندین نشـــانگر تجاری جدید برای تشخیص زود هنگام و پیش‌بینی نتیجه AKI ایجاد شـــده اســـت. در بین توضیح آن دســـته از نشـــانگرهای زیســـتی، اینترلوکین پلاســـما (IL-18)، لیپوکالیـــن مرتبـــط بـــا نوتروفیـــل ژلاتینـــاز (NGAL) و مولکول-۱ آســـیب دیـــده کلیه (KIM-1) بیشـــترین توجه را به خود جلب کرده‌اند. اینترلوکین-۱۸ و NGAL نشانگرهای بسیار حساسی برای تشخیص زودرس آســـیب کلیوی هستند. در حالی که KIM-1 اختصاصی‌تر اســـت و در مقایسه با NGAL حساســـیت کمتری دارد. بنابراین ترکیب این نشانگرهای زیستی می‌تواند بر برخی از اشکالات آن‌ها غلبه کرده و ارزش تشخیصی آن‌ها را تقویت کند. در حالی که در AKI ,KIM-1 NGALو IL-18 افزایش می‌یابند، کلوتو محلول در پلاســـما کاهش می‌یابد. بنابراین اندازه گیری ترکیبی از دو متغیر مختلف، به عنوان مثال نســـبت NGAL/klotho و KIM-1/klotho به لحاظ نظری حساســـیت برای تشـــخیص زودرس AKI را تقویت می‌کند.

بررسی پیش آگهی پلاسما و کلوتو محلول در ادرار برای پیش بینی نتیجه AKI حائز اهمیت است [۵].

در حال حاضر نمی‌تـــوان تعیین کرد که کاهش کلوتو به صورت پیوســـته اتفاق می افتد یا این که به صورت مقطعی. آیا سطح کلوتو نشانگر نکروز حاد توبولار است؟ بدون شک میزان کلوتو پلاســـما باید به عنوان نشـــانگر زیستی اصلی بالقوه برای تمایز آســـیب پیش کلیوی از AKI ذاتی مورد بررســـی قرار گیرد کـــه می‌تواند معـــادل تروپونین کلیوی بـــرای آســـیب قلبی نقش ایفـــا کند. در یـــک مدل AKI نفروتوکسیک ناشی از اسید فولیک، mRNA کلوتو کلیوی به مدت ۷ روز، حتی زمانی که کراتینین ســـرم به ســـطوح نزدیک به پایه برگشـــت، ادامه یافت. این نکته بیان می‌کند بازیابی mRNA کلوتو در مقایســـه با بازیابی عملکرد کلیه ممکن اســـت به تأخیر بیافتد و می‌تواند نشان دهنده پنهان شـــدن برخی از آسیب‌های ساختاری پایدار به دلیل جبران عملکردی باشد. بازیابی بیان کلوتو کلیوی پیش بینی کننده پیشرفت CKD از AKI مبهم بوده است [۲].

❑ کلوتو و بیماری‌های مزمن کلیوی

رونویسی کلوتوی کلیوی به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به آســـیب مزمن کلیـــوی (CKD) با دلایل متنوعی مانند انسداد نفرون ها، پیوند کلیه پس زده شده، نفروپاتی دیابتی، ســـندروم نفروتیک با حداقل تغییر، نفروپاتی IgA و گلومرولونفریت مزمن کاهش می‌یابد. نشـــان داده شـــده با اســـتفاده از یک کیت الایزا که اخیراً ســـاخته شده است، کلوتو محلول در پلاســـما را مورد بررسی قرار داده و ارتباط سطح کلوتو پلاسما را با کراتینین سرم، BUN و FGF23 تعیین کرده‌اند و نشـــان داده شد که ســـطح کلوتو محلول در پلاســـما ممکن اســـت با عملکرد کلیه همراه باشد. سایر تحقیقـــات که کلوتو محلول در پلاســـما را در یک جمعیت کوچک CKD با اســـتفاده از همان کیت بررسی کرده‌اند، نتایج متناقضی را نشـــان دادند: افزایش یـــا عدم تغییر در ابتلا به CKD زودرس یا کاهش خفیف تا متوسط در افراد مبتلا به بیماری کلیوی در مرحله نهایی. پس بنابراین برای مطالعه، گروه‌های بزرگ‌تر مورد نیاز اســـت و مهم‌تر از همه، اعتبار این کیت‌های الایزا برای بررســـی بیشتر سطح کلوتو پلاســـما در بیماران CKD زودرس و بیمـــاران کلیوی در مراحل نهایی (ESRD) بسیار مهم است [۶].

