



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Mlle KHADAR FATIMA

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE

Spécialité : Génétique Fondamentale et appliquée

THÈME

**Le gène *Klotho*
Expression, régulation et applications**

Soutenue publiquement le/06/2022

DEVANT LE JURY

Président	Mr CHIBANI A.	Professeur	U. Mostaganem
Examinatrice	Mme ABBASSENE F.	MCA	U. Mostaganem
Encadrante	Mme DALACHE F.	Professeur	U. Mostaganem

Remerciements



Mes remerciements vont tout d'abord

A Dieu, tout puissant, source de toutes les connaissances.

A ma directrice de mémoire, **Mme Dalache Fatiha**, Professeur à l'université de Mostaganem, pour son aide et ses conseils avisés tout au long de ce travail.

Aux membres du jury, pour l'intérêt qu'ils ont porté à cette étude en acceptant d'examiner et d'évaluer ce travail, plus particulièrement **Mr. CHIBANI A.**, Président du jury et Professeur à l'université de Mostaganem, ainsi que **Mme ABBASSENE F.** Maitre assistante à l'université de Mostaganem, qui a bien voulu examiner ce travail.

A l'équipe pédagogique de l'université de Mostaganem, pour la richesse et la qualité des enseignements fournis tout au long de mon cursus universitaire.

Un autre immense remerciement à ceux qui font mon bonheur, ma mère et mon père, sans oublié mes frères et sœurs.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

- **A** mes très chères parents, sources de tendresse et de générosité, que dieu tout puissant puisse leur accorder santé, bonheur et longue vie.
- **A** mes très chers(es) frères et sœurs, pour leurs encouragements permanents et leurs supports.
- **A** toutes les personnes qui ont intervenu dans ma vie de près ou de loin, tout ceux qui par un mot m'ont donné la force de continuer et m'ont permis de réussir mes études, je leur témoigne ici amour sincère et fidélité.

Liste des figures

N° de la figure	Titre de la figure	N° de page
Figure 1	Structure de la protéine <i>Klotho</i> Humaine	6
Figure 2	Les différentes formes de la protéine <i>Klotho</i> (<i>KL</i>)	6
Figure 3	Mécanismes de production de <i>Klotho</i> : Clivage et épissage alternatif	8
Figure 4	Représentation schématique des voies de production des formes de protéines <i>KL</i> .	9
Figure 5	Structure des régions promotrices du gène <i>Klotho</i> humain (A) et celui des souris (B)	10
Figure 6	Les différentes modifications post-traductionnelles et les types de protéines <i>Klotho</i>	13
Figure 7	Les interactions entre le FGF23, le récepteur FGF et <i>Klotho</i>	17
Figure 8	Mode d'action de <i>Klotho</i> dans la régulation de l'insuline/du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1	18

Liste des abréviations

AMPe	: Adénosine monophosphate cyclique
FGF	: Fibroblast growth factor
FGFR	: Fibroblast growth factorreceptor
GFR	: Glomerular filtration rate
s-KL	: <i>Klotho</i> Sécrétée
TRPV5	: Transient receptor potential V, 5
VDR	: Vitamin D receptor
IGF	: Insulin Growth factor
Wnt	: Wingless integration site
P53	: Protéine 53
KL	: <i>Klotho</i>
RE	: Réticulum endoplasmique
CVD	: Cardiovascular disease
PTH	: Parathyroid hormone
ROS	: Reactive oxygen species
FOXO	: Forkhead box O
IRS	: Insulin receptor substrat
IRC	: Insuffisancerénalechronique
ECA	: Enzyme de conversion de l'angiotensine
PKA	: Protéine kinase A

Table des Matières

Introduction	1
--------------------	---

Chapitre 1. Le gène *Klotho*

1. Le gène <i>Klotho</i>	5
1.1. Description du gène <i>Klotho</i> et de sa protéine	5
1.2. Mécanismes de production de la protéine <i>Klotho</i>	7
1.3. Expression et régulation du gène <i>Klotho</i>	8
1.3.1. Expression du Gène <i>Klotho</i>	8
1.3.1.1. Transcription et modifications post-transcriptionnelles.....	8
1.3.1.2. Traduction et modifications post-traductionnelles.....	12
1.3.2. Régulation de l'expression du gène <i>Klotho</i>	13
1.3.3. Les mutations du gène <i>Klotho</i> et leurs conséquences	14

Chapitre 2. Les fonctions biologiques du gène *Klotho*

2. Fonctions biologiques du gène <i>Klotho</i>	16
2.1. Homéostasie du phosphate et du calcium (signalisation <i>Klotho</i> -FGF23)	16
2.2. Régulation de l'insuline/IGF-1	17
2.3. Signalisation <i>Klotho</i> intracellulaire	18
2.4. Suppression de la signalisation Wnt.....	19
2.5. Suppression de la voie du signal P53/P21	19
2.6. Influence sur la voie de signalisation AMPc	20

Chapitre 3. Les applications thérapeutiques actuelles du gène *Klotho*

3. Les applications thérapeutiques actuelles du gène <i>Klotho</i>	22
3.1. Traitement des maladies cardiovasculaires	22
3.2. Traitement du diabète	22
3.3. Détection des maladies chroniques du rein	22
3.4. Les troubles cognitifs.....	23
3.5. Traitement de l'arthrose	23
3.6. Autres domaines de recherche	23

4. Conclusion	26
----------------------------	----

5. Références bibliographiques	28
---	----

Introduction

Introduction

Chez l'être humain, on a longtemps pensé que le vieillissement était associé au mode de vie et aux habitudes alimentaires. Mais depuis trois décennies, les scientifiques sont entrain de dévoiler plusieurs processus cellulaires liés au vieillissement, dont une protéine de longévité appelée *Klotho* qui suscite de nos jours un énorme intérêt et fait progresser la compréhension du processus de vieillissement (**IBL, 2020**).

Le gène anti-âge, *Klotho* (*KL*) et sa protéine ont été découverts par **Kuroet al.,(1997)**, lors de la production de souris transgéniques qui surexpriment l'échangeur sodium-proton de type 1 du lapin(**Paluszczak et al., 2018**).La mutation du gène codant pour *Klotho* chez la souris (ainsi que d'autres modèles animaux) a montré un vieillissement accéléré et une durée de vie raccourcie de ces dernières (souris mortes prématurément à l'âge de 8 à 9 semaines).Alors que, des souris avec une surexpression du même gène (*Klotho*) ont survécu plus longtemps, jusqu'à 30%, et ce par l'un des mécanismes méconnus qui prolongent la vie(**Kurosu., 2005**). C'est à partir de cette dernière découverte que le nombre de laboratoires qui étudiaient ce gène est passé d'une dizaine à quelques centaines.

Il a été constaté, à travers plusieurs études, que des mutations du gène *Klotho* chez la souris conduisent à l'apparition précoce de phénotypes liés au vieillissement tels que l'artériosclérose, l'infertilité, l'ostéoporose et l'emphysème avec une réduction globale de la durée de vie. Tandis qu'une surexpression du gène, ralentit tous les symptômes du vieillissement, entraînant une augmentation de la durée de vie.Chez l'homme, les expériences montrent une baisse des niveaux de protéines *Klotho* avec l'âge et chez les personnes atteintes de maladies liées à l'âge (**Xu et Sun, 2015**).

Le gène *Klotho* participe dans de nombreuses voies métaboliques et est fortement exprimé dans les reins, le plexus choroïde et les neurones (**Huang, 2012**).Tout en montrant son pouvoir antvieillissement, le gène *Klotho* joue un rôle clé dans le métabolisme du phosphate et du calcium, dans les processus cognitifs et neuro-dégénératifs, comme suppresseur de tumeurs et dans la prévention des lésions rénale et cardiovasculaire (**Kappeler et al., 2016**).

Au vu de l'intérêt croissant qu'offre le gène *Klotho* dans les sciences biologiques et médicales, nous nous proposons dans ce mémoire de :

- Définir le gène *Klotho* et sa protéine ;
- Décrire son expression et sa régulation dans l'organisme;
- Voir les mutations du gène *Klotho* et leurs conséquences;
- Apprécier le rôle du gène à travers la protéine sécrétée, et ses multiples applications dans le domaine thérapeutique.

Partie bibliographique

Chapitre 1

Le gène *Klotho*

1. Le gène *Klotho*

1.1. Description du gène *Klotho* et de sa protéine

Le gène *Klotho*, nommé d'après une ancienne déesse grecque du destin, est un gène putatif suppresseur du vieillissement (**Kuro, 2011**). Il a été découvert en 1997 lorsque des souris avec une extinction fortuite de ce gène ont développé un dysfonctionnement et une défaillance de plusieurs organes avec une durée de vie raccourcie (**Neyra et Chang, 2017**).

