



Mecanismos de envejecimiento renal Renal aging mechanisms

¹Dr. Dany Montero Valverde

Hospital Manuel Mora Valverde - Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS),
Puntarenas, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-0752-7756>

²Dr. Ignacio Abarca Brenes

Hospital Manuel Mora Valverde - Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS),
Puntarenas, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-3050-3480>

³Dra. Mariana Pacheco Muñoz

Hospital Manuel Mora Valverde - Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS),
Puntarenas, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-9786-7687>

Recibido
15/02/2022

Corregido
07/03/2022

Aceptado
05/04/2022

RESUMEN

Los riñones son de los órganos que sufren más cambios durante el envejecimiento. Existe una serie de mecanismos involucrados en el proceso de senescencia renal que explican los cambios estructurales, funcionales y moleculares que suceden intrínsecamente en este órgano. Uno de los más estudiados es el gen Klotho, cuya disminución favorece que los procesos dañinos conlleven a arteriosclerosis y la progresión de daño renal permanente. Otros mecanismos detallados en esta revisión incluyen el factor de crecimiento fibroblástico 23, la senescencia celular, el acortamiento de telómeros, la inflamación crónica y la señalización Wnt, que suele estar sobreexpresada durante el envejecimiento. Comprender estos mecanismos favorecerá a futuro la implementación de diferentes intervenciones, para detener o enlentecer la fibrosis y esclerosis que se desarrolla en los adultos mayores conforme aumenta la edad.

PALABRAS CLAVE: Mecanismos de envejecimiento, estrés oxidativo, senescencia renal, gen Klotho, inflamación crónica.

ABSTRACT

The kidneys are one of the organs that undergoes the most changes during aging. There are a series of mechanisms involved in the renal senescence process that explain the structural, functional and molecular changes that occur intrinsically in this organ. One of the most studied is the Klotho gene, whose decrease favors harmful processes that lead to arteriosclerosis and the progression of permanent kidney damage. Other mechanisms detailed in this review include fibroblast growth factor 23, cellular senescence, telomere shortening, chronic inflammation, and



Wnt signaling that is often overexpressed during aging. Understanding these mechanisms will favor the implementation of different interventions in the future to stop or slow down the fibrosis and sclerosis that develops in older adults with increasing age.

KEY WORDS: oxidative stress, renal senescence, Klotho gene, chronic inflammation.

¹Médico especialista en Geriátría y Gerontología, graduado de la Universidad de Hispanoamericana (UH). Cód. [MED11130](#). Correo: dannymonterov0409@gmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16518](#). Correo: igabarca95@gmail.com

³Médica especialista en Pediatría, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED14571](#) Correo: maripachecomunoz@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos que conducen a fibrosis, tanto en el envejecimiento renal como en el daño renal, son complejos, e involucran múltiples fenómenos patológicos y vías de señalización. Entre los factores implicados se encuentran la señalización proinflamatoria / fibrótica, la pérdida de factores renoprotectores como el gen Klotho y proteínas morfogenéticas óseas, además de alteraciones vasculares y el estrés oxidativo.

Las patologías de mayor prevalencia en los adultos mayores, como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial, así como diferentes agentes externos como el tabaquismo, predisponen a un desbalance entre los factores protectores y lesivos renales (1,2).

El objetivo de esta revisión es comprender cómo actúan los diferentes mecanismos de envejecimiento y la forma en la cual interactúan entre sí, favoreciendo la aparición de glomeruloesclerosis, atrofia tubular, fibrosis intersticial y fibrosis de la íntima arterial a nivel renal.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de los principales artículos y estudios publicados en los idiomas inglés y español, entre el año 2017 y el 2021, esto utilizando diferentes bases de datos médicas como PubMed,

Cochrane Library y Cinhal. Se obtuvo un total de 27 artículos utilizando palabras de búsqueda como “mecanismos de envejecimiento”, “estrés oxidativo”, “senescencia renal” y “Klotho”. Posteriormente, se leyó cada uno de forma completa y se descartaron seis debido a que no cumplían con información relevante para el objetivo de este artículo.