ســـطح کلوتو ادراری در افراد مبتلا به CKD زودرس به

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

طور قابل توجهی کاهش می‌یابد و با پیشـــرفت CKD این کاهش بیشتر می‌شود. علاوه بر این، سطح کلوتو در پلاسما، ادرار و کلیـــه به طور همزمان در جوندگان مبتلا به CKD کاهش یافته است. تعداد زیادی از داده‌های حیوانی به وضوح کاهش کلوتو کلیوی و غدد درون ریز را در انواعی از مدل‌های حیوانی مبتلا به CKD نشـــان می‌دهد. علاوه بر مدل‌های کاهـــش کلیوی بیماران CKD، در ســـایر مدل‌ها از جمله گلومرولونفریت مزمن، دیابت (ناشـــی از استرپتوزوتوکین، کمبـــود لپتین و دیابت نوع II خود به خودی غیر وابســـته به انســـولین) و فشار خون بالا (فشـــار خون خود به خودی و فشـــار خون وابسته به حجم) بیان پروتئین و یا mRNA کلوتو کلیوی به طور چشـــمگیری کاهش می‌یابد که نشان می‌دهـــد کاهش در کلوتو کلیوی یـــک فنوتیپ عمومی در CKD می‌باشد [۶، ۲].

❑ اثرات klotho بر عملکرد اندوتلیال

اختلال عملکـــرد اندوتلیـــال یک وضعیـــت پاتولوژیکی سیستماتیک است که ناشی از عدم تعادل بین گشاد شدن عروق و انقباض عروق می‌باشد. عدم تعادل عمدتاً با کاهش فراهمی زیســـتی NO و یا افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنش پذیر، ایجاد می‌شـــود. محرک‌های التهابی و فشـــار خون بالا، سرعت اختلال اندوتلیال را افزایش می‌دهد. کلوتو ممکن است تولید NO را القا کند یا فعالیت ضد التهابی را به منظور حفاظت از اندوتلیال به نمایش بگذارد. در ســـنین بالا، ظرفیت گشـــاد کننده عروق با کاهش حساسیت نسبت بـــه عروق، کاهش می‌یابد (به عنـــوان مثال NO). از طرف دیگـــر انقباض عروق با لیگاندها به عنوان آنژیوتانســـین II و اندوتلین-۱ افزایش می‌یابد. این آســـیب‌ها توسط اختلال عملکرد اندوتلیال مرتبط با سن بروز می‌یابد. تجمع صدمات اکســـیداتیو، نقش مهمـــی را در فرآیند پیری ســـلولی ایفا می‌کند. اســـترس اکســـیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد با افزایش سن، افزایش می‌یابد. کلوتو محلول ضدپیری، نقش مهمی در حفظ هموســـتاز دیواره اندوتلیال و ارتقاء سلامت عروق دارد. کلوتو پروتئین NO قابل دســـترس را افزایش می‌دهد و در برابر اختلالات اندوتلیال محافظت می‌کند [۷].

شـــواهد اخیر نشـــان می‌دهد که کلوتو پروتئین موجب بیان سوپراکسید دیســـموتاز میتوکندریایی (MNSOD) می‌شـــود و موجب مهـــار NADPH اکســـیداز به منظور محافظت در برابر اســـترس اکسیداتیو می‌شود. هنگامی که بیان SOD افزایش پیدا می‌کند، جهش ژنتیکی در کلوتو، بیان SOD را کاهش می‌دهد که نشـــان دهنده این است که کلوتو ممکن اســـت در تنظیم بیان SOD نقش داشته باشد. نشان داده شده که کلوتو نه تنها باعث تنظیم کاهشی بیان پروتئین NOX2 و تولید سوپراکســـید داخل سلولی می‌شود، بلکه سوپراکسیدهای تولید شده از آنژیوتانسین II، آسیب اکسیداتیو و آپوپتوز را نیز کاهش می‌دهد [۸].