Toutes les recherches menées de part le monde ont montré qu'il s'agit d'un gène important puisqu'il a été hautement conservé dans sa séquence mais aussi chez les eucaryotes puisqu'il existe chez *Caenorhabditis elegans*, *Danio rerio* mais aussi l'homme. La séquence du gène *Klotho* chez l'homme est homologue à celle de la souris à 98% (**Xu et Sun, 2015**).

Ce gène, nommé aussi α -*Klotho*, est exprimé principalement dans le rein (intensément dans les tubules contournés distaux) et le plexus choroïde du cerveau. Il a été également révélé dans les organes endocriniens (glande pituitaire, glande parathyroïde, pancréas, ovaire, testicule et placenta), le cœur et les cellules β pancréatiques (**Pacheco et Goncalves, 2014**).

Au niveau cellulaire, plusieurs localisations de la protéine *Klotho* (produit du gène *Klotho*) ont été décrites : dans la membrane plasmique et dans le cytosol, mais également dans des fractions du réticulum endoplasmique (RE), de l'appareil de Golgi et des endosomes précoces. Une localisation nucléaire a également été décrite dans les cellules des plexus choroïdes et de Purkinje (**Delcroix, 2017**).

Par la suite, et sur la base de leur homologie avec α -*Klotho*, deux autres paralogues (β -*Klotho* et γ -*Klotho*) ont été identifiés (**Buchanan et al., 2020**). Le β -*Klotho* est principalement exprimé dans le foie alors que le γ -*Klotho* est généralement perçu dans la peau (**Hanson et al., 2021**).

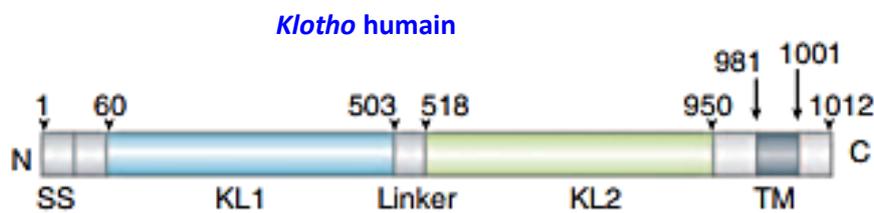
Depuis la découverte le gène *Klotho* a suscité énormément d'intérêts. Chez l'homme le gène *Klotho* (*KL*) est situé sur le chromosome 13 et plus précisément dans la région 13q12 (**Matsumura et al., 1998**). C'est un gène qui code pour la protéine α -*Klotho*, et selon les cellules qui l'expriment on peut distinguer trois gènes *Klotho* : α -*Klotho* (antiage), β -*Klotho*, et γ -*Klotho*.

Le gène *Klotho* humain a une taille de 50 Kpb. Les gènes α -*Klotho* et β -*Klotho* comportent 41% de similitudes.

Le gène *Klotho* est composé de 5 exons et 4 introns, et code pour une protéine transmembranaire de 1014 acides aminés (**Kuro-o, 2010**), avec un long domaine amino-terminal extracellulaire (composé de la majorité des acides aminés), suivi d'un domaine

membranaire de 21 acides aminés et d'une extrémité carboxyle intra-cellulaire courte de 11 acides aminés. Le domaine extracellulaire est composé de deux régions homologues *KL1* et *KL2* (fig.1) (Huang, 2010). Figure représentant le gène et sa correspondance à la protéine.

La protéine *Klotho* est exprimée à la surface des cellules, mais est également présente dans le plasma sous deux formes : l'une contient les domaines *KL1* et *KL2* et provient probablement du clivage de la forme membranaire, et l'autre, une protéine de 549 acides aminés, ne contenant que le domaine *KL1* et provient d'un épissage différentiel (épissage alternatif) de l'exon 3 aboutissant à un peptide directement sécrété (fig.2) (Prié et al., 2009).



TM : Transmembrane, SS : Signal sequence, KL : *Klotho*

Figure 1. Structure de la protéine *Klotho* Humaine (Huang, 2010).

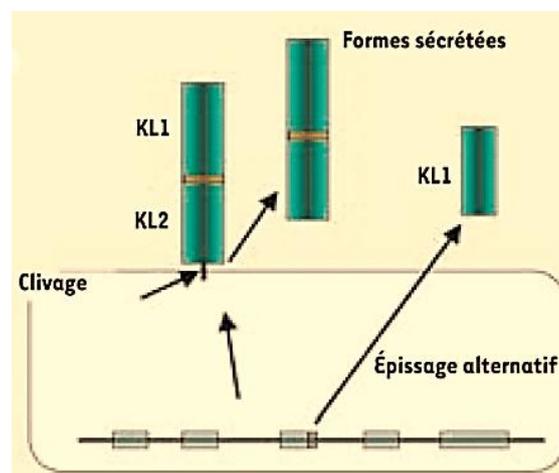


Figure 2. Les différentes formes de la protéine *Klotho* (KL) (Prié et al., 2009).

La protéine *Klotho* existe sous trois formes différentes : une forme transmembranaire et deux formes circulantes solubles dont l'une résulte d'une modification post-traductionnelle et l'autre d'un épissage alternatif au niveau du 3^e exon du gène.

1.2. Mécanismes de production de la protéine *Klotho*

Le gène *Klotho* génère deux transcrits mais trois formes de protéines *Klotho* qui sont :

- ☞ Une protéine transmembranaire dont la séquence correspond aux 5 exons du gène.
- ☞ Une forme soluble : libérée dans la circulation sanguine après clivage par des sécrétases de la forme transmembranaire. Cette forme correspond aux régions *KL1* et *KL2*.
- ☞ une forme soluble mais qui est directement sécrétée, résultant d'un épissage alternatif au niveau du troisième exon comme montré en figure.3 (**Kappeler et al., 2006**). Cette forme comporte seulement la région *KL1*.

Les formes solubles se comportent comme des hormones.

La protéine transmembranaire peut être clivée par les α et β -sécrétases pour générer une protéine sécrétée, qui est deux fois plus longue que dans le cas du transcrit épissé alternativement comme indiqué en figure 2. (**Pacheco et Goncalves, 2014**).

La protéine transmembranaire produite est un essentiel cofacteur de l'activité biologique du FGF 23 "*Fibroblast Growth factor 23*", hormone synthétisée par les ostéocytes (**Bachetta et al., 2011**). Par ailleurs, la forme soluble de *Klotho* agit comme une hormone à part entière et peut alors réguler par elle-même la calcémie et la sécrétion de l'hormone parathyroïde (PTH) (**Gibert, 2017**).

La forme soluble de *Klotho* est la principale forme fonctionnelle dans la circulation et est détectée dans le sang, l'urine et le liquide céphalo-rachidien (**Kurosu, 2005 ; Semba et al., 2013**).

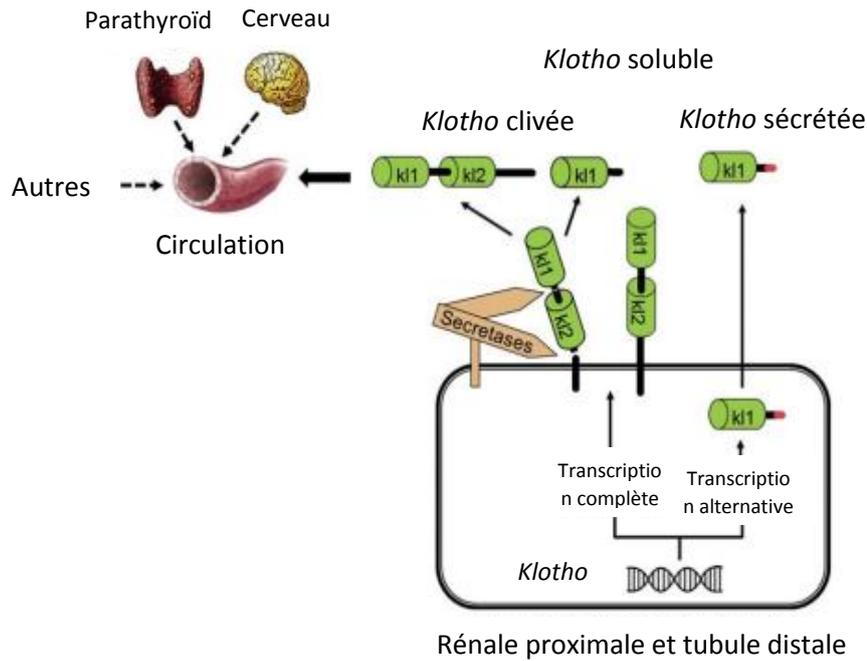


Figure 3. Mécanismes de production de *Klotho* : Clivage et épissage alternatif (d'après Neyra *et al.*, 2017)

1.3. Expression et régulation du gène *Klotho*

1.3.1. Expression du gène *Klotho*

Selon le type cellulaire et le type de la protéine *Klotho* (transmembranaire, soluble ou sécrétée), le gène *Klotho* s'exprime de différentes manières. Il est situé sur le chromosome 13 chez l'homme, le chromosome 12 chez le rat et sur le chromosome 5 de la souris, le gène *Klotho* s'étend sur 50 Kb et se compose de cinq exons.