NIVELES DE KLOTHO

El gen Klotho es una proteína transmembrana de 130 kDa, la cual se encuentra predominantemente en los túbulos distales, proximales y colectores de los riñones. Además, también está presente en la glándula paratiroides, el plexo coroideo y en el endotelio.

Existen tres formas diferentes de esta proteína: la forma klotho-cut, de poca repercusión biológica; la forma completa, que está unida a la membrana y actúa como correceptor del factor de crecimiento fibroblástico 23; y la forma secretada (2,3).

El Klotho se identificó originalmente como un gen mutado en una cepa de ratones, los cuales presentaban un síndrome parecido al envejecimiento prematuro. Se vio que la sobreexpresión de este gen prolongó la vida del ratón, sugiriendo que tiene efecto como un supresor del envejecimiento (2,3,4).

Suele estar regulado principalmente por la señal del receptor gama activado por

proliferadores de peroxisomas (PPAR- γ), el cual aumenta la síntesis de este gen. El calcitriol también puede aumentar su expresión, principalmente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y alto consumo de fósforo. Entre los factores que disminuyen la expresión del gen Klotho se encuentran el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23), el estrés oxidativo y la angiotensina II, a través de sus receptores tipo 1 y del aumento de la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral alfa (TACE). En los pacientes con ERC es evidente una disminución precoz del Klotho, aumentando la susceptibilidad de calcificación vascular por entrada de fósforo a las células del músculo liso, así como también de arterioesclerosis, osteoporosis, calcificación ectópica, envejecimiento prematuro, apoptosis y progresión de la enfermedad renal (3,4).

Conforme aumenta la edad, los niveles de Klotho disminuyen, conllevando a una aceleración del proceso de arteriosclerosis y progresión de la enfermedad del riñón, como se mencionó previamente. Por el contrario, se ha identificado que las personas con una mayor expresión funcional de Klotho tienen una mayor esperanza de vida (3,4).

Los múltiples fenotipos de envejecimiento causados por la mutación de esta proteína están mediados por su acción hormonal, a través de su unión con un receptor de la superficie celular y la supresión de las señales de la insulina intracelular por el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). La inhibición de la señalización de la insulina/IGF-1 por parte del Klotho se asocia con una mayor resistencia al estrés oxidativo. La angiotensina II podría ser la razón de la disminución de la expresión del Klotho a nivel renal durante el

envejecimiento, mediado por inducción del estrés oxidativo (3,4).

Dado a lo anterior, es obligatorio conocer acerca de este gen cuando se habla de senescencia renal. Por su destacada implicación en las vías y procesos de envejecimiento, así como su participación en la regulación del homeostasis del fosfato, la señalización de la insulina, y la señalización Wnt involucrada en la regulación del metabolismo óseo, el Klotho es considerado una proteína antienvjecimiento (3,4).

EJE FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 23 Y GEN KLOTHO

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) es una proteína de 251 aminoácidos y de 32 kDa, sintetizada y secretada por las células óseas, principalmente el osteoblasto. Su acción biológica depende del gen Klotho, el cual actúa como correceptor. Esta proteína también se expresa en otros órganos como el corazón, el hígado, las glándulas tiroideas y paratiroides, el intestino y el músculo esquelético (4,5).

La función del FGF23 está mediada por la paratohormona (PTH), la vitamina D activa y el gen Klotho. Este factor regula las acciones biológicas de estas sustancias en hueso, paratiroides, corazón y riñones (4,5).

Un aumento fisiológico de FGF23 se reconoce cada vez más como una de las anomalías metabólicas más tempranas que se producen en la ERC, observándose incrementos aún con la función renal relativamente conservada. Se considera que las elevaciones de este factor son una respuesta fisiológica apropiada para mantener el equilibrio normal de fósforo, ya que sus concentraciones elevadas se asocian con mayor mortalidad, eventos

cardiovasculares y progresión de daño renal. Es por esta razón que existe un interés creciente en descubrir nuevos biomarcadores de deterioro de la función renal, particularmente en descubrir aquellos que pueden proporcionar información pronóstica valiosa en las primeras etapas de la enfermedad renal. Dada la asociación entre FGF23 elevado y el daño renal, se ha planteado la hipótesis de utilizarlo como uno de estos biomarcadores (4,5).

