

## La proteína KIM-1, un biomarcador asociado a la enfermedad renal

### KIM-1 protein, a biomarker associated with kidney disease

*Emmanuel Reyes-Uribe<sup>a</sup>, Marco Antonio Hernández-Bedolla<sup>b</sup>, Joel Salazar-Flores<sup>c</sup> and Erandis Dheni Torres-Sánchez<sup>d</sup>*

#### Abstract:

Kidney disease refers to a functional abnormality in the kidneys that has health implications. In Mexico, acute kidney injury and chronic kidney disease have a high incidence and represent a public health problem with significant economic repercussions. The timely diagnosis of kidney disease would have a positive effect on the treatment and prognosis of the disease. KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) is a glycoprotein that acts as a receptor for phosphatidylserine and TIM-4 (T-Cell Immunoglobulin and Mucin Domain-4). Although it is expressed in various cells and tissues, its expression occurs mainly in proximal tubular epithelial cells in nephrons. In healthy people, KIM-1 is not expressed, but during tubular epithelial cell injury it is overexpressed, and its soluble fraction is secreted into urine and/ or filtered into the blood, increasing its concentration, and allowing detection in these fluids; for this reason, it has been proposed as a biomarker for kidney injury. In early stages, KIM-1 has a protective role against kidney insult, but its sustained expression in tubular epithelial cells has been associated with chronic kidney disease or kidney fibrosis. In this review, we describe KIM-1 structure, expression, and function in both, immune system, and kidney disease.

#### Keywords:

*KIM-1, biomarker, kidney disease, acute kidney injury, chronic kidney disease*

#### Resumen:

La enfermedad renal o de riñón es una anomalía funcional de los riñones que tiene implicaciones en la salud. El daño agudo de riñón y la enfermedad renal crónica presentan una elevada incidencia en México y representan un problema de salud pública con repercusiones económicas importantes. El diagnóstico oportuno de la enfermedad renal tendría un efecto positivo en la eficacia del tratamiento y en el pronóstico de la enfermedad. KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) es una glicoproteína que actúa como receptor para fosfatidilserina y TIM-4 (T-Cell Immunoglobulin and Mucin Domain-4); aunque se expresa en diferentes células y tejidos, su expresión se produce principalmente en células del epitelio tubular proximal de las nefronas. En personas sanas KIM-1 no se expresa, pero durante el daño en las células epiteliales tubulares, se sobreexpresa y su fracción soluble es secretada en orina y/o filtrada a la sangre, lo que aumenta su concentración y permite su detección en estos fluidos; por esta razón, se ha propuesto como un biomarcador de daño renal. En fases tempranas, KIM-1 tiene una función protectora ante el insulto renal, pero su expresión sostenida en células del epitelio tubular se ha asociado con la enfermedad renal crónica y la fibrosis renal. En esta revisión, describimos la estructura de KIM-1, su expresión y su función tanto en el sistema inmunológico como en la enfermedad renal.

#### Palabras Clave:

*KIM-1, biomarcador, enfermedad renal, daño agudo de riñón, enfermedad renal crónica*

## Introducción

De acuerdo con KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, por sus siglas en inglés), la enfermedad renal o de riñón es una anomalía funcional de los

<sup>a</sup> Autor de Correspondencia, Universidad de Guadalajara. <https://orcid.org/0000-0002-3602-9273>, Email: [emmanuel.reyes@academicos.udg.mx](mailto:emmanuel.reyes@academicos.udg.mx)

<sup>b</sup> Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-4947-8852>, Email: [marco\\_hernandez@uaeh.edu.mx](mailto:marco_hernandez@uaeh.edu.mx)

<sup>c</sup> Universidad de Guadalajara. <https://orcid.org/0000-0003-2183-4939>, Email: [joelos12@hotmail.com](mailto:joelos12@hotmail.com)

<sup>d</sup> Universidad de Guadalajara. <https://orcid.org/0000-0002-8131-6853>, Email: [erandis.torres@academicos.udg.mx](mailto:erandis.torres@academicos.udg.mx)

riñones que tiene implicaciones en la salud y puede clasificarse de acuerdo con la duración, causa, severidad de la anomalía funcional o estructural y el pronóstico<sup>1</sup>. En este sentido, podemos contemplar una enfermedad de riñón aguda (AKD) cuando las alteraciones estructurales o funcionales se manifiestan por un tiempo no mayor a 3 meses, mientras que las alteraciones en el daño agudo de riñón (AKI) se presentan en un tiempo corto (entre 6 horas a 7 días). Aquellas alteraciones que se manifiestan y persisten por más de 3 meses pueden ser consideradas como enfermedad renal crónica (CKD)<sup>1</sup>.