L'expression correcte du gène *Klotho* comporte plusieurs phénomènes qui sont :

- ☞ La transcription
- ☞ Les modifications post-transcriptionnelles
- ☞ La traduction
- ☞ Les modifications post-traductionnelles

1.3.1.1. Transcription et modifications post-transcriptionnelles

La transcription du gène génère un ARN pré-messager et deux transcrits (un mRNA 1 pour la forme membranaire et un mRNA 2 pour la forme sécrétée)(voir figure 4) (Olejnik *et al.*, 2018). Chez l'homme la forme soluble étant dominante (Matsumura *et al.*, 1998).

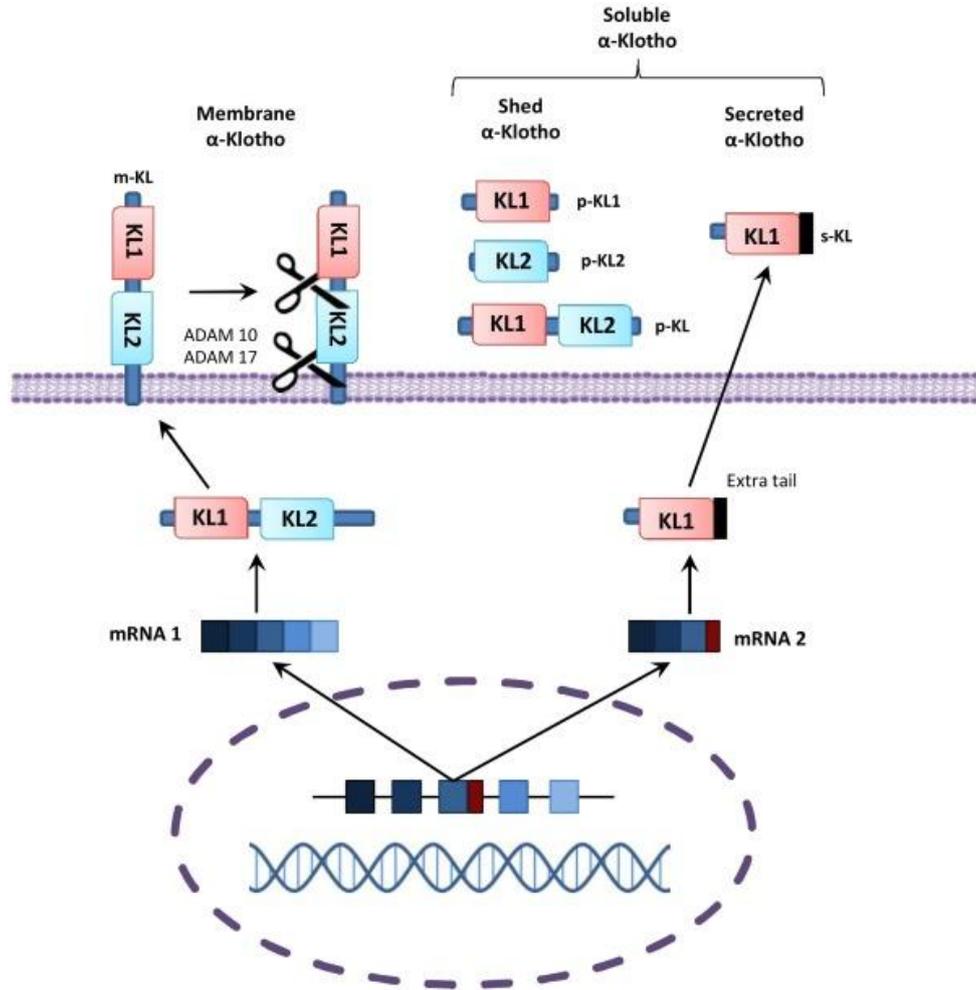


Figure 4. Représentation schématique des voies de production des formes de protéines *KL*. (Cararo-Lopez *et al.*, 2017)

La *KL* transmembranaire est transcrite à partir des cinq exons et se localise sur la membrane plasmique. Le *KL* transmembranaire est éliminé de la surface cellulaire par ADAM10/17 (qui sont des sécrétases) et circule dans le sérum et le LCR. L'épissage alternatif de l'exon trois génère la protéine *KL* sécrétée.

Les sites de liaison supposés du facteur de transcription de *KL* sont présentés dans la figure 5.

Plusieurs séquences consensus ont été prédites pour se lier à différents facteurs de transcription. La région promotrice *KL* humaine est une région riche en Sp1 (*Transcription factor 1*) qui coopère avec Oct-1 (*organic cation transporter 1*) et améliore l'expression du gène *KL* en aval, mais elle n'a pas de boîte TATA (*TATA BOX* : Une séquence d'ADN présente au niveau de la séquence promotrice d'une partie des gènes des eucaryotes) (Janson et

Pettersson, 1990). Le facteur Sp1 qui est synthétisé de manière ubiquitaire permet la transcription du gène *Klotho* grâce à la GC-box (**Morel et Barouki, 1998**).

Turan et Ata (2011), ont analysé la région promotrice du *KL* humain et ont rapporté que la région de 500 pb située immédiatement en amont du site d'initiation de la transcription du *KL* est un régulateur clé de la transcription. Dans les cellules HEK293 (*Human Embryonic kidney 293*), les 300 pbs initiales de la région promotrice inhibent la transcription de *KL* par un mécanisme inconnu, tandis que la région de 200 pb restante améliore l'expression de *KL* (**Turan et Ata, 2011**).

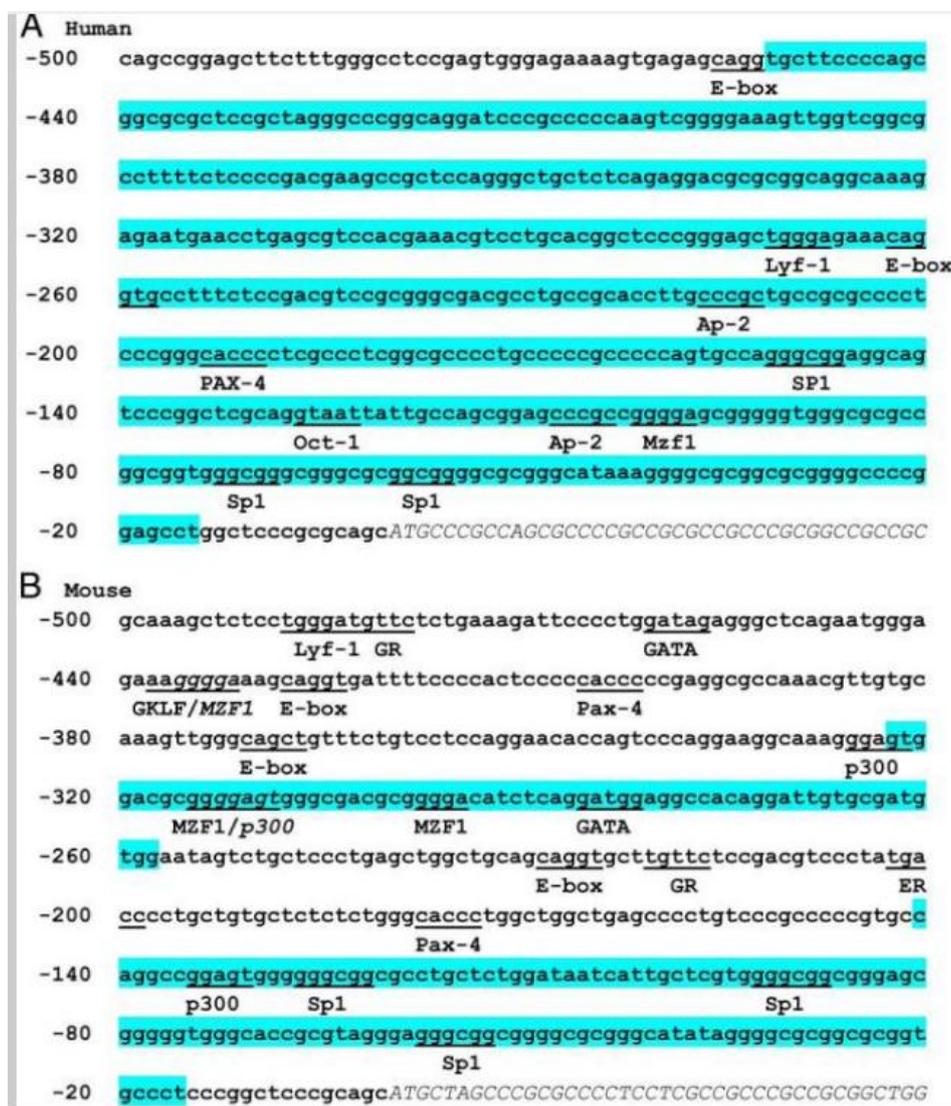


Figure 5. Structure des régions promotrices du gène *Klotho* humain (A) et celui des souris (B) (**Xu et Sun, 2015**).