Drew et al., en el estudio “Salud, envejecimiento y composición corporal”, demostraron que las concentraciones más altas de FGF23 no se asociaron consistentemente con la disminución de la función renal en la población anciana que vive en la comunidad, sino que se relacionan con el ajuste de comorbilidades y la tasa de filtración glomerular (TFG) basal. Este estudio incluyó 2496 adultos mayores con una edad media de 75 años, todos con buen funcionamiento renal estimado al inicio del estudio, a los cuales posteriormente se les dio seguimiento a los 3 años y 10 meses por medio de la medición con cistatina C y la medición del FGF23 en un ensayo ELISA. Esto podría orientar que este factor es más un marcador de salud o función renal, más que un mediador de daño renal en pacientes sin alteración moderada o severa (4,5).

El metabolismo y la reabsorción del fosfato por el riñón son regulados por la interacción entre el riñón, el hueso y el intestino, controlado por una red endocrina que comprende la PTH, la vitamina D, el FGF23 y el Klotho. El FGF23 aumenta la excreción urinaria de fósforo, y suprime indirectamente la absorción intestinal de este a través de la regulación a la baja de la vitamina D3. Una disregulación en la vía FGF23-Klotho resultará en hiperfosfatemia y disfunción endotelial (4,5).

SENESCENCIA CELULAR

La senescencia celular se refiere a una detención permanente del ciclo celular que puede iniciarse por distintas formas de estrés celular, a pesar de la presencia de estímulos que inducen el crecimiento. Es un mecanismo de defensa contra el cáncer bien establecido, pero también juega un papel central tanto en el envejecimiento como en las lesiones. Entre los factores estresantes, incluido el final de la vida útil replicativa, se encuentran los estímulos oncogénicos, el daño del ADN y el estrés mecánico. A diferencia de la apoptosis, que resulta en la eliminación de las células dañadas, la senescencia da lugar a células permanentemente detenidas en su ciclo celular, pero que aún siguen siendo viables y metabólicamente activas (2,6).

El p16Ink4a y p19ARF son genes supresores tumorales reguladores del ciclo celular, que, además, están implicados en la senescencia celular. Según Wei et al. (2020), la expresión de p16Ink4a en el riñón aumenta con la edad, y podría encontrarse en una variedad de tipos de células renales. Por su expresión a nivel renal, se ha sugerido su utilización como marcador para el envejecimiento, y ha demostrado prever el resultado de trasplantes. Se ha evidenciado el aumento de su expresión en los glomérulos renales, las células mesangiales, el endotelio y los podocitos (6,7).

Las células senescentes obtienen fenotipos distintos, que incluyen modificaciones de la cromatina y cambios profundos en la secreción de proteínas conocidas como fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). El SASP es una característica crítica de los programas de senescencia que favorecen un estado inflamatorio (2,6).

Diversos procesos fisiológicos y patológicos que incluyen el desarrollo embrionario, la regeneración, la protección contra el cáncer y el envejecimiento involucran células senescentes. Es posible encontrar estas células de forma transitoria (senescencia aguda), representando un comportamiento beneficioso; no obstante, la acumulación de células senescentes de forma aberrante y prolongada (senescencia crónica) altera la función renal y promueve la enfermedad renal (2,6).

INFLAMACIÓN CRÓNICA

El envejecimiento es considerado por sí solo como un estado proinflamatorio, que se caracteriza por un incremento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1), y proteína C reactiva (PCR). Es frecuente también encontrar disfunción de linfocitos B y T. Los linfocitos B generan anticuerpos con menor capacidad antigénica, mientras que las células T tienen una mayor producción de IL-17 e IL-16, favoreciendo un estado proinflamatorio y menor producción de IL-21, que normalmente contrarresta este efecto en las células más jóvenes (8,9).

Esta inflamación se acentúa aún más por múltiples factores que suceden de forma simultánea durante el envejecimiento. La senescencia celular induce por medio del SASP que las células senescentes afectan a las células vecinas al producir factores profibróticos y proinflamatorios (8,9).

