

Las Parcas de Goya: conociendo a Klotho

Goya's *The Fates*: Meeting Klotho.

Ricardo Parra Guerra,¹ Eduardo Corona Rodarte²

Las Parcas (**Figura 1**) es una pintura del artista español Francisco de Goya y Lucientes (1746-1828). Fue pintada con la técnica de óleo al seco y es parte de su serie de 14 cuadros conocida como Pinturas negras, que ganaron su nombre debido al uso de pigmentos oscuros y negros y a su temática sombría. Originalmente decoraban dos habitaciones en la planta baja y alta de la Quinta del Sordo, una casa de campo en las afueras de Madrid, cerca del río Manzanares, que obtuvo su nombre antes de ser adquirida por Goya en 1819.¹ Esta composición representa una de las obras más intensas y oscuras de Goya y se caracteriza por su estilo realista y su temática siniestra.

Las Parcas es una representación de las moiras, que eran tres diosas que controlaban el destino de los seres humanos en la mitología griega. Cloto (la hilandera) hacía girar el hilo, que representaba la vida, en su rueca, mientras Láquesis (la que echa a suertes) lo medía y decidía la longitud que tendría. Finalmente, Átropos (la inexorable o inflexible), la más temible de las tres, tenía la responsabilidad de poner fin a la existencia del hombre cortando el hilo con sus tijeras afiladas. Se decía que estas diosas eran inmutables e ineludibles, y que su papel era determinar el curso de la vida de cada individuo desde su nacimiento hasta su muerte.²

En la pintura las tres figuras femeninas están envueltas en sombras, lo que aumenta el dramatismo y la sensación de misterio. También puede verse un hilo de vida en las manos de las diosas. Se muestra a Átropos sosteniendo unas tijeras para cortar el hilo de la vida; Cloto, que en

¹ Departamento de Nefrología, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Jalisco, México.

² Departamento de Dermatología, Instituto Dermatológico de Jalisco José Barba Rubio, Jalisco, México.

Recibido: 6 de febrero 2023

Aceptado: 22 de febrero 2023

Correspondencia

Eduardo Corona Rodarte
eduardo.corona.rodarte@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Parra-Guerra R, Corona-Rodarte E. *Las Parcas* de Goya: conociendo a Klotho. Med Int Méx 2024; 40 (4): 271-275.



Figura 1. *Las Parcas* (Átropos) 1798-1901. Francisco de Goya y Lucientes. Las parcas son representadas como tres mujeres ancianas con vestimenta tenebrosa y capuchas negras. Están situadas en un entorno oscuro y sombrío, con una luz tenue que ilumina sus rostros y cuerpos. La expresión de las parcas es seria y aterradora, sugiriendo su poder sobre el destino humano. Derechos de autor: Museo Nacional del Prado.

esta pintura tiene un muñeco que representa la vida (**Figura 2**) en lugar de su rueca o huso, y Láquesis, que se representa mirando a través de una lente o espejo que simboliza el tiempo, pues era la que medía la longitud de la hebra.

Además de estas tres figuras femeninas suspendidas en el aire, hay una cuarta figura, de frente con las manos atrás. Si esta interpretación es correcta, las parcas estarían decidiendo el destino de esta persona, cuyas manos atadas no pueden resistirse a su suerte.³

El cuadro es un ejemplo de la obsesión de Goya con la muerte y la locura, y su desafío a las tradiciones artísticas y temáticas de su época. La atmósfera sombría y la técnica realista son características distintivas de su estilo y hacen de *Las Parcas* una de las obras más memorables de su carrera.

En la literatura y el arte las moiras son un símbolo recurrente del destino irrevocable y de la mortalidad humana. Son un recordatorio de la fragilidad humana y del carácter efímero de la vida. En lo que respecta a la Medicina actual, las moiras se hacen presentes una vez más, demostrando su carácter inmutable.