Plusieurs facteurs suppriment la transcription du gène *KL*. L'angiotensine II (AngII) diminue les niveaux d'expression de l'ARNm et donc des protéines α -*Klotho* (Saito *et al.*, 2003).

Dans les cellules épithéliales tubulaires rénales, l'Ang II régule à la hausse l'expression de TGF- β (*Transforming Growth Factor β*), p38 et p53 mais régule à la baisse l'expression de Sp1.

Les facteurs de transcription Sp1 sont des régulateurs positifs clés dans la région promotrice de *KL*, ce qui suggère que la diminution induite par l'AngII de l'expression de α -*Klotho* peut être due à la suppression de la transcription du gène *KL* (Zhou *et al.*, 2010).

Bien que ce mécanisme ne soit pas clairement défini, plusieurs travaux scientifiques indiquent que l'expression de *KL* est corrélée au stress oxydatif (Mitobe *et al.*, 2005).

De plus, l'effet de l'AngII sur la transcription de *KL* peut être éliminé par chélation du fer. Le fer produit un radical hydroxyle, qui produit des espèces réactives de l'oxygène (ROS), augmentant le stress oxydatif et réduisant l'expression de l' α -*Klotho* (Xu et Sun, 2015).

Le facteur nucléaire κ - amplificateur des chaînes légères des cellules B activée est un autre facteur qui inhibe la transcription de *KL*. Ce dernier est contrôlé par le sulfate d'indoxyle et des cytokines inflammatoires telles que l'inducteur faible de l'apoptose de type TNF (*Tumor Necrosis Factor*) et le TNF- α . (Moreno *et al.*, 2011).

Le niveau d'expression de l'ARNm et des protéines de l' α -*Klotho* est également corrélé négativement avec les niveaux de métallopeptidase matricielle 9, d'inhibiteur tissulaire de la métallopeptidase 1 et d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1. Cependant, les mécanismes par lesquels cela se produit restent à déterminer (Cheng *et al.*, 2012).

Les niveaux d'ARNm d' α -*Klotho* sont également diminués dans les tubules contournés distaux dans plusieurs états physiologiques et pathologiques, tels que la néphropathie diabétique et la déshydratation. La plupart des facteurs qui diminuent l'expression de l'ARNm de α -*Klotho* sont associés à des changements dans le processus de vieillissement, ce qui suggère que α -*Klotho* joue un rôle important dans le vieillissement (Xu et Sun, 2015).

Des facteurs qui augmentent les niveaux d'expression de l'ARNm de α -*Klotho* ont également été rapportés. La région promotrice *KL* comprend un site SNP (*single nucleotide polymorphism*), G395A, qui est situé à 395 pb immédiatement en amont du codon d'initiation. La variante A de ce SNP est associée à une meilleure transcription du *KL* et joue un rôle important dans le dysfonctionnement précoce de l'accès vasculaire et de l'acide urique chez les patients hémodialysés. Il a été rapporté que ce SNP est associé à l'hypertension essentielle chez les sujets qui sont des femmes non-fumeuses de > 60 ans (Wang *et al.*, 2010).

La transcription permet de synthétiser un ARN pré-messager qui peut subir deux types de modifications post-transcriptionnelles lors de l'épissage. En effet on peut décrire un épissage constitutif et un épissage alternatif.

- Dans le cas de l'épissage constitutif on obtient un ARNm constitué des 5 exons du gène *Klotho*.
- Dans le cas de l'épissage alternatif il y a élimination des deux exons 4 et 5. Et l'ARNm obtenu possède, seulement, les exons : 1, 2 et 3.

1.3.1.2. Traduction et modifications post-traductionnelles

La traduction des deux ARNm donne toujours la protéine *Klotho* mais qui peut être transmembranaire ou sécrétée. En effet l'ARNm obtenu par épissage constitutif sera traduit en protéine *Klotho* transmembranaire, alors que l'ARNm obtenu après épissage alternatif sera traduit en *Klotho* qui sera directement sécrétée et qui comportera seulement la région *KL1*.

La protéine *Klotho* transmembranaire peut subir une Modification post-traductionnelle par l'intervention de sécrétases qui la rendent soluble. L'intervention des α -sécrétases se fait entre la partie transmembranaire et la partie *kl1+ kl2* alors que les β sécrétases vont séparer les régions *KL1* et *KL2*. La partie *KL1* jouant aussi le rôle d'une *Klotho* soluble.

La totale longueur de la protéine α -*Klotho* est située dans la membrane cellulaire. Plusieurs protéines membranaires sont modifiées par glycosylation pour être transloquées vers la membrane cellulaire. Cependant, il n'y a aucune preuve d'une glycosylation de la protéine α -*Klotho*.

La modification post-traductionnelle la plus intéressante est le clivage de α -*Klotho* dans un processus nommé α -cut par les α -sécrétases désintègre, le domaine des métalloprotéinase (ADAM 10 et ADAM 17 respectivement), et la β sécrétase (β -APP)

Le produit clivé est une protéine α -*Klotho* soluble (~130 kDa) qui manque à la fois de domaines transmembranaires et intracellulaires. Le fragment restant (celui qui est intégré à la membrane cellulaire), est clivé par la γ sécrétase.

Un autre mécanisme nommé β -cut, qui est promu par la stimulation à l'insuline, clive α -*Klotho* entre les domaines *KL1* et *KL2* et génère deux fragments (~65 kDa chacun)(**Xu et Sun, 2015**)(Voir fig. 6).

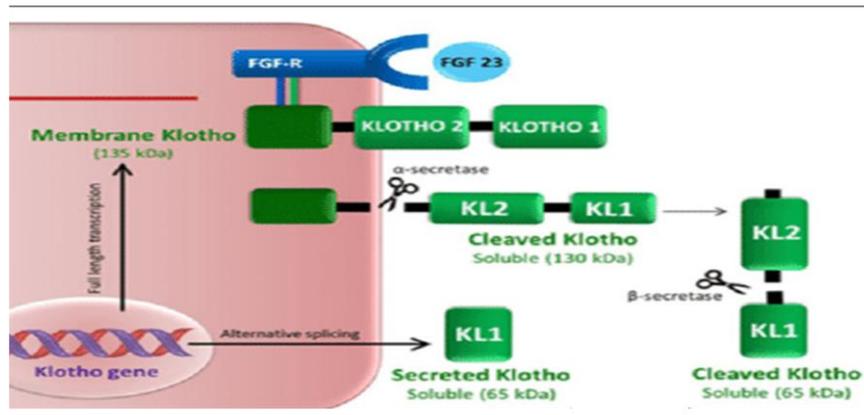


Figure 6. Les différentes modifications post-traductionnelles et les types de protéines *Klotho*

1.3.2. Régulation de l'expression du gène *Klotho*

L'étude de la régulation du gène *Klotho*, a montré que la région promotrice du gène contient des éléments sensibles à la vitamine D, ce qui suggère que l'expression du gène peut être régulée positivement par la vitamine D. En effet, et conformément à cette suggestion, des études *in vivo* et *in vitro* ont montré que le traitement avec de la vitamine D augmente l'expression de *Klotho* tout en diminuant la calcification aortique chez les souris atteintes d'insuffisance rénale chronique (**Risul, 2018**).

De même, les souris suivant un régime pauvre en phosphate montrent une expression accrue de *Klotho*. De cette observation, on peut déduire qu'une quantité élevée de phosphate réduirait en fait son expression.

L'expression de *Klotho* peut être réduite sous l'effet de plusieurs autres facteurs, tels que le calcium, l'inflammation, les toxines urémiques, le FGF23 et le stress oxydatif (**Risul, 2018**).

Des recherches sur la régulation de l'expression du gène *Klotho* avec des facteurs épigénétiques se sont aussi accélérées ces dernières années.

La région en amont du promoteur du gène *Klotho* humain possède de riches îlots CG. Les îlots CG sont candidats à la méthylation avec les enzymes ADN méthyl transférase (DNMT). La méthylation de l'ADN est l'un des facteurs épigénétiques les plus importants contrôlant l'expression des gènes chez les organismes eucaryotes. Chez les mammifères, il joue un rôle vital dans de nombreux événements tels que la différenciation cellulaire et le contrôle de la croissance, la protection de l'intégrité chromosomique (longueur des télomères), l'empreinte parentale, l'inactivation du chromosome X et la régulation de l'expression des gènes (**Çaglayan, et Turan, 2016**).

Certaines analyses examinent le rôle des enzymes DNMT intracellulaires sur la régulation du gène *Klotho*, cependant il existe plusieurs points inconnus concernant le contrôle du gène *Klotho* par la méthylation de l'ADN (**Çaglayan, et Turan, 2016**).