در همین حـــال از مدل‌های حیوانی برای کشـــف اثرات سریع و مستقیم به کارگیری کلوتو محلول و FGF23 روی دیواره عروق اســـتفاده کردند. بدین ترتیب اگر چه فسفات، کلوتو محلول و FGF23 به طـــور جداگانه انقباض آئورت را تحریک می‌کنند، کلوتو اثرات فســـفات و FGF23 را بر انقبـــاض از طریق افزایش تولیـــد NO، کاهش می‌دهد. در نتیجه کلوتو اثرات مســـتقیم فسفات و FGF23 ترکیبی را در انقباض آئورت کاهـــش می‌دهد و از این طریق از دیواره رگ محافظت می‌کند.

دریافـــت ژن کلوتو، باعث افزایش ســـطح IL-10 خون در موش‌های مبتلا به فشـــار خون بالا (SHRs) می‌شـــود که نشان می‌دهد کلوتو ممکن است برای حفظ یکپارچگی دیواره عروق، التهاب را ســـرکوب کنـــد. کلوتو محلول بیان فاکتور α نکروز تومور را که ناشی از مولکول‌های چسبندگی از جمله مولکول-۱ چســـبندگی داخل سلولی و مولکول-۱ چسبندگی سلول عروقی (VCAM-1) در اندوتلیال است، سرکوب می‌کند. در یک مطالعه بالینی دیگر نشان داده شده اســـت که FGF23 تولید مولکول‌های چسبندگی سلول، E- ســـلکتین و VCAM را تحریک می‌کند. سطوح بالاتر E- ســـلکتین و VCAM فعال سازی اندوتلیوم عروقی را نشان می‌دهند، که اغلب در بیماران فشار خون بالا اساسی با اختلال عملکرد اندوتلیال اتفاق می افتد [۹].

اندوتلین 1 –(ET-1) نقش مهمی را در تنظیم عملکرد اندوتلیال ایفـــا می‌کند. ET-1 باعث افزایش انقباض عروق و ترمیم عروق با افزایش ســـن برای تشدید آسیب اندوتلیال می‌شـــود. عملکـــرد ET-1 به واســـطه گیرنده‌های ETA

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

می‌باشد. فعال سازی گیرنده‌های ETA، فعالیت NADPH اکسیداز و تولید سوپراکساید را افزایش می‌دهد که ممکن است در تنظیم کاهشی آسیب کلیوی مرتبط با سن که مربوط به بیان کلوتو پروتئین کلیوی است اثر داشته است؛ چون از بین رفتن پایداری سلول اندوتلیال، تغییرات مرتبط با سن در رسپتورهای ET و ET-1 در قلب گزارش شده است. بنابراین کلوتوی بیشتر ممکن است سطح ET-1 را برای محافظت از اندوتلیوم کاهش دهد (شکل ۳) [۹، ۸].

❑ کلوتو و هموستاز کلسیم و فسفات

سه فرم کلوتو، کمپلکس گیرنده اجباری با گیرنده‌های فاکتور رشد فیبروبلاست را تشکیل می‌دهد. در نتیجه وابستگی اتصال انتخابی FGFRs به FGFs غده درون‌ریز (اندوکرین) را فراهم می‌کند. خانواده FGF غده درون‌ریز نیز از ۳ عضو تشکیل شده است و شامل FGF15 (ارتولوگ موش FGF19 انسان)، FGF21 و FGF23 می‌باشد. فاکتورهای رشد فیبروبلاست کلاسیک، فعالیت بیولوژیکی خود را به روش اتوکرین و یا پاراکرین نشان می‌دهند. FGF های اندوکرینی که فاقد اتصال دومین هپارینی هستند عملکردی مانند فاکتورهای هورمال دارند. کلوتو کمپلکس‌هایی با FGFR های متنوع تشکیل می‌دهد (FGFR3C، FGFR1C و FGFR4) و تمایل انتخابی به FGF23 که یک هورمون فسفاتوریک نشات گرفته از استخوان است را، افزایش می‌دهد. عملکرد FGF23 روی کمپلکس کلوتو-گیرنده های فاکتور رشد فیبروبلاست نقش مهمی را در هموستاز کلسیم و فسفات ایفا می‌کند. کلوتو، FGFR های ابتدایی را به گیرنده‌های اختصاصی برای FGF23 تبدیل می‌کند. FGF23 نه تنها باز جذب فسفات غیر معدنی در لوله‌های پروکسیمال کلیه را با مهار پمپ سدیم – پتاسیم Napi-IIa، مهار می‌کند، بلکه کمینه بیان α1– هیدوکسیلاز (CYP27B1) را تنظیم می‌کند. α1– هیدروکسیلاز یک آنزیم کلیوی برای سنتز D3 ویتامین دی هیدروکسی ۱ و ۲۵ (کلسی تریول) که از نظر بیولوژیکی فعال است، جذب Pi در روده را تحریک می‌کند. کلوتو متصل غشائی در عمل FGF23 دخالت می‌کند در نتیجه دفع Pi که به دنبال کمبود Pi سرم اتفاق می افتد را افزایش می‌دهد. به علاوه FGF23 که روی کمپلکس کلوتو – گیرنده‌های فاکتور رشد فیبروبلاست در قسمت پایه عمل می‌کند، باز جذب کلسیم از طریق کانال TRPV5 را تحریک کرده که در غشای اپیکال لوله پیچ خورده دور بیان شده است. کمپلکس کلوتو –گیرنده‌های فاکتور رشد فیبروبلاست آبشار سیگنالینگ را که شامل SGK-1، Erk1/2 و WNK4 است، برای واسطه باز جذب کلسیم فعال می‌کند [۱].