En 1997 se identificó por primera vez un gen que, cuando se alteraba en ratones transgénicos, causaba un fenotipo similar a los rasgos asociados con el envejecimiento prematuro. Este gen fue nombrado Klotho, en honor a la diosa griega, debido a su asociación con el hilo de la vida y el destino. El gen se encarga de codificar una proteína transmembrana, cuya función se desconocía en ese momento, que se expresa principalmente en el túbulo contorneado distal de los riñones.⁴



Figura 2. Cloto es representada en la pintura como una mujer anciana y afligida, con una larga tela o hilo en su mano derecha, que simboliza su papel en el control del destino humano. La expresión de Cloto es sombría y resignada, que sugiere la difícil tarea que desempeña en el curso de la vida humana.

Posteriormente se demostró que Klotho es el correceptor obligado del factor de crecimiento de fibroblasto 23 (FGF23). De hecho, esto se descubrió debido a observaciones de que los ratones con eliminación del gen de FGF23 tenían un fenotipo de envejecimiento idéntico al de los ratones deficientes de Klotho.⁴

La familia de FGF tiene 22 miembros, la mayor parte actúan como factores de crecimiento con importante actividad mitogénica; sin embargo, FGF19, FGF21 y FGF23 funcionan como factores

endocrinos; estos FGF endocrinos necesitan un correceptor para poder unirse con alta afinidad a su receptor (FGFR), ahí es donde juega su papel la proteína Klotho.^{4,5}

Existen dos proteínas homólogas de Klotho: α Klotho y β Klotho. α Klotho es el correceptor de FGF23, mientras que β Klotho es el correceptor de FGF21 y FGF19.⁶ Estas dos proteínas Klotho no se encuentran en todo el cuerpo, por lo que su existencia y combinación con su correceptor determinan dónde actúan y qué efectos hormonales ejercen los FGF.

Klotho tirando del hilo de su rueca

FGF23 es una hormona fosfática, cuando ésta se une al complejo Klotho-FGFR provoca la disminución de la proteína de transporte de fosfato dependiente de sodio 2A (NPT2A) localizada en el borde en cepillo de las células del túbulo proximal, en donde reabsorbe de manera transcelular hasta el 85% del fosfato filtrado a través del glomérulo.⁷

En la enfermedad renal crónica se produce un aumento secundario de FGF23. A medida que disminuye la cantidad de nefronas se requiere un aumento en la excreción de fósforo por nefrona para mantener el equilibrio. Esto se logra aumentando la expresión de FGF23. El aumento de FGF23 reduce las concentraciones de vitamina D activa, lo que a su vez aumenta las concentraciones de PTH. Los valores elevados de PTH aumentan aún más las concentraciones de FGF23, por lo que las concentraciones de vitamina D activa continúan disminuyendo. Esta combinación de concentraciones altas de FGF23 y bajas de vitamina D activa suprime la expresión de α Klotho, lo que provoca resistencia a FGF23 en el riñón, lo que aumenta las concentraciones de fósforo posprandial, creando un ciclo de retroalimentación que exacerba el trastorno mineral óseo en la enfermedad renal crónica.⁷

Lo interesante es que los ratones con deficiencia de α Klotho tienen hiperfosfatemia que se acompaña de un fenotipo que es característico del envejecimiento prematuro: escaso crecimiento, atrofia de múltiples órganos, calcificación vascular, sarcopenia, hipertrofia cardíaca y fibrosis, osteopenia, disminución de la audición, deterioro cognitivo y esperanza de vida disminuida. La mayor parte de estos síntomas disminuye al reducir la ingesta de fosfato en estos ratones. La semejanza entre estos ratones con deficiencia de α Klotho y las manifestaciones de la enfermedad renal crónica es grande, por lo que algunos autores ven a la enfermedad renal crónica como un modelo clínico de envejecimiento prematuro.⁴

Existe una forma soluble de α Klotho, resultado del desprendimiento de ectodominio de la proteína transmembrana, que puede circular en la sangre, orina y líquido cerebro-espinal,⁸ que también participa en procesos sistémicos asociados con el envejecimiento; de hecho, las concentraciones séricas de α Klotho también declinan en la enfermedad renal crónica.

