

Was ist und was tut «Klotho»?

Reto Krapf



Von den Mechanismen und Faktoren, welche unsere Lebenslänge determinieren, geht seit Alters her eine grosse Faszination aus. Sicher ist, dass es nicht eines oder zwei Langlebigkeitsgene gibt, sondern dass eine Reihe von Mechanismen die Lebenserwartung beeinflussen. Der wichtigste und am besten dokumentierte ist die Kalorienrestriktion, welche ihrerseits über die so genannten Sirtuine (*silent information regulators*) wirkt. Auch die Regulation der Telomerlänge durch die Telomerase und die Intensität und Dauer des Insulin-IGF-1-Signals spielen eine wichtige Rolle nicht nur bei der Lebensdauer der Einzelzelle, sondern auch bei jener des ganzen Organismus¹.

1997 wurde «per Zufall» im Rahmen von Experimenten, bei denen zum Studium der essentiellen Hypertonie transgene Mäuse (Natrium-Protonen-Austauschprotein) gezüchtet wurden, ein Tier gefunden, das sich durch eine eingeschränkte Lebenserwartung und – das macht sie für die moderne Medizin so interessant – durch vorzeitiges Auftreten charakteristischer Alterspathologien wie Osteoporose, Arteriosklerose, Hautatrophie, Lungenemphysem, Neurodegeneration und Hörverlust auszeichnete [1]. Das defekte Gen dieser Mäuse wurde als Klotho (analog einer der drei Parzen¹) bezeichnet. Im Jahr 2005 wurde dann darüber berichtet, dass die Überexpression des normalen Klotho-Gens die Lebenserwartung signifikant steigert [2] und beim Menschen sind zwischenzeitlich Polymorphismen von Klotho beschrieben worden, welche mit einer veränderten Lebenserwartung assoziiert sind [3].

Klotho ist ein Protein, das überraschenderweise vor allem im distalen Nierentubulus exprimiert wird. Seine extrazelluläre Domäne kann gespalten werden und dieser Teil des Klotho-Proteins zirkuliert und wirkt als Hormon *sui generis*. Vom membranständigen Protein in der Niere konnte gezeigt werden, dass es die Rezeptorspezifität des neuen phosphaturischen Faktors FGF-23 ermöglicht (siehe Abb. 1 und 2 in [4]). Hier soll aber nicht darauf, sondern kurz auf die Wirkung des zirkulierenden Proteinanteils von Klotho hingewiesen werden.

Klotho hemmt via einen spezifischen Rezeptor die sogenannte Autophosphorylierung des Insulin- und IGF-1-Rezeptors, wodurch auch die nachfolgende intra-

zelluläre Phosphorylierungskaskade und natürlich die Aufnahme von Glukose in die Zelle gehemmt werden. Es resultieren letztlich eine Steigerung der Fettsäureoxidation, eine Hemmung der Lipogenese und eine Stimulation der Transkription von Enzymen, welche die freie Radikalbildung hemmen (Superoxid-Dismutase, Catalase). Eine grafische Darstellung findet sich in der Online-Ausgabe dieses Artikels. Das überraschende und intuitiv keineswegs erwartete Resultat ist also, dass das zirkulierende Klotho eine *Insulinresistenz* induziert.

Jahrelang haben wir gelernt, die Insulinresistenz als etwas Negatives, ja während einer gewissen Zeit auch als Vorstufe, sogar als *den* ätiopathogenetischen Faktor des Typ-2-Diabetes anzusehen. Hier stehen wir einem Paradigmawechsel gegenüber: die Insulinresistenz könnte also auch etwas durchaus Protektives und Sinnvolles sein, zum Beispiel bei generellem somatischem Stress, Entzündungen, Infekten und anderem mehr. Ist es sogar möglich, dass auch beim Diabetes Typ-2 die Insulinresistenz einen homöostatischen, wenn nicht gar protektiven Effekt aufweist? Wenn ja, wann und wie lange?

Natürlich sind diese und andere Fragen noch ungeklärt. Kann eine generelle Insulinresistenz all die Befunde der Klotho-Wirkung erklären? Was ist die Rolle des durch Klotho ebenfalls mitregulierten Phosphatstoffwechsels, gerade im Zusammenhang mit unseren westlichen Ernährungsgewohnheiten? Dass der Insulinresistenz primär auch etwas Protektives innewohnen könnte, wird durch die Beobachtungen gestützt, dass verschiedene Langlebigkeitsfaktoren wie die oben erwähnte Kalorienrestriktion und die Sirtuine (mitreguliert durch das Polyphenol «Resveratrol») und verschiedene metabolisch «günstig» wirkende Hormone wie Leptin auch negativ regulierend in die intrazelluläre Insulin-IGF-1-Achse eingreifen.

Reto Krapf

Empfohlene Literatur

- 1 Kuro-o M, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling aging. *Nature*. 1997;390:45–51.
- 2 Kurosu H, et al. Suppression of aging in mice by the hormone klotho. *Science*. 2005;309:1829–33.

1 Klotho, Lachesis und Atropos sind die griechischen Namen der drei Parzen (Schicksalsgöttinnen aus der römischen Mythologie), die den Lebensfaden spinnen und abschneiden. Klotho ist die Jüngste.

- 3 Arking DE, et al. Association of human aging with a functional variant of klotho. *Proc. Nat Acad. Sci (USA)*. 2002;99:856–61.
- 4 Krapf R. Der Knochen – eine «neue» endokrine Drüse. *Schweiz Med Forum*. 2007;7:989.

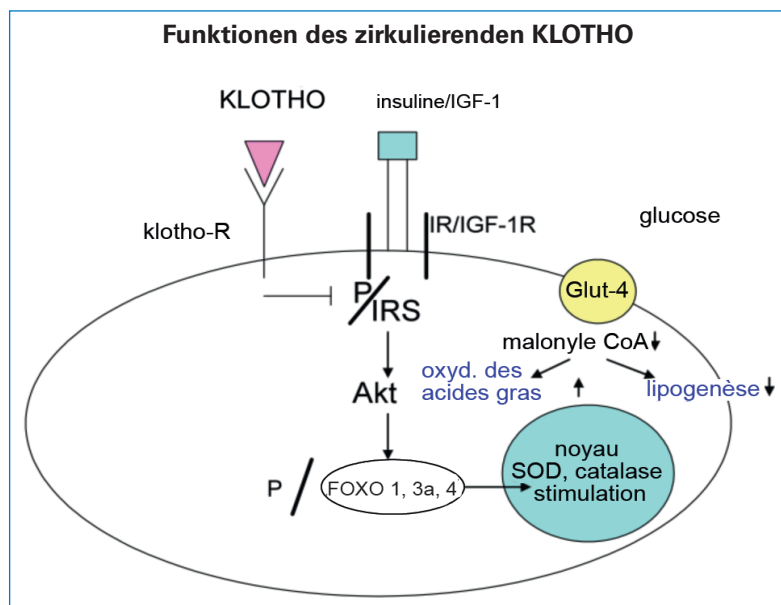


Abbildung zu Was ist und was tut «Klotho»?

Unter Wirkung von Klotho wird verhindert, dass die Foxo-Proteine in den Zellkern wandern können. Dies stimuliert die Expression von den die freien Radikale hemmenden Enzymen wie Superoxidismutase (SOD) und Catalase. Ebenfalls wird durch Hemmung der Glukoseaufnahme die Lipogenese und damit möglicherweise die Lipoapoptose diverser Zellen blockiert.