❑ کلوتو و کلسیفیکاسیون عروقی

اختلال عملکرد عروقی ممکن است به دلیل کلسیفیکاسیون عروقی باشد. فشار خون بالا، دیابت و هیپرلیپیدمی برخی از عوامل خطر زا برای کلسیفیکاسیون عروقی هستند. با این حال، نارسایی مزمن کلیه عامل اصلی خطر برای افزایش کلسیفیکاسیون عروقی است. این مورد در بیماران مبتلا به CKD و بیشتر در افراد مبتلا به دیالیز مزمن مشاهده شده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که CKD ممکن است حالتی از کمبود کلوتو باشد. در انسان، کلوتو پروتئین ادراری با کاهش عملکرد کلیه کاهش می‌یابد. مقادیر پایین حتی در مراحل اولیه مانند CKD-1، بسیار زود در فرآیند تشخیص داده می‌شوند. هنگامی که GFR کاهش می‌یابد، افت تدریجی دفع کلوتو مشاهده می‌شود. کمترین مقادیر در بیماران CKD-5 شناسایی می‌شود. کاهش تولید کلوتو ممکن است تا حدودی فرآیندهای کلسیفیکاسیون عروقی شایع و شدید مشاهده شده در بیماران مبتلا به CKD را توضیح دهد. در موش‌های ترانس ژنیک بیان‌کننده بیش از حد کلوتو، تغییرات ناشی از CKD به ویژه در کلسیفیکاسیون های مشاهده شده در اندام‌ها و عروق، به وضوح بهبود یافته است. در حقیقت، در موش‌های CKD بیان کننده بیش از حد کلوتو، تقریباً هیچ گونه کلسیفیکاسیون آئورتی در مقایسه با کلسیفیکاسیون های آشکار موجود در موش‌های نوع وحشی CKD دارای کمبود کلوتو با اختلال عملکرد کلیوی مشابه، قابل تشخیص نیست. علاوه بر این، بیان بیش از حد میزان پیشرفت CKD را به موازات کاهش در کلسیفیکاسیون عروقی کاهش داد. در مطالعات آزمایشگاهی اثر مستقیم کلوتو پروتئین روی

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

سلول‌های عضله صاف عروقی، سرکوب کلسیفیکاسیون و حفظ تمایز اثبات شده است [۱۰، ۷].

حیوانات بدون درمان فنوتیپ(Klotho/(KL شامل کلسیفیکاسیون عروقی را ایجاد کردند و وقتی بیان کلوتو توسط تغذیه روی ایجاد شد نجات یافت. در این مدل، مکمل با کلوتو سن معکوس ایجاد کلسیفیکاسیون داخلی آئورت را ایجاد کرد. به طور کلی، کلوتو ممکن است اثر محافظتی مستقیمی بر کلسیفیکاسیون بافت نرم داشته باشد [۲].

❑ کلوتو و تنظیم فشار خون

بر اساس نظر WHO(2012)، فشار خون بالا باعث تقریباً نیمی از مرگ و میر در بیماران قلبی- عروقی می‌شود. تأثیر فشار خون بالا در پیشرفت چند بیماری، نشان می‌دهد که فشار خون بالا نقش مهمی در گسترش بیماری ایسکمی قلبی و نارسایی قلبی و کلیوی ایفا می‌کند. کلوتو از طریق تداخل هموستاتیک بین سیستم NO و سیستم رنین- آنژیوتانسین در تنظیم تعادل عروقی نقش دارد. کلوتو و FGF23 هر دو در تنظیم تعادل عروقی شرکت دارند. این ارتباط ممکن است ارتباط کلوتو و یا FGF23 را با فشار خون بالا توضیح دهد.