ACORTAMIENTO DE TELÓMEROS

Los telómeros son complejos de nucleoproteínas en los extremos de los cromosomas que funcionan para preservar la integridad cromosómica. Estos complejos están implicados en la patogenia de los

trastornos relacionados con la edad. Durante la replicación repetitiva de una célula somática humana, la longitud de los telómeros se acorta gradualmente hasta que alcanza un límite de Hayflick; luego, la célula se detiene y entra en una fase de senescencia replicativa (6,10).

Los estudios en humanos revelaron que la longitud de los telómeros podría reflejar cambios en el desarrollo o el envejecimiento. Los adultos mayores demostraron mayores tasas de desgaste de los telómeros que los adultos jóvenes sanos. Esto implica que el envejecimiento como tal y las enfermedades asociadas pueden afectar su longitud (6,10). Las células somáticas acortan sus telómeros con cada división celular, y este desgaste progresivo conduce a senescencia celular. Se cree comúnmente que estas estructuras actúan como un reloj mitótico, iniciando la senescencia replicativa cuando estos se vuelven lo suficientemente cortos después de un cierto número de divisiones (2,6).

La enzima telomerasa es necesaria para el mantenimiento del tamaño y la estabilidad de la longitud de los telómeros. Las células senescentes expresan p16 y p21, deteniendo la proliferación celular al inhibir las quinasas dependientes de ciclina. Existe un aumento en la expresión de p16 en los ancianos en comparación con los individuos jóvenes, particularmente en la corteza renal, aunque esta expresión varía entre diferentes individuos (2,6).

La telomerasa es un complejo ribonucleoproteico que sirve para enlazar el ADN a los extremos de los cromosomas, proporcionando una plantilla para la síntesis de ADN. Se ha documentado que las células renales no expresan la enzima telomerasa, por lo tanto, en estas células los telómeros se acortan progresivamente después de cada división celular, un proceso que

desencadena senescencia celular y orgánica. En el riñón humano, el acortamiento de los telómeros aumenta con la edad, siendo más rápido en la corteza. Los ratones con deficiencia de telomerasa muestran una capacidad proliferativa celular glomerular, tubular e intersticial reducida y una capacidad de recuperación limitada después de sufrir una lesión renal aguda (2,6,10).

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es un sistema vital del cuerpo humano que se activa cuando hay una pérdida del volumen sanguíneo, una caída de la presión arterial, o bien, un aumento de la osmolaridad plasmática. Su objetivo es mantener la concentración del sodio plasmático, la presión arterial y el volumen extracelular (6,11).

La renina, producida por el aparato yuxtglomerular en los riñones, actúa como una proteasa sobre el angiotensinógeno, el cual es producido por el hígado y es liberado a la circulación sanguínea, generando así angiotensina I. Al pasar por los pulmones, la angiotensina I se convierte en angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (6,11,12).

Entre las funciones de la angiotensina II, se puede mencionar que es el vasoconstrictor más potente del organismo después de la endotelina. Además, estimula la secreción de la hormona antidiurética (ADH) por la neurohipófisis, la cual es sintetizada en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo. Esta hormona estimula la reabsorción de agua a nivel renal y produce la sensación de sed. La angiotensina II también propicia la secreción de aldosterona

en la zona glomerular de la glándula suprarrenal, un mineralocorticoide que actúa aumentando la reabsorción tubular de sodio con mayor excreción de potasio e hidrogeniones. Esta molécula ejerce adicionalmente un efecto sobre el sistema simpático generando vasoconstricción (13,14).

Aparte del conocido SRAA sistémico, se ha encontrado la producción de múltiples componentes del SRAA el riñón. Se ha reconocido que la activación inapropiada del sistema SRAA intrarrenal es un mecanismo importante para la hipertensión y la enfermedad renal. Hasta la fecha, el régimen anti-SRAA representa la terapia fundamental para ambas enfermedades. Este sistema intrarrenal se refiere a un sistema autocrino/paracrino local en el riñón que implica acciones dependientes e independientes de la angiotensina.