Las enfermedades de riñón agudas o crónicas pueden desarrollarse por varios factores, como los genéticos<sup>2</sup>, ambientales<sup>3</sup>, estilo de vida<sup>4</sup>, medicamentosos<sup>5</sup>, comorbilidades como diabetes, hipertensión y obesidad<sup>6,7</sup>. La CKD es una condición que cobra muchas vidas en el mundo, se caracteriza por la pérdida de nefronas de manera progresiva e irreversible, capacidad regenerativa reducida, daño microvascular, cambios metabólicos, estrés oxidativo e inflamación, que al final resulta en la fibrosis del riñón y por lo tanto, en la pérdida de su función<sup>7</sup>. Dependiendo del tipo y evolución de la lesión, el riñón puede tener la capacidad para regenerarse y recuperarse completamente<sup>8</sup>. La AKI se considera una condición de daño renal que puede ser reversible, se asocia con una alta tasa de morbilidad y mortalidad, muchas veces es la antesala para desarrollar una CKD, condición que puede generar una enfermedad renal en estadio terminal y/o muerte prematura. No obstante, tanto la AKI como la CKD pueden evolucionar hasta una enfermedad renal en estadio terminal<sup>7,9</sup>.

Los mecanismos moleculares involucrados en la patogénesis renal todavía no están del todo dilucidados. Sin embargo, se han propuesto algunos biomarcadores de expresión temprana asociados a daño renal que permitirían el diagnóstico oportuno y el tratamiento de los pacientes antes de que desarrollen AKI y/o CKD. Algunos biomarcadores asociados a daño renal incluyen a NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), interleucina-18 (IL-18), L-FABP (Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein), N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidasa (NAG),  $\gamma$ -glutamyltransferasa ( $\gamma$ -GT) y KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)<sup>10</sup>. De los biomarcadores estudiados, KIM-1 es el biomarcador más validado y prometedor por su alta sensibilidad y especificidad para la valoración del daño en el epitelio tubular proximal del riñón, tanto así, que ha sido calificado por la FDA (The Food and Drug Administration) en los Estados Unidos y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como un marcador urinario específico y altamente sensible para monitorear la enfermedad de riñón inducida por medicamentos<sup>9,11</sup>.

Actualmente, se han realizado numerosas investigaciones con la finalidad de encontrar un biomarcador o conjunto de estos, que de manera universal permitan el diagnóstico y pronóstico clínico de la enfermedad renal. De tal manera, que el objetivo principal de esta revisión es dar a conocer el papel de KIM-1 en la enfermedad renal y su uso como biomarcador.