1.5. Les mutations du gène *Klotho* et leurs conséquences

A l'état muté ou de déficience, le gène *Klotho* entraîne une variété de caractéristiques qui se produisent dans des conditions normales de vieillissement, notamment, l'atrophie des organes, l'infertilité, la calcification vasculaire, l'athérosclérose, l'ostéoporose, des troubles métaboliques ainsi que des modifications cérébrales (**Wang et Gjiesun, 2009**).

Le vieillissement accéléré induit par des mutations du gène *Klotho* touche tous les organes et mettrait en jeu un mécanisme hormonal. Ce mécanisme impliquerait une diminution du taux et des effets cellulaires de l'insuline ainsi qu'une inhibition de la voie de signalisation de l'IGF (*Insulin Growth factor*)/insuline (**Le Gall et Ardaillou, 2009**). Par ailleurs, le gène *Klotho* induirait de façon indirecte la production d'une enzyme antioxydante, la superoxyde dismutase, augmentant ainsi la résistance des cellules aux radicaux oxydants et protégeant les constituants cellulaires d'un mécanisme de "rouille" accéléré (**Sablonnière, 2015**).

La surexpression de *Klotho* à l'inverse, augmente significativement la durée de vie ou de longévité (**Antoine et al., 2010**). C'est en partie au sein des cellules souches que la protéine semble agir en régulant la longueur des télomères et l'activité de la télomérase (**Ullah et al., 2019**).

Plus de 10 mutations ou polymorphismes mono-nucléotidiques dans le gène humain *Klotho* (*KL*) ont récemment été mis en évidence. Ils se caractérisent par leur degré élevé d'associations pléiotropes, en particulier avec les maladies rénales, les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux et la densité minérale osseuse (**Elghoroury et al., 2018**).

Chapitre 2

Les fonctions biologiques du gène *Klotho*

2. Les fonctions biologiques du gène *Klotho*

Klotho a été identifié comme jouant un rôle direct ou indirect dans de multiples voies de signalisation régulant diverses activités métaboliques. La protéine *Klotho* membranaire a été liée à la régulation du métabolisme minéral, du stress oxydatif et de la fibrose, tandis que les formes solubles de *Klotho* ont montré des activités hormonales endocrines, autocrines et paracrines.

2.1. Homéostasie du phosphate et du calcium (Signalisation *Klotho*-FGF23)

Le rôle de la protéine membranaire *Klotho* dans l'absorption du phosphate et l'activité de la vitamine D3 est bien établi. *Klotho* forme un complexe avec divers FGFR (récepteur du facteur de croissance des fibroblastes) tels que FGFR1c, FGFR3c et FGFR4, créant ainsi un site de liaison à haute affinité pour le FGF23. Ce complexe inhibe la réabsorption du phosphate et la biosynthèse de la vitamine D *via* une boucle de rétroaction négative qui implique l'hormone parathyroïdienne (PTH) et le calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D3). La signalisation *Klotho*-FGF23 stimule ainsi la prolifération cellulaire et prévient les dommages cellulaires de l'apoptose induits par la vitamine D dus à l'hyperphosphatémie (**Turan et al., 2010**).

De plus, le FGF23 agissant sur le complexe *Klotho*-FGFR stimule la réabsorption du Ca^{2+} dans les reins via le canal TRPV5. Des études récentes montrent que le complexe active la signalisation en aval impliquant Erk1/2, SGK-1 et WNK4 pour la réabsorption de Ca^{2+} médiée par TRPV5 (**Segawa et al., 2007**).

La figure N° 07, présente les interactions entre le FGF23, le récepteur FGF et *Klotho*.

La protéine *Klotho* forme un complexe avec FGFR1 et sert de récepteur de haute affinité pour FGF23. *Klotho* a une région intracellulaire négligeable, alors que le FGFR1 a deux domaines kinases qui soutiennent la transduction du signal (**Nita et al., 2014**). La transduction du signal correspond au mécanisme par lequel une cellule répond à l'information qu'elle reçoit, par des agents chimiques ou autres signaux comme des hormones.

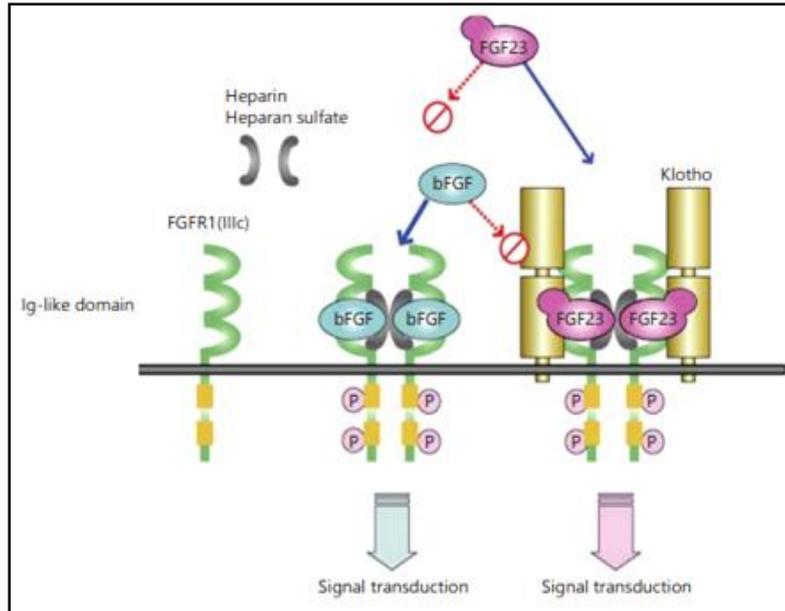


Figure 7. Les interactions entre le FGF23, le récepteur FGF et *Klotho* (Nita et al., 2014)

2.2. Régulation de l'insuline/du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1)

Klotho est également connue pour inhiber l'insuline/IGF-1 en supprimant la voie de signalisation en aval du substrat du récepteur de l'insuline (IRS) et du récepteur IGF-1 (IGF-1R). Cependant, *Klotho* ne se lie pas directement à ces récepteurs, mais on pense qu'elle régule leur activité par le biais d'une classe de facteurs de transcription appelés protéines forkhead-box (FOXO) et réduit le stress oxydatif (fig 8.) (Delcroix, 2017).

La suppression de l'IR et de l'IGFR empêche la phosphorylation des FOXO et, par conséquent, ils peuvent pénétrer dans le noyau et se lier aux promoteurs des enzymes antioxydantes. Cela conduit à la transcription et à la régulation à la hausse d'enzymes telles que la catalase et la manganèse-superoxydedismutase mitochondriale (SOD2), éliminant ainsi les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et conférant une résistance au stress oxydatif(Sun et al., 2017).

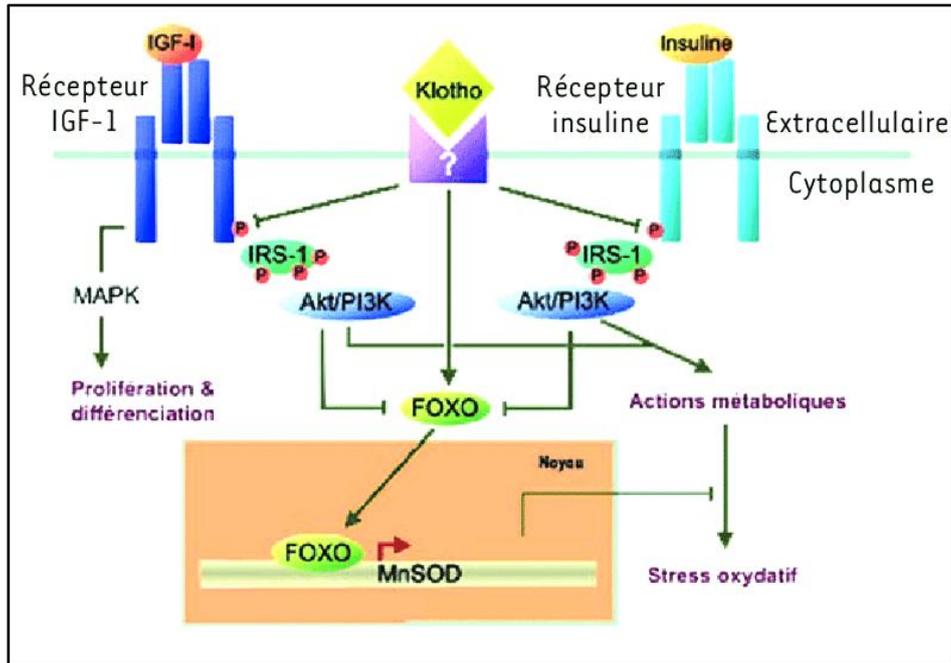


Figure 8. Mode d'action de *Klotho* dans la régulation de l'insuline/du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1)

De nouvelles études ont également montré que le gène *Klotho* peut réguler la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) et modifier l'axe GH/IGF-1. Le déficit en *Klotho* a été associé aux anomalies de croissance liées à cet axe (Sun et al., 2017).