Un sello distintivo de este sistema intrarrenal es el alto nivel de angiotensina II intratubular que excede la concentración plasmática. Una fuerte evidencia sugiere que este sistema intrarrenal contiene todos los elementos necesarios para generar angiotensina II, la cual se sintetiza en el túbulo proximal y puede secretarse a la luz tubular o actuar dentro del túbulo proximal (13,15). Las vías reguladoras importantes que pueden afectar el SRAA intrarrenal incluyen el receptor prorenina (PRR), la vía de señalización Wnt/ β -catenina, la vía PGE2/EP4 en el brazo positivo, el FCF23/Klotho, el receptor de vitamina D (VDR), y el receptor X hepático (LXR) en el brazo negativo. El equilibrio entre las vías reguladoras positivas y negativas puede ser un determinante importante de la actividad del SRAA intrarrenal (6,14,15).

La angiotensina II tiene una variante de efectos hemodinámicos y no hemodinámicos en el riñón que afectan la presión de filtración glomerular, así como el transporte de agua y sodio en los túbulos proximales. También afecta el crecimiento tubular y glomerular, la síntesis de óxido nítrico (NO), la inmunomodulación, la inducción del factor de crecimiento, el estrés oxidativo, la inflamación, la migración celular, la apoptosis y la acumulación de proteínas en la matriz extracelular (11,14,15).

Todos estos factores pueden afectar la glomerulosclerosis renal y fibrosis tubulointersticial. La vasoconstricción arteriolar eferente preferencial de las nefronas más viejas, que depende de la angiotensina II, mantiene una presión de filtración adecuada; sin embargo, este efecto también podría aumentar la hipertensión intraglomerular y la glomerulosclerosis (6,12).

SEÑALIZACIÓN WNT

Esta señalización consiste en una vía de desarrollo evolutivamente conservada que regula la embriogénesis, la reparación de lesiones y la patogénesis de las enfermedades humanas. Está bien establecido que los ligandos Wnt transmiten su señal a través de mecanismos canónicos (dependientes de β -catenina) y no canónicos (independientes de β -catenina). La creciente evidencia ha revelado que la señalización de Wnt juega un papel clave en el control de la nefrogénesis temprana y está implicada en el desarrollo de varios trastornos renales (16-18).

El desarrollo normal del riñón requiere comunicaciones célula-célula complejas y precisas, en las que la señalización Wnt es

uno de los principales mediadores. En las últimas décadas, se ha revelado que la señalización de Wnt es indispensable no solo en la nefrogénesis normal, sino también en la reparación y la regeneración renal tras una lesión renal aguda.

También participa en la evolución de diversas lesiones renales crónicas caracterizadas por fibrosis tisular e insuficiencia renal. La disregulación de esta vía de señalización está implicada en una amplia variedad de trastornos renales que van desde la fibrosis, la formación de quistes, la proteinuria, hasta el desarrollo de tumores (16,17,19).

El envejecimiento está muy asociado con la progresión de la fibrosis renal. Entre varios determinantes, la disfunción mitocondrial juega un papel importante en el envejecimiento. En un modelo de ratón de envejecimiento establecido, la proteína Dickkopf 1, un inhibidor más específico de la señalización Wnt, y el antioxidante mitoquinona dirigido a las mitocondrias restauraron la masa mitocondrial y atenuaron la senescencia tubular y la fibrosis renal.

Resultados indican que la señalización de Wnt/ β -catenina/SRAA media la fibrosis renal relacionada con la edad y está asociada con la disfunción mitocondrial. Es por esta razón que la inhibición de esta señalización podría retrasar la aparición de fibrosis y la disfunción mitocondrial relacionada con la edad (20,21). Es importante destacar que la señalización de Wnt está sobreexpresada en todos los modelos animales de ERC y otros trastornos renales humanos. Esto sugiere que la señalización de Wnt puede jugar un papel esencial en el envejecimiento renal que puede ser compartido con la ERC (19,20).

CONCLUSIONES

Entender la función y la interacción de los diferentes mecanismos de envejecimiento renal previamente descritos, permite centrar las investigaciones hacia el desarrollo de nuevas terapias que actúen de forma específica sobre el gen Klotho, el factor de crecimiento fibroblástico 23, la señalización WNT, y el sistema renina angiotensina aldosterona. En un futuro, las terapias emergentes dirigidas contra estos mecanismos podrían ayudar tanto a controlar los procesos que aceleran el envejecimiento renal, como a disminuir el estado proinflamatorio que se da en el adulto mayor, y así prolongar la esperanza de vida libre de enfermedad renal.