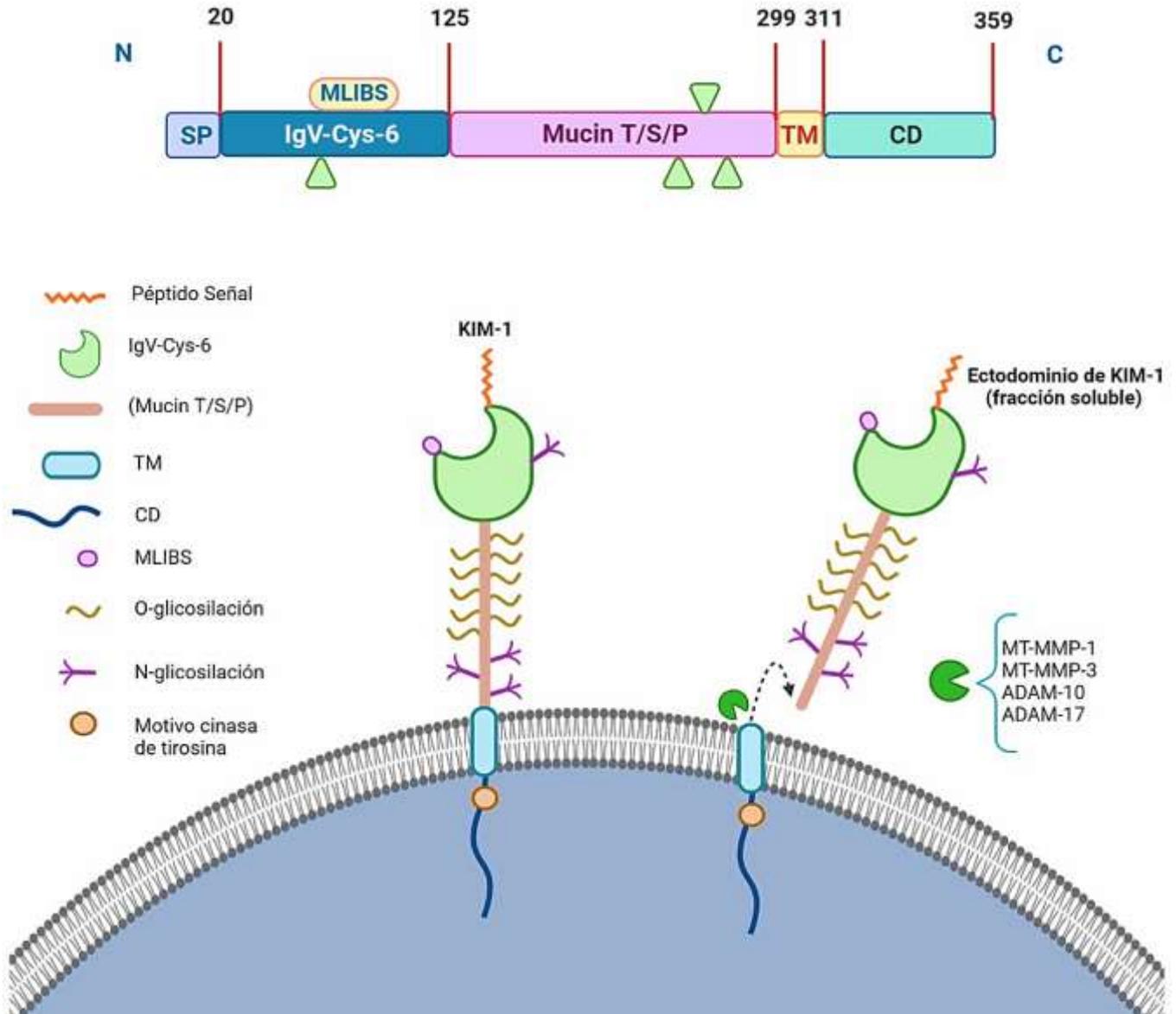
## Estructura de KIM-1

En humanos, la familia de las proteínas TIM (T-Cell Immunoglobulin Mucin) está conformada por tres miembros, TIM-1/KIM-1, TIM-3 (T-Cell Immunoglobulin and Mucin Domain-3) y TIM-4 (T-Cell Immunoglobulin and Mucin Domain-4)<sup>9</sup>. Debido a que TIM-1 (T-Cell Immunoglobulin and Mucin Domain-1) y el receptor celular para el virus de la hepatitis A (HAVcr-1) presentan alta homología con KIM-1, es común que KIM-1 se nombre también como TIM-1 o HAVcr-1 (KIM-1/TIM-1/HAVcr-1).

KIM-1 es una glicoproteína de membrana de tipo I con un peso molecular de 39 kDa que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y esta codificada por el gen *KIM-1* en el locus 5p33.3, contiene 14 exones, su mRNA tiene una longitud de 1095 pb que produce una proteína de 359 aminoácidos (aa)<sup>12,13</sup>.

Estructuralmente, en humanos KIM-1 contiene un péptido señal (SP) aproximadamente de 20 aa en el extremo amino terminal necesario para la localización celular, seguida de un dominio variable de inmunoglobulina rico en residuos de cisteína (IgV-Cys-6) de alrededor 109 aa, que presenta un único sitio conservado de N-glicosilación y un sitio de unión de ligando dependiente de ion metálico (MLIBS) que es capaz de reconocer la fosfatidilserina expresada en la cara extracelular de la membrana plasmática en células apoptóticas<sup>14</sup>. Además, este dominio representa un sitio de interacción con diferentes moléculas, entre las que destacan algunas proteínas de la cápside de los virus de la hepatitis A (VHA) y SARS-CoV-2; de tal manera, que se ha propuesto a KIM-1 como receptor de estos virus humanos y también como un cofactor en el proceso de infección de otras entidades virales<sup>14-17</sup>. La parte central de KIM-1 contiene una región de 163 aa rica en residuos de treonina, serina y prolina (Mucin T/S/P) que es característica de proteínas O-glicosiladas tipo mucina y contiene 3 sitios de N-glicosilación, dos de los cuales son conservados y su función podría estar relacionada con la liberación intracelular de calcio y podría tener un papel crucial en la litiasis renal<sup>12,18</sup>. KIM-1 contiene un dominio transmembranal (TM) de 21 aa y un dominio citoplásmico (CD) de 48 aa que presenta residuos de tirosina conservados y un motivo de fosforilación para cinasas de tirosina que participan en los mecanismos de transducción de señales<sup>19</sup>. (Figura 1).