L'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor One*) aussi appelée somatomédine C est une protéine produite par le foie, les muscles et d'autres tissus en réponse à une stimulation par l'hormone de croissance (GH). L'IGF-1 favorise la croissance osseuse et la croissance de la masse musculaire. Il stimule le métabolisme du glucose, la prolifération et la différenciation cellulaire.

Par son action inhibitrice de la voie de l'insuline/IGF-1, *Klotho* non seulement favorise la longévité, mais assure aussi un rôle suppresseur de tumeur dans de nombreux types de cancers. Toutefois, cette action anti-tumorale de *Klotho* ne se limite pas à IGF-1 mais concerne également d'autres facteurs de croissance, qu'elle régule aussi bien dans des contextes physiologiques que pathologiques (Xie et al., 2013).

2.3. Signalisation *Klotho* intracellulaire

Dans le rein et la parathyroïde, *Klotho* peut se lier à la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ sur les organites intracellulaires. Cela crée une faible concentration intracellulaire de Na^+ conduisant

au transport trans-épithélial de Ca^{2+} dans ces tissus (Imura et al., 2007). Le calcium étant indispensable dans les processus de formation des os et des dents, la contraction des muscles et le fonctionnement normal de plusieurs enzymes. Le gène *Klotho* est capable de réguler très rapidement l'absorption du calcium.

Le gène-I inductible par l'acide rétinoïque (RIG-1) est connu pour médier les cytokines pro-inflammatoires comme IL6 et IL8 qui ont été liées au vieillissement. Des études récentes montrent que *Klotho* intracellulaire peut supprimer l'activité de RIG-1 en se liant à lui et en bloquant sa multimérisation. Ceci suggère que *Klotho* a aussi un rôle dans la protection intracellulaire contre l'inflammation et la sénescence ou le vieillissement (arrêt des divisions cellulaires) (Liu et al., 2011).

2.4. Suppression de la signalisation Wnt

Une des voies de signalisation majeure inhibée par les formes membranaires et solubles de *Klotho* est la voie induite par les ligands Wnt, dont la fixation sur leur récepteur libère de son complexe de dégradation la β -caténine qui, une fois dans le noyau, va activer la transcription de gènes cibles impliqués dans le développement, le renouvellement des cellules souches, la transition épithélio-mésenchymateuse et la sénescence.

Il a été démontré que *Klotho* interagissait grâce au domaine *KKL* aux ligands Wnt1, Wnt3, Wnt4 et Wnt5. Etant donné le rôle important de la signalisation Wnt dans la physiologie, cette interaction a de nombreuses implications tant au niveau physiologique que dans le cadre de pathologies (Liu et al. 2007).

Une activation excessive de la voie conduit d'une part à l'induction de la sénescence *in vitro* et *in vivo*, et d'autre part à l'épuisement des stocks de cellules souches ainsi qu'à une différenciation altérée des progénitures (Delcroix, 2017).

2.5. Suppression de la voie du signal P53/P21

Plusieurs études *in vitro* ont démontré que *Klotho* peut ralentir la sénescence dans les lignées cellulaires en inhibant l'arrêt du cycle cellulaire médié par P53. L'augmentation de P53 provoque l'activation transcriptionnelle des inhibiteurs de la kinase dépendante de la cycline (CDK) tels que P16 et P21, ce qui conduit à l'arrêt du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S. Les expériences de Oliveira et al., (2006), ont démontré que l'inhibition de l' α -*Klotho* améliore l'expression de p16, p21, p53 et de la protéine β -galactosidase associée à la sénescence. Une autre étude d'Ikushima et al., (2006), a révélé que ces effets *in vitro* peuvent

être minimisés en traitant les cellules avec de la protéine *Klotho* recombinante (**Ikushima et al., 2006**).

2.6. Influence sur la voie de signalisation AMPc

La forme sécrétée de la protéine *Klotho* est connue pour fonctionner comme une hormone circulante. Elle peut déclencher et réguler positivement le second messager AMPc qui à son tour active la protéine kinase A dépendante de l'AMPc (PKA). Cela conduit alors à une augmentation des activités de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA), de la superoxyde dismutase dépendante du manganèse (Mn-SOD) et de l'oxyde nitrique. Ainsi, la protéine *Klotho* pourrait être la clé du maintien de l'équilibre entre les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les agents antioxydants (**Rakugi et al., 2007**).

Chapitre 3

**Les applications thérapeutiques
actuelles du gène *Klotho***

3. Les applications thérapeutiques actuelles du gène *Klotho*

Du fait de son rôle dans la longévité, *Klotho* a été particulièrement étudiée dans le contexte du vieillissement et des pathologies liées à l'âge (maladies cardiovasculaires, neuro-dégénératives, insuffisance rénale,...etc.). Son action est décrite dans presque tous les organes du corps et met en œuvre différents mécanismes selon les cibles (**Delcroix, 2017**).

3.1. Traitement des maladies cardiovasculaires (MCV)

Klotho joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie vasculaire suggérant ses implications dans les maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension, la calcification vasculaire, l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde, l'hypertrophie cardiaque et l'hypertrophie ventriculaire gauche. De nombreuses expériences *in vitro* et *in vivo* valident que la surexpression de *Klotho* améliore les pathologies cardiaques et la santé vasculaire globale. Récemment, la signalisation β -*Klotho*/FGF21 dans le myocarde s'est avérée conférer une protection au tissu cardiaque. Les activités anti-oxydantes et anti-apoptotique de *Klotho* ont été une thérapie suggérée pour les lésions ischémiques et la santé cardiovasculaire (**Olejniak et al., 2018**).

3.2. Traitement du diabète

Une étude de Lin et *al.*, (2015), a démontré que *Klotho* inhibe l'apoptose des cellules β chez les souris atteintes de diabète de type 1 induit. L'expression spécifique des cellules β de *Klotho* chez les souris traitées à la streptozotocine a protégé les cellules de l'apoptose et a montré une hyperglycémie réduite et une meilleure capacité de tolérance au glucose.

L'évaluation des taux sériques d' α -*Klotho* et de β -*Klotho* chez les patients diabétiques de type 2 a également montré une forte corrélation entre les pathologies diabétiques et une faible expression de *Klotho* par rapport aux témoins sains. Ainsi, *Klotho* est un candidat solide dans le traitement du diabète (**Nie et al., 2017**).

3.3. Détection des maladies chroniques du rein

L'IRC est la perte à long terme de la fonction rénale qui peut affecter le fonctionnement d'autres organes. Des rapports ont montré que la baisse des niveaux de *Klotho* est associée à des troubles ioniques, à une réponse inflammatoire, à une calcification vasculaire, à des troubles osseux minéraux et à une fibrose rénale dans l'IRC. Par conséquent, la protéine *Klotho* sécrétée a également été proposée comme biomarqueur diagnostique ou pronostique précoce de l'IRC. D'autres études cliniques et animales démontrent

quel'augmentation des niveaux de *Klotho* par une supplémentation en s-*KL* ou une régulation endogène à la hausse peut améliorer les symptômes de l'IRC. D'importants travaux de recherche portent également sur les stratégies de traitement utilisant *Klotho* (Zou et al., 2018).

Dans l'IRC, *Klotho* est diminué de manière linéaire, elle est donc considérée comme un biomarqueur pour la **détection** précoce des lésions rénales. Le déficit en *Klotho* contribue à la calcification vasculaire et celle des tissus chez les patients atteints d'IRC.

3.4. Les troubles cognitifs

Les troubles neurodégénératifs comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la démence sont principalement observés chez les personnes âgées. Étant donné que la protéine liée au vieillissement *Klotho* est abondamment exprimée dans le cerveau, son effet direct sur la fonction cérébrale a été un domaine de recherche très prolifique. Des études sur des modèles de souris ont révélé que *Klotho* peut non seulement protéger le cerveau des symptômes de déclin cognitif, mais peut également améliorer les fonctions cognitives chez les jeunes souris qui surexpriment la protéine. Les humains de plus de 60 ans présentant un polymorphisme du gène *KL* se sont révélés avoir une capacité cognitive supérieure à celle du groupe témoin. D'autres recherches sont en cours pour démêler les interactions complexes impliquées (Massó et al., 2015).

3.5. Traitement de l'arthrose

L'arthrose est caractérisée par la perte de l'homéostasie du cartilage, l'activation synoviale et le remodelage osseux sous-chondral.

Dans un travail récent de Chuchana et al.(2018), il a été découvert que la s-*KL* ou *Klotho* sécrété confère l'intégrité du cartilage. Les chondrocytes articulaires expriment localement s-*KL* au cours de la chondrogenèse précoce qui décline au stade terminal de différenciation.