Las funciones y acciones de α Klotho soluble apenas comienzan a describirse, pero destacan sus efectos renoprotectores en modelos animales de lesión renal aguda y enfermedad renal crónica, la inhibición de los efectos fibróticos del TGF β 1, la prevención de estados proteinúricos, inductor de fosfaturia independiente de FGF23 y aumento en la producción de óxido nítrico e integridad vascular.⁴

Por último, el complejo de β Klotho en unión con su factor FGF21 también puede considerarse implicado en procesos con efectos antienvjecimiento, porque la unión β Klotho-FGF21 produce un cambio a un estado metabólico catabólico y activa el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal. Esto genera mejoría en la sensibilidad a la insulina, lipólisis, cetogénesis, gluconeogénesis y oxidación de ácidos grasos, además de aumentar

la resistencia a la hormona del crecimiento y reducir la expresión del factor similar a la insulina tipo 1 (IFG1). Todo esto asemeja un estado de ayuno y restricción calórica, intervenciones a las que se ha atribuido favorecer la longevidad al suprimir procesos de envejecimiento y aumentar la esperanza de vida en varios modelos animales, incluso humanos.⁹

En la enfermedad renal crónica se han observado concentraciones séricas aumentadas de FGF21, lo que podría considerarse un intento del organismo por aumentar la supervivencia. Sin embargo, las concentraciones elevadas de FGF21 también se han relacionado con importantes efectos adversos en modelos animales, como ciclos de sueño-vigilia alterados con sus consecuentes efectos en la presión arterial y depresión, osteopenia y efectos reproductivos negativos.⁹

Por todo lo anterior, actualmente se buscan dianas terapéuticas en estos complejos sistemas endocrinos que permitan intervenir en distintos trastornos, como la enfermedad renal crónica, la arterioesclerosis y el envejecimiento.

En la mitología, las Moiras se describen como figuras terribles y severas y a menudo se les asociaba con la muerte y el sufrimiento. Sin embargo, también se les veneraba como diosas sagradas y se creía que poseían un conocimiento profundo del destino, por lo que la ciencia aún tiene la tarea de descifrar el conocimiento que las Moiras y Klotho esconden, queda un largo camino por recorrer para lograr la comprensión de cómo es que Klotho, la hiladora, gira el huso y entrega el hilo de la vida a cada mortal en la Tierra.

REFERENCIAS

1. Las Parcas (átropos). Colección Museo Nacional del Prado. <https://www.museodelprado.es/coleccion/obra-de-arte/las-parcas-atropos/8c8672a8-953e-4c00-9d49-c97fd1ed203f>

2. Fernández Guerrero O. Cronos y Las Moiras. Lecturas de la temporalidad en la mitología griega. *Pensamiento Revista de Investigación e Información Filosófica* 2014; 70: 313-6. doi:10.14422/pen.v70.i263.y2014.004
3. Santos-Bueso E, Sáenz-Francés F, García-Sánchez J. Átropos o Las Parcas. *Francisco de Goya y Lucientes. Arch Soc Esp Oftalmol* 2013; 88. doi:10.1016/j.oftal.2012.09.010
4. Kuro-o M. The klotho proteins in health and disease. *Nature Rev Nephrol* 2018; 15: 27-44. doi:10.1038/s41581-018-0078-3
5. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: Physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Ann Rev Physiol* 2013; 75: 503-33. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183727
6. Kurosu H, Choi M, Ogawa Y, Dickson AS, Goetz R, Eliseenkova AV, et al. Tissue-specific expression of β Klotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. *J Biol Chem* 2007; 282: 26687-95. doi:10.1074/jbc.m704165200
7. L. YAS, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW. Chronic kidney disease - mineral bone disorder. *Brenner & Rector's the kidney*, Philadelphia: Elsevier; 2020: 1813-5.
8. Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Current Opin Nephrol Hypertension* 2006; 15: 437-41. doi:10.1097/01.mnh.0000232885.81142.83
9. Anuwatmatee S, Tang S, Wu BJ, Rye K-A, Ong KL. Fibroblast growth factor 21 in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2019; 489: 196-202. doi:10.1016/j.cca.2017.11.002

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.