La región extracelular (ectodominio) de KIM-1 puede ser cortada proteolíticamente por acción de metaloproteinasas de matriz tipo membrana (MT-MMP-1 y MT-MMP-3), además de metaloproteinasas y desintegrinas de la familia ADAM (ADAM-10 y ADAM-17), liberando una fracción soluble de 90 kDa con longitud de 275 aa<sup>20-22</sup>. (Figura 1).



**Figura 1. Estructura de KIM-1 y corte de ectodominio.** Estructuralmente, KIM-1 contiene un péptido señal (SP) aproximadamente de 20 aa en el extremo amino terminal, seguida de un dominio variable de inmunoglobulina rico en residuos de cisteína (IgV-Cys-6) que presenta un único sitio conservado de N-glicosilación y un sitio de unión de ligando dependiente de ion metálico (MLIBS) que es capaz de reconocer la fosfatidilserina. La parte central de KIM-1 contiene una región de 163 aa rica en residuos de treonina, serina y prolina (Mucin T/S/P) que es característica de proteínas O-glicosiladas tipo mucina y contiene 3 sitios de N-glicosilación, dos de los cuales son conservados. KIM-1 contiene un dominio transmembranal (TM) de 21 aa y un dominio citoplásmico (CD) de 48 aa que presenta residuos de tirosina conservados y un motivo de fosforilación para cinasas de tirosina. La región extracelular (ectodominio) de KIM-1 puede ser cortada proteolíticamente por acción de metaloproteinasas de matriz tipo membrana (MT-MMP-1 y MT-MMP-3), además de metaloproteinasas y desintegrinas de la familia ADAM (ADAM-10 y ADAM-17), liberando una fracción soluble de 90 kDa con longitud de 275 aa. Figuras creadas con el software ©BioRender 2021 <http://www.biorender.com>

## Expresión de KIM-1

Mediante el proceso de empalme alternativo KIM-1 presenta dos variantes, KIM-1a y KIM-1b, las cuales presentan dominios extracelulares idénticos, pero difieren en sus dominios citoplásmicos y en la distribución en tejidos; KIM-1b es una proteína de 359

aa y se expresa principalmente en el epitelio del túbulo proximal en el riñón, contiene dos residuos conservados de tirosina y un motivo de fosforilación para cinasas de tirosina, mientras que KIM-1a es una proteína de 334 aa y se expresa principalmente en hígado y carece de motivos de fosforilación para cinasas de tirosina<sup>9,19</sup>. KIM-1 también se ha encontrado expresada en otros

tejidos y tipos celulares, como pulmón, colon, intestino delgado, bazo, tejido linfóide, algunas células del sistema inmune, entre otros; pero su papel no está todavía bien esclarecido <sup>17,23,24</sup>.

### **Papel de KIM-1 en la inmunidad**

Se ha demostrado un papel importante de KIM-1 en el mantenimiento de la respuesta inmune y se ha relacionado también con enfermedades del sistema inmunológico, como alergias, dermatitis atópica, asma, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, en donde diversos polimorfismos genéticos de KIM-1 han sido identificados y asociados con la susceptibilidad hacia estos padecimientos <sup>25-28</sup>. La familia de proteínas TIM se expresan prácticamente en la superficie de todas las células del sistema inmune. KIM-1 se expresa en células Th2 (CD4<sup>+</sup>), células B reguladoras, células T "Natural Killers" (NKT) y mastocitos, sus principales ligandos son TIM-4 y la fosfatidilserina <sup>29</sup>. TIM-4 se expresa en la superficie de células presentadoras de antígeno, como macrófagos y células dendríticas, confiriéndoles propiedades proinflamatorias <sup>30</sup>. La unión KIM-1 con sus ligandos induce la activación de células T y promueve su proliferación, diferenciación y producción de citocinas coestimuladoras <sup>31</sup>. TIM-3 se expresa en células Th1 (CD4<sup>+</sup>) pero no en células Th2, entre los ligandos de TIM-3 se encuentran galectina-9, HMGB1 (High-Mobility Group Box 1), Ceacam-1 (Carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule-1) y fosfatidilserina <sup>32</sup>. La señalización de TIM-3 induce la muerte de células Th1 y potencia la atenuación de su respuesta, por lo que TIM-3 juega un papel importante en el agotamiento de células T, como el observado en patologías como cáncer y en infecciones virales crónicas <sup>33</sup>.

KIM-1 también se expresa en la superficie de células NKT y su unión con fosfatidilserina expresada en la superficie de células apoptóticas puede inducir su activación y producción de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13 con propiedades antiinflamatorias, que inducen la diferenciación de células B y la producción de anticuerpos <sup>34</sup>. La señalización de KIM-1 en células B reguladoras es necesaria para la síntesis de IL-10, una citocina con propiedades antiinflamatorias que tiene un papel en la inhibición del desarrollo de enfermedades autoinmunes y rechazo a trasplantes <sup>35,36</sup>. La inhibición de KIM-1 en células T CD4<sup>+</sup> ha demostrado una disminución en los niveles de leucocitos en sangre y en la producción de mediadores inflamatorios causados por un estado inflamatorio excesivo <sup>31</sup>. KIM-1 ha sido propuesto como blanco terapéutico en enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes <sup>36</sup>. Además, KIM-1 tendría un efecto positivo en la respuesta inmune antitumoral al estimular la proliferación y diferenciación de las células T CD8<sup>+</sup> y NKT <sup>31</sup>.

### **Papel de KIM-1 en la enfermedad renal**

Las células del epitelio tubular (TEC) representan el tipo celular más abundante en el riñón y son muy activas

metabólicamente, contienen gran cantidad de mitocondrias que proveen de energía necesaria para el transporte activo intenso que presentan, pero son muy vulnerables al daño por hipoxia, especies reactivas de oxígeno (ROS), compuestos tóxicos, proteinuria, desordenes metabólicos y senescencia. El daño en las TEC puede manifestarse por la pérdida de contactos célula-célula, pérdida de la polarización celular, pérdida del borde de cepillo, desdiferenciación celular y apoptosis <sup>7,19,37</sup>.

La hipoxia es el resultado de un desbalance entre el aporte de oxígeno y su demanda en los tejidos; la perfusión renal y la reabsorción de sodio en las TEC son determinantes para el mantenimiento del balance de oxígeno. El daño en la microvasculatura renal aumenta la filtración glomerular y la reabsorción de sodio, lo que exagera la demanda de oxígeno, este desbalance de oxígeno puede originar la formación de ROS que generan más daño celular <sup>38</sup>. El daño persistente estimula la secreción de mediadores proinflamatorios y profibróticos, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2), factor de necrosis tumoral 1- $\alpha$  (TNF-1 $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6), los cuales activan fibroblastos y TEC. Los fibroblastos activados secretan proteínas de matriz extracelular, mientras que en TEC se induce apoptosis, arresto del ciclo celular, transición epitelio-mesénquima (EMT) y secreción de citocinas proinflamatorias que promueven la infiltración de células inmunológicas como linfocitos T, neutrófilos, células dendríticas y macrófagos. Estas respuestas generan atrofia del túbulo, acumulación de matriz extracelular, fibrosis y pérdida de la función <sup>9,39</sup>. (Figura 2B).

KIM-1 se expresa en la región apical de células del epitelio tubular proximal (PTEC) en las nefronas solamente en presencia de daño renal <sup>40</sup>. Durante el insulto renal, KIM-1 se sobreexpresa, a través de un mecanismo que implica la activación de la cinasa ERK 1/2 (Extracelular Signal-Regulated Kinase 1/2) y el factor de transcripción STAT-3 (Signal Transducer and Transcription Activator-3)<sup>41</sup>. Posteriormente, KIM-1 sufre un corte proteolítico que libera su ectodominio (fracción soluble), el cual se excreta en orina y puede filtrarse a la sangre, su aumento en concentración correlaciona con una disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), por lo que se ha propuesto como un biomarcador de necrosis tubular aguda, en pacientes con CKD, AKI, enfermedad renal poliquística y carcinoma renal <sup>9,19,42,43</sup>.

El estrés oxidativo generado por la isquemia-reperusión aumenta la tasa de secreción de la fracción soluble de KIM-1 en orina. Debido a que KIM-1 funciona como un receptor para fosfatidilserina, se han realizado diversos estudios para demostrar su papel en la eferocitosis (proceso por el cual las células fagocíticas eliminan células apoptóticas o necróticas) durante el proceso de AKI, por lo que las PTEC al sobreexpresar KIM-1 funcionan como células fagocíticas de células apoptóticas, que expresan fosfatidilserina como parte del proceso de muerte celular, ayudando a eliminar la obstrucción en el lumen del túbulo generada por los

detritos celulares para evitar la infiltración de otras células fagocíticas especializadas, como macrófagos y células dendríticas.

Además, se ha mostrado que este proceso tiene un efecto antiinflamatorio al regular negativamente la inmunidad innata a través de la inactivación del factor de transcripción NFκB (Factor Nuclear-κB) y permite la reparación del daño en el túbulo renal<sup>44</sup>. (Figura 2A). La fracción soluble de KIM-1 podría servir como un regulador de la eferocitosis al inhibir competitivamente el efecto fagocítico y antiinflamatorio de la forma completa (anclada a la membrana plasmática) de KIM-1<sup>37</sup>. (Figura 2B). ADAM-17 (desintegrina y metaloproteasa-17) puede realizar el corte proteolítico de KIM-1 y de MUC-1 (Mucina-1), una glicoproteína transmembranal que se expresa en la región apical de TEC y durante el daño isquémico aumenta su expresión en PTEC. MUC-1 estabiliza la forma completa de KIM-1 al competir por el corte de ADAM-17, por lo que junto con KIM-1 tienen un efecto protector durante la isquemia<sup>42</sup>. (Figura 2B).

El efecto biológico de la fracción soluble de KIM-1 no ha sido comprendido completamente, pero es necesaria para llevar a cabo una eferocitosis eficiente, ya que la fracción soluble de KIM-1 mantiene la región para la unión a fosfatidilserina, por lo que puede unirse a células apoptóticas para marcarlas y aumentar su fagocitosis a través de interacciones homofílicas con la forma completa de KIM-1 o interacciones heterofílicas con otros receptores fagocíticos<sup>45</sup>. (Figura 2B).

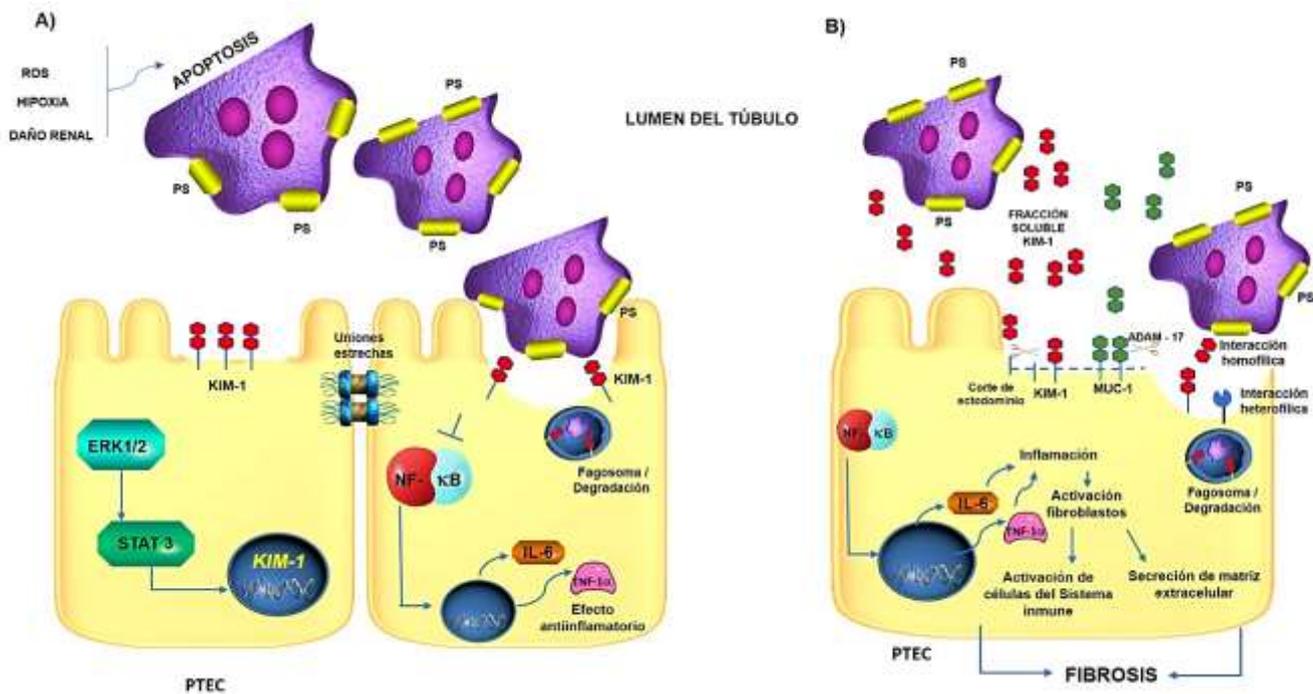
Otros grupos de investigación han reportado que la fosforilación del dominio citoplasmático de KIM-1 promueve la autofagia y degradación de los fagosomas asociados a KIM-1, esto a través de la activación de PI3K (phosphoinositide-3-kinase) y la cinasa ULK1 también llamada ATG1 (Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase-1), este mecanismo mantiene la autotolerancia inmunitaria por la presentación de antígenos en PTEC<sup>12,46</sup>. Así mismo, en la enfermedad renal proteinúrica, KIM-1 podría favorecer la reabsorción de albumina en PTEC como un mecanismo de protección de daño renal<sup>12,47</sup>.

Cuando KIM-1 se expresa de manera crónica, más allá de sus efectos protectores, tiene un papel en el desarrollo de CKD y fibrosis renal. Humphreys y col. demostraron en ratones que la expresión crónica de KIM-1 en ausencia de daño isquémico renal, indujo inflamación y fibrosis tubulointersticial, caracterizada por elevada expresión de proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y un fenotipo de CKD murino<sup>48</sup>. KIM-1 participa en el proceso de desdiferenciación

celular, un mecanismo importante en la regeneración de TEC. La expresión crónica de KIM-1 en PTEC induce un fenotipo EMT y la liberación de citocinas que atraen a macrófagos y otras células inmunológicas promoviendo su activación y la inflamación sostenida que promueve la fibrosis del riñón<sup>49</sup>. (Figura 2B). Actualmente, falta investigación que permita comprender el mecanismo por el cual se mantiene una expresión sostenida o crónica de KIM-1 en PTEC.

## Conclusión

El presente trabajo muestra información sobre KIM-1, una proteína con un papel biológico tanto en los mecanismos protectores de daño renal como en el establecimiento de la enfermedad renal crónica y la fibrosis renal. Aunque actualmente, se han propuesto diferentes biomarcadores asociados a daño renal, KIM-1 es el que mejor ha correlacionado con un estado de AKI o CKD. Aunque KIM-1 no se detecta en la orina o en sangre de personas sanas, es decir, que no presentan alguna alteración renal; contrario a lo que se observa en pacientes con daño renal, donde la concentración de KIM-1 se eleva y detecta en estos fluidos corporales, deja de ser un biomarcador específico y universal de daño renal, ya que su expresión podría estar asociada a otras patologías, como alergias, autoinmunidad o infecciones virales, incluso sus niveles podrían verse afectados por factores como el sexo y la edad. Sin embargo, diversos estudios han correlacionado la expresión de KIM-1 con un deterioro de la función renal, lo que abre la posibilidad de emplearlo en la clínica bajo ciertos criterios. El uso combinado de KIM-1 con otros biomarcadores de daño renal o con pruebas de laboratorio de rutina para evaluar la función renal como eGFR (tasa de filtración glomerular estimada), aclaramiento de creatinina y proteinuria, podrían servir como una excelente estrategia para el diagnóstico oportuno, pronóstico y evaluación de la eficacia del tratamiento de la enfermedad renal.



**Figura 2. Papel de KIM-1 en la enfermedad renal. (A)** El daño renal puede ser inducido por la hipoxia y la generación de ROS, lo que induce apoptosis en las PTEC. El daño induce la sobreexpresión de KIM-1, a través de la vía de señalización ERK 1/2 / STAT-3. En la región apical de PTEC, KIM-1 se une a la PS expresada en la membrana de los cuerpos apoptóticos y promueve su fagocitosis y degradación para evitar su acumulación en el lumen del túbulo renal y con ello la infiltración de células fagocíticas del sistema inmunológico. Así mismo, KIM-1 inhibe la activación del factor de transcripción NFκB y con ello la expresión y secreción de mediadores inflamatorios como IL-6 y TNF-1α, por lo que tiene un papel protector frente al daño. **(B)** KIM-1 es sujeta a corte proteolítico por acción de ADAM-17, la fracción soluble (ectodominio) de KIM-1 se une a la PS de los cuerpos apoptóticos, pero ya no induce la inhibición de NFκB, por lo que se expresan y secretan mediadores inflamatorios que activan fibroblastos y células del sistema inmune que secretan matriz extracelular e inducen inflamación, respectivamente. La expresión crónica de KIM-1 se ha asociado al desarrollo de fibrosis y pérdida de la función renal. MUC-1 compite con KIM-1 por el corte proteolítico de ADAM-17, estabilizando de esta manera su forma completa anclada a la membrana y con ello su efecto antiinflamatorio. Por otra parte, se ha propuesto que la fracción soluble de KIM-1 unida a PS en los cuerpos apoptóticos puede aumentar la fagocitosis mediante interacciones homofílicas con la forma completa de KIM-1 o mediante interacciones heterofílicas con otros receptores de células fagocíticas. Figuras tomadas y modificadas de Qiagen Pathways. © QIAGEN 2013–21. <https://www.qiagen.com/us/>

## Financiamiento

Este trabajo fue realizado con fondos otorgado a ERU por la Secretaria de Educación Pública, a través del Programa para el Desarrollo Profesional Docente, para el Tipo Superior, proyecto PRODEP - UDG-PTC-1581.

## Agradecimientos:

Algunas imágenes fueron adaptadas de Qiagen Pathways. © QIAGEN 2013–21. <https://www.qiagen.com/us/>. Figuras creadas con el software ©BioRender 2021 <http://www.biorender.com>. Para el manejo de la literatura se utilizó la versión EndNote™ 20 Bld 14672. System Inc. 2001-2020, and distributed by Clarivate Analytics.

## Referencias

- 1 Levey, A. S. *et al.* Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International* **97**, 1117-1129, doi:<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010> (2020).
- 2 Hildebrandt, F. Genetic kidney diseases. *Lancet* **375**, 1287-1295, doi:10.1016/S0140-6736(10)60236-X (2010).
- 3 Reidenberg, M. M. Environmental factors in renal disease. *Clin Exp Dial Apheresis* **5**, 101-109, doi:10.3109/08860228109076008 (1981).
- 4 Ricardo, A. C. *et al.* Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the

- Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* **65**, 412-424, doi:10.1053/j.ajkd.2014.09.016 (2015).
- 5 Pazhayattil, G. S. & Shirali, A. C. Drug-induced impairment of renal function. *International journal of nephrology and renovascular disease* **7**, 457 (2014).
- 6 Lago, R. M., Singh, P. P. & Nesto, R. W. Diabetes and hypertension. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* **3**, 667-667, doi:10.1038/ncpendmet0638 (2007).
- 7 Ruiz-Ortega, M., Rayego-Mateos, S., Lamas, S., Ortiz, A. & Rodrigues-Diez, R. R. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* **16**, 269-288 (2020).
- 8 Baer, P. C., Koch, B. & Geiger, H. (Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2020).
- 9 Lim, A. I., Tang, S. C., Lai, K. N. & Leung, J. C. Kidney injury molecule-1: More than just an injury marker of tubular epithelial cells? *Journal of cellular physiology* **228**, 917-924 (2013).
- 10 Kashani, K., Cheungpasitporn, W. & Ronco, C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* **55**, 1074-1089 (2017).
- 11 Dieterle, F. *et al.* Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nature biotechnology* **28**, 455-462 (2010).
- 12 Song, J. *et al.* Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *American journal of translational research* **11**, 1219 (2019).
- 13 Ichimura, T. *et al.* Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* **273**, 4135-4142, doi:10.1074/jbc.273.7.4135 (1998).
- 14 Santiago, C. *et al.* Structures of T Cell Immunoglobulin Mucin Receptors 1 and 2 Reveal Mechanisms for Regulation of Immune Responses by the TIM Receptor Family. *Immunity* **26**, 299-310, doi:<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.01.014> (2007).
- 15 Ichimura, T. *et al.* KIM-1/TIM-1 is a Receptor for SARS-CoV-2 in Lung and Kidney. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2020.2009.2016.20190694, doi:10.1101/2020.09.16.20190694 (2020).
- 16 Kaplan, G. *et al.* Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *The EMBO journal* **15**, 4282-4296 (1996).
- 17 Feigelstock, D., Thompson, P., Mattoo, P., Zhang, Y. & Kaplan, G. G. The human homolog of HAVcr-1 codes for a hepatitis A virus cellular receptor. *Journal of virology* **72**, 6621-6628 (1998).
- 18 Nie, M. *et al.* Mucin-1 Increases Renal TRPV5 Activity In Vitro, and Urinary Level Associates with Calcium Nephrolithiasis in Patients. *J Am Soc Nephrol* **27**, 3447-3458, doi:10.1681/ASN.2015101100 (2016).
- 19 Bailly, V. *et al.* Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *Journal of Biological Chemistry* **277**, 39739-39748 (2002).
- 20 Guo, L., Takino, T., Endo, Y., Domoto, T. & Sato, H. Shedding of kidney injury molecule-1 by membrane-type 1 matrix metalloproteinase. *The Journal of Biochemistry* **152**, 425-432 (2012).
- 21 Lim, A. I. *et al.* Distinct role of matrix metalloproteinase-3 in kidney injury molecule-1 shedding by kidney proximal tubular epithelial cells. *The international journal of biochemistry & cell biology* **44**, 1040-1050 (2012).
- 22 Schweigert, O. *et al.* Soluble T cell immunoglobulin and mucin domain (TIM)-1 and-4 generated by A Disintegrin And Metalloprotease (ADAM)-10 and-17 bind to phosphatidylserine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* **1843**, 275-287 (2014).
- 23 Bastian, F. B. *