Cependant, l'inversion de la dégénérescence du cartilage induite par la collagénase a été observée via l'expression ectopique de l' α -*KL* sécrétée dans les articulations, indiquant sa fonction chondroprotectrice.

3.6. Autres domaines de recherche

La recherche sur le gène *Klotho* a pris beaucoup d'ampleur au cours des dernières années et les preuves montrent le rôle protecteur de la protéine *Klotho* contre de nombreuses

pathologies, notamment la cataracte, la fibrose d'organes, la sarcopénie, les troubles de la réparation des plaies, les troubles de la marche, le vieillissement cutané, la polyarthrite rhumatoïde et même le cancer. De plus, *s-KL* est également un marqueur proposé pour le diagnostic et le pronostic de diverses maladies.

Conclusion

Conclusion

Le gène *Klotho* qui a été découvert de manière fortuite, se montre jour après jour non seulement à la base de l'équilibre d'une partie du métabolisme chez l'homme mais aussi comme un allié de plusieurs contrôleurs des phénomènes biologiques qui assurent un vieillissement tardif mais surtout en bonne santé.

Comprendre les mécanismes moléculaires de *Klotho* pourrait aider à décoder le processus de vieillissement. *Klotho* pourrait également être une cible prometteuse pour des interventions thérapeutiques. Un médicament anti-âge pourrait bientôt devenir une réalité, ajoutant plus d'années en bonne santé à votre vie.

Il est également important de considérer les applications cliniques potentielles de *Klotho* qui pourraient être utiles dans le traitement de nombreuses maladies.

L'état des connaissances permet de nos jours d'envisager deux grandes stratégies quant à l'application des connaissances sur le gène *Klotho* et sa protéine. En effet la thérapie génique et l'utilisation de la protéine *Klotho* recombinée ont montré des résultats très encourageants dans des modèles précliniques surtout en ce qui concerne les maladies liées au vieillissement. Les pistes médicales pour vieillir en bonne santé sont nombreuses et *Klotho* est très prometteur, cependant le chemin reste encore assez long quant à son utilisation puisqu'il reste à déterminer les conditions d'administration (le moment, la posologie, voie d'administration)

Même si beaucoup d'informations ont été découvertes sur le gène *Klotho* et sa protéine transmembranaire, il reste à déterminer le mode d'action de la forme sécrétée (quels sont ses récepteurs et comment intervient-elle dans les cellules qui ne la produisent pas)

Comme dans toutes les thérapies il est très important de déterminer le degré de dangerosité quant à celle qui fait appelle au gène *Klotho* et à son produit c'est-à-dire la protéine *Klotho*.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- **Andrade L, Rodrigues E C, Samirah A G, and Irene L. N., (2018).** Acute Kidney Injury as a Condition of Renal Senescence. *CellTransplantation*, Vol. 27(5) 739–753.
- **Antoine J M, Czernichow P, Housset B, Varet B., (2010).** Vieillesse, livre numérique, 2^{ème} édition, Publisher : Elsevier Masson, ISBN : 9782294720987. P272.
- **Bacchetta J, Cochat P, and Salusky I B., (2011).** FGF23 and *Klotho*: the new cornerstones of phosphate/calcium metabolism, *Arch Pediatr*. 18(6): 686 – 695.
- **Buchanan S, Combet E, Stenvinkel P, and Shiels P G.,(2020).** *Klotho*, Aging, and the Failing Kidney, REVIEW article *Front. Endocrinol*, <https://doi.org/10.3389/fendo>.
- **Cağlayan E, Turan K., 2016.** The effects of DNA methyl transferases on antiaging *klotho* gene expression, *Turkish Journal of Biology*, *Turk J Biol* (2016) 40: 797-806.
- **Cararo-LopesMM, HenriqueC, MazucantiY, ScavoneC, Kawamoto E M, Berwick D C., (2017).** The relevance of α -*KLOTHO* to the central nervous system: Some key questions, *Ageing Research Reviews-Volume 36*, July 2017, Pages 137-148.
- **Chang Hu M , Kuro-oM, and Moe O W., (2012).** The emerging role of *Klotho* in clinical nephrology, *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jul; 27(7): 2650 – 2657.
- **Cheng X, Zhou Q, Lin S, Wu R., (2010).** Fosinopril and valsartan intervention in gene expression of *Klotho*, MMP-9, TIMP-1, and PAI-1 in the kidney of spontaneously hypertensive rats. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010;35:1048–1056.
- **Chuchana P, Mausset A L, Bonnefont M M, Espinoza F, Teigell M, Toupet K, Ripoll C, Djouad F, Noel D, Jorgensen C, Brondello J M., (2018).** Secreted α -*Klotho* maintains cartilage tissue homeostasis by repressing NOS2 and ZIP8MMP13 catabolic axis, *Aging (Albany NY)*. 10(6): 1442–1453. Published online 2018 Jun 19. doi: 10.18632/aging.101481.
- **Delcroix V., (2017).** Rôle de *Klotho* dans la chimio-sensibilisation des liposarcomes différenciés : étude des voies de signalisation impliquées. Médecine humaine et pathologie, Thèse de doctorat de l'Université de Bordeaux, p 40.
- **Elghoroury E A., Fadel F I, Elshamaa M F. et al., (2018).** *Klotho*G-395A gene polymorphism: impact on progression of end-stage renal disease and development of cardiovascular complications in children on dialysis. *Pediatric Nephrology*, pp. 1–9.

- **Fon Tacer, K. et al., (2010).** Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse. *Mol. Endocrinol.*Baltim. Md 24, 2050–2064.
- **Gibert A., (2017).**Impact de la supplémentation en phosphore sur l'évolution du fgf 23 chez les patient(e)s anoréxiques en situation de dénutrition, these de Doctorat, Université de Picardie, Jules vernes, pp.20.
- **Hai T. Vo, Ann M. Laszczyk, and Gwendalyn D., (2018),** *Klotho*, the Key to Healthy Brain Aging? *Brain Plast.*3(2): 183–194. doi: 10.3233/BPL-170057.
- **Hanson K, Fisher K, Hooper N., (2021).** "Exploiting the neuroprotective effects of α -*Klotho* to tackle ageing- and neuro-dégénération-related cognitive dysfunction". *Neuronal Signaling.* 5 (2): NS20200101.
- **Huang CH L., (2010).** Regulation of ion channels by secreted *Klotho*: mechanisms and implications, Department of Medicine, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA, mini review. *Kidney international* 77, 855-860.
- **Huang CH L., (2012).** REGULATION OF ION CHANNELS BY SECRETED *KLOTHO*, Chapter 7, *landes Bioscience and Springer Science + Business media*, p100-101.
- **IBL (Immuno-Biological Laboratories)-America Timeline, (2020).** *Klotho* : The longevity Factor, in <https://www.ibl-america.com/blog/klotho-the-longevity-factor/>
- **Ikushima M, Rakugi H, Ishikawa K, et al., (2006).** Anti-apoptotic and anti-senescence effects of *Klotho* on vascular endothelial cells. *BiochemBiophys Res Commun* 339:827–832.
- **Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A, Obuse C, Togashi K, Tominaga M, Kita N, Tomiyama K, Iijima J, Nabeshima Y, Fujioka M, Asato R, et al., (2007).** α -*klotho* as a regulator of calcium homeostasis. *Science.*316:1615–8. doi: 10.1126/science.1135901.
- **Janson L, Pettersson U., (1990).** Cooperative interactions between transcription factors Sp1 and OTF-1. *Prod NatlAcadSciUSA*;87: 4732 – 4736.
- **Javier A. Neyraet M, Chang Hu, (2017).** Potential Application of *Klotho* in Human Chronic Kidney Disease. Published online 2017 Jan 20.
- **Kappeler L, De Magalhaes C F, Le Bouc Y and Holzenberger M., (2006).** Aging, genetics and the somatotropic axis, An article of the journal *M/S: Médecine sciences*, Volume 22, Number 3, p. 259 – 265.

- **Kuro M, (2010).** *Klotho* and β *Klotho*, Part of the Advances in Experimental Medicine and Biology book series (AEMB, volume 728), pp 25 – 40.
- **Kurosu H., (2005).** Suppression of aging in mice by the hormone *Klotho*. *Science*.309:1829 – 33. doi: 10.1126/science.1112766.
- **Le Gall J Y, Ardaillou R., (2009).** The Biology of aging, Bull. Acad. Natle Méd, 193, no 2, 365 - 404.
- **Liu F, Wu S, Ren H, Gu J., (2011).** *Klotho* suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation. *Nat Cell Biol*. 13:254–U396. doi: 10.1038/ncb2167.
- **Liu, H. et al., (2007).** Augmented Wnt Signaling in a Mammalian Model of Accelerated Aging. *Science* 317, 803 – 806.
- **Massó A. Sánchez A. Gimenez-Illort L. Lizcano J M. Cañete M. García B. Torres-lista V. Puig M. Bosch A. Chillon M., (2015).** Secreted and Transmembrane α *Klotho* Isoforms Have Different Spatio-Temporal Profiles in the Brain during Aging and Alzheimer's Disease Progression. *PLOS ONE*. No V.
- **Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-iida T, Nagai R, M. Kuro-O, and Nabeshima Y I., (1998).** “Identification of the human *klotho* gene and its two transcripts encoding membrane and *Klotho* protein,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 242, no. 3, pp. 626 – 630).
- **Mitobe M, Yoshida T, Sugiura H, Shirota S, Tsuchiya K, Nihei H., (2005).** Oxidative stress decreases *klotho* expression in a mouse kidney cell line. *Nephron Exp Nephrol.*; 101: e67 – e74.
- **Morel Y et Barouki R., (1998).** Influence du stress oxydant sur la régulation des gènes. *Médecinesciences*. Vol 14. 713-721.
- **Moreno J A, Izquierdo M C, Sanchez-Niño M D, et al., (2011).** The inflammatory cytokines TWEAK and TNF α reduce renal *klotho* expression through NF κ B. *J Am Soc Nephrol*. 22:1315 – 1325.
- **Nita K. Nagano N. Tsuchiya K., (2014).** Fibroblast Growth Factor 23/*Klotho* Axis in Chronic Kidney Disease, *Nephron Clin Pract* 128:1 – 10.
- **Olejniak A, Franczak A, Krzywonos-Zawadzka A, Kaluźna-Oleksy M, and Billula I, (2018).** The Biological Role of *Klotho* Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. *BioMed Research International*, Article ID 5171945.

- **Pacheco A P, Goncalves M., (2014).** *Klotho*: its various functions and association with sickle cell disease subphenotypes. Review Article, *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2014.07.022>
- **Paluszczak M T, Bartman W, and Adamczyk-Sowa M., (2018).** *Klotho* protein in neurodegenerative disorders, *Neurol Sci.* 39(10): 1677–1682.
- **Prié D, Ureña P T, Friedlander G., (2009).** Fibroblast Growth Factor 23-*Klotho*: a new axis of phosphate balance control, issue: *Médecine / Sciences (Paris)*; 25: 489–496.
- **Rakugi H, Matsukawa N, Ishikawa K, et al., (2007).** Anti-oxidative effect of *Klotho* on endothelial cells through cAMP activation. *Endocrine* 31:82 – 87.
- **Risul A., (2018).** The Role Of *Klotho* In Mineral Metabolism And Inflammation, From the Department of Laboratory Medicine, Division of Experimental Cancer Medicine, Karolinska Institut et, Stockholm, Sweden, p.10.
- **Sablonniere B., (2015).** Le cerveau, les clés de son développement et de sa longévité, Odile Jacob Sciences, book, ISBN 978-2-7381-6618-0. 264p.
- **Saito K, Ishizaka N, Mitani H, Ohno M, Nagai R., (2003).** Iron chelation and a free radical scavenger suppress angiotensin II-induced downregulation of *klotho*, an anti-aging gene, in rat. *FEBS Lett.* 551: 58 – 62.
- **Segawa, H, et al., (2007).** Correlation between hyperphosphatemia and type II Na-Pi cotransporter activity in *Klotho* mice. *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.* 292, F769 – F779.
- **Semba R D, Moghekar A R, Hu J, Sun K, Turner R, Ferrucci L, et al., (2013).** *Klotho* in the cerebrospinal fluid of adults with and without Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 558:37–40. doi: 10.1016/j.neulet.2013.10.058.
- **Sun X, Chen, W D, Wang Y D., (2017).** DAF-16/FOXO Transcription Factor in Aging and Longevity. *Front. Pharmacol.* 8, 548.
- **Turan K, Ata P., (2011).** Effects of intra- and extracellular factors on anti-aging *klotho* gene expression. *Genet Mol Res*; 10 : 2009–2023.
- **Wang H L, Xu Q, Wang Z, et al., (2010).** A potential regulatory single nucleotide polymorphism in the promoter of the *Klotho* gene may be associated with essential hypertension in the Chinese Han population. *Clin Chim Acta*; 411 : 386 – 390.
- **Wang Y, Gjesun Z., 2009.** Current understanding of *Klotho*, *Ageing Research Reviews*, Volume 8, Issue 1, Pages 43-51.

- **Wu D, Du H, Yang X, YangMin, PangX, Xu Y., (2017).** Serum *klotho* protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus. Elsevier, Journal of Diabetes and its Complications. Volume 31, Issue 3, Pages 594-598.
- **Xie B, Chen J, Liu B, Zhan J., (2013).** *Klotho* Acts as a Tumor Suppressor in Cancers. Pathol. Oncol. Res. 19, 611 – 617.
- **XueY, Sun Z., (2015).** Molecular Basis of *Klotho*: From Gene to Function in Aging. Endocrine Reviews, 36(2): 174–193; doi : 10.1210/er.2013-1079.
- **Zhou Q, Lin S, Tang R, Veeraragoo P, Peng W, Wu R., (2010).** Role of fosinopril and valsartan on *Klotho* gene expression induced by angiotensin II in rat renal tubular epithelial cells. *Kidney Blood Press Res.* 33: 186 – 192.
- **Zou1 D, Wu W, He Y, Ma S and Gao J., (2018).** The role of *Klotho* in chronic kidney disease. *BMC Nephrology.* 19:285.

Résumé

Depuis que les chercheurs pratiquent la transgénèse, beaucoup de gènes ont été découverts par la perte de leurs fonctions et le gène *Klotho* est l'un d'entre eux. La régulation de ce gène lui permet de s'exprimer en donnant une protéine sous trois formes, une transmembranaire et les deux autres solubles. Ce gène est actif essentiellement dans les cellules du cerveau et des reins mais par sa protéine *Klotho* sous forme soluble qui se comporte comme une hormone, il intervient dans la régulation de beaucoup de fonctions dont la résultante des effets est l'antivieillesse. Parmi les fonctions biologiques faisant intervenir la protéine *Klotho*, il y a la protection contre le stress oxydatif, l'inflammation, la sénescence cellulaire et l'apoptose.

Dans le domaine médical, la protéine *Klotho* s'est avérée être un bon marqueur dans le pronostic, le diagnostic mais aussi le traitement de maladies comme l'IRC. Cette protéine semble aussi être une bonne candidate quant à la thérapie contre certains cancers.

L'utilisation de ce gène en médecine se dirige vers deux stratégies, la thérapie génique ou la supplémentation en protéine *Klotho*.

Mots clés : gène *Klotho* – IRC – fonctions biologiques de *Klotho* – applications de *Klotho* – expression et régulation.

Abstract

Since researchers practice transgenesis, many genes have been discovered by the loss of their functions and the *Klotho* gene is one of them. The regulation of this gene allows it to express itself by giving a protein in three forms, a transmembrane and the other two soluble. This gene is mainly active in the cells of the brain and the kidneys, but through its *Klotho* protein in soluble form, which behaves like a hormone, it intervenes in the regulation of many functions, the resulting effects of which are anti-aging. Among the biological functions involving the *Klotho* protein, there is protection against oxidative stress, inflammation, cellular senescence and apoptosis.

In the medical field, the *Klotho* protein has proven to be a good marker in the prognosis, diagnosis and also the treatment of diseases such as CKD. This protein also seems to be a good candidate for therapy against certain cancers.

The use of this gene in medicine is directed towards two strategies, gene therapy or *Klotho* protein supplementation

Key words : *Klotho* gene – IRC – Biological functions of *Klotho* – applications of *Klotho* – expression and regulation

ملخص

منذ أن مارس الباحثون عملية التحول الجيني، تم اكتشاف العديد من الجينات بفقدان وظائفها وجين كلوثو هو أحد هذه الجينات. يسمح تنظيم هذا الجين بالتعبير عن نفسه من خلال إعطاء بروتينين بثلاثة أشكال، أحدهما عبر الغشاء والآخر حر. ينشط هذا الجين بشكل رئيسي في خلايا الدماغ والكليتين، وفي شكله الحر يتصرف مثل الهرمون، حيث يتدخل في تنظيم العديد من الوظائف التي ينتج عنها تأثير مضاد للشيخوخة. من بين الوظائف البيولوجية التي يعمل عليها بروتين كلوثو، نجد الحماية ضد التأكسد والالتهاب، الشيخوخة الخلوية وموتها المبرمج.

في المجال الطبي، أثبت بروتين كلوثو أنه علامة جيدة في التشخيص وعلاج الأمراض مثل القصور الكلوي. يبدو أن هذا البروتين أيضاً مرشح جيد للعلاج ضد بعض أنواع السرطان.

يتم توجيه استخدام هذا الجين في الطب نحو استراتيجيتين، العلاج الجيني أو مكملات بروتين كلوثو.

الكلمات المفتاحية : جين كلوثو – القصور الكلوي – الوظائف البيولوجية لكلوثو – تطبيقات كلوثو – التعبير والتنظيم