کلوتو ممکن است در پاتوژنز افزایش فشار خون به عنوان یک هورمون در حال گردش، بر عملکردهای اندوتلیال نقش داشته باشد. به عنوان یک عامل مغزی که تعدیل کننده بیان ET1 است و در نتیجه کنترل فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک درگیر می‌شود. علاوه بر این، کلوتو، یک بتا گلوکورونیداز قادر به هیدرولیز کردن بتا گلورونیدهای آستروئید، همچنین ممکن است بیان ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مهارکننده پلاسمینوژن نوع ۱ را تغییر دهد [۷، ۱۱].

❑ نتیجه گیری

تلاش‌های متعددی برای شناسایی بیومارکرهایی با حساسیت و اختصاصیت بالا صورت گرفته است و در واقع پیشرفت‌های چشمگیری حاصل شده است. بیومارکرها باید در تشخیص زودرس و همچنین از نظر پیش آگهی کاربرد داشته باشند. در مقایسه با NGAL، KIM و اینترلوکین-۱۸ که همه در ارتباط با عرصه بالینی هستند، اندازه گیری کلوتو در بیماران AKI و CKD هنوز در مراحل ابتدایی است.

به طور امیدوار کننده‌ای اندازه گیری کلوتو ممکن است برنامه‌های بالینی را بعد از آن در AKI و CKD فراهم کند: ۱- تشخیص زودرس وجود AKI، ۲- شناسایی ریسک پیشرفت Post-AKI به CKD، ۳- تشخیص زودرس خارج کلیوی و مرگ و میر در CKD. این برنامه‌های بالقوه در حال حاضر همه مبنی بر داده‌های بالینی است [۱].

کلوتو مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو و فشار خون قلب را تحریک می‌کند و هموستاز معدنی را بهبود می‌بخشد. FGF23 و کلوتو ممکن است اقدامات مستقل در سیستم‌های قلبی عروقی داشته باشند، که بر عملکرد عروقی، کلسیفیکاسیون و آترواسکلروز و همچنین تصلب شرایین اثر می‌گذارد. فعالیت‌های متقابل آن‌ها ممکن است اثرات مستقیم و غیرمستقیمی بر پاتوفیزیولوژی عروقی قلبی وابسته داشته باشد [۷].

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

References

1- Kim, J.-H., et al., Biological role of anti-aging protein Klotho. Journal of lifestyle medicine, 2015. 5(1): p. 1.

2- Hu, M.C., M. Kuro-o, and O.W. Moe, The emerging role of Klotho in clinical nephrology. Nephrology Dialysis Transplantation, 2012. 27(7): p. 2650-2657.

3-Berezin, A.E. and A.A. Berezin, Impaired function of fibroblast growth factor 23/Klotho protein axis in prediabetes and diabetes mellitus: Promising predictor of cardiovascular risk. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2019.

4- Yamazaki, Y., et al., Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. Biochemical and biophysical research communications, 2010. 398(3): p. 513-518.

5- Kuro-o, M., Klotho in chronic kidney disease—what's new? 2009, Oxford University Press.

6- Hu, M.C., et al., Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology, 2011. 22(1): p. 124-136.

7- Bernheim, J. and S. Benchetrit, The potential roles of FGF23 and Klotho in the prognosis of renal and cardiovascular diseases. Nephrology Dialysis Transplantation, 2011. 26(8): p. 2433-2438.

8- Ding, H.-Y. and H.-X. Ma, Significant roles of anti-aging protein klotho and fibroblast growth factor23 in cardiovascular disease. Journal of geriatric cardiology: JGC, 2015. 12(4): p. 439.

9- Saito, Y., et al., Klotho protein protects against endothelial dysfunction. Biochemical and biophysical research communications, 1998. 248(2): p. 324-329.

10- Lim, K., et al., Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. Circulation, 2012. 125(18): p. 2243-2255.

11- Wang, H.-L., et al., A potential regulatory single nucleotide polymorphism in the promoter of the Klotho gene may be associated with essential hypertension in the Chinese Han population. Clinica Chimica Acta, 2010. 411(5-6): p. 386-390.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]