Muchos de los artículos revisados proponen a futuro la intervención sobre la interacción entre el gen klotho y el factor de crecimiento fibroblástico 23, y así poder plantear estudios con diferentes terapias donde se busque mantener la expresión constante de klotho y evitar su disminución conforme envejece el riñón, no obstante, llama la atención la mayor expresión del FGF 23 en estadios tempranos de la enfermedad renal, por lo que no se descartan terapias dirigidas sobre este mecanismo a corto plazo, como actualmente se utilizan los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y los antagonistas de los receptores angiotensina II en la práctica médica sobre el SRAA. Esto, en conjunto con un adecuado control de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, favorecerá un envejecimiento saludable, evitando la disregulación entre los mecanismos protectores y lesivos a nivel renal.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal aging: Causes and consequences. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;28(2):407–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015121308>
2. Li Z, Wang Z. Aging kidney and aging-related disease. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2018;1086:169–87. doi: http://dx.doi.org/10.1007/978-981-13-1117-8_11
3. Kuro-O M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2019;15(1):27–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0078-3>
4. Buchanan S, Combet E, Stenvinkel P, Shiels PG. Klotho, aging, and the failing kidney. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020;11. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00560>
5. Drew DA, Katz R, Kritchevsky S, Ix JH, Shlipak MG, Newman AB, et al. Fibroblast growth factor 23: A biomarker of kidney function decline. *Am J Nephrol* [Internet]. 2018;47(4):242–50. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000488361>
6. Wei S-Y, Pan S-Y, Li B, Chen Y-M, Lin S-L. Rejuvenation: Turning back the clock of aging kidney. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2020;119(5):898–906. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2019.05.020>
7. Schmitt R, Melk A. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney Int* [Internet]. 2017;92(3):569–79. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.036>
8. Valentijn FA, Falke LL, Nguyen TQ, Goldschmeding R. Cellular senescence in the aging and diseased kidney. *J Cell Commun Signal* [Internet]. 2018;12(1):69–82. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12079-017-0434-2>
9. Gekle M. Kidney and aging — A narrative review. *Exp Gerontol* [Internet]. 2017;87:153–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2016.03.013>
10. Kidir V, Aynali A, Altuntas A, Inal S, Aridogan B, Sezer MT. Telomerase activity in patients with stage 2–5D chronic kidney disease. *Nefrologia* [Internet]. 2017;37(6):592–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.025>
11. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017;94:317–25. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091>
12. Choudhury D, Levi M. Kidney aging—inevitable or preventable? *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2011;7(12):706–17. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.104>

13. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Santos RAS, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020;17(2):116–29. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8>
14. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017;125:21–38. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.06.005>
15. Yang T, Xu C. Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: An update. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;28(4):1040–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016070734>
16. Wang Y, Zhou CJ, Liu Y. Wnt signaling in kidney development and disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* [Internet]. 2018;153:181–207. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.11.019>
17. Zuo Y, Liu Y. New insights into the role and mechanism of Wnt/ β -catenin signalling in kidney fibrosis: Wnt/ β -catenin and kidney fibrosis. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2018;23 Suppl 4:38–43. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/nep.13472>
18. Li Z, Zhou L, Wang Y, Miao J, Hong X, Hou FF, et al. (pro)renin receptor is an amplifier of Wnt/ β -catenin signaling in kidney injury and fibrosis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;28(8):2393–408. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016070811>
19. Chen D, Xie R, Shu B, Landay AL, Wei C, Reiser J, et al. Wnt signaling in bone, kidney, intestine, and adipose tissue and interorgan interaction in aging. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2019;1442(1):48–60. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13945>
20. Miao J, Liu J, Niu J, Zhang Y, Shen W, Luo C, et al. Wnt/ β -catenin/RAS signaling mediates age-related renal fibrosis and is associated with mitochondrial dysfunction. *Aging Cell* [Internet]. 2019;18(5):e13004. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/accel.13004>
21. Zhou G, Li J, Zeng T, Yang P, Li A. The regulation effect of WNT-RAS signaling in hypothalamic paraventricular nucleus on renal fibrosis. *J Nephrol* [Internet]. 2020;33(2):289–97. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-019-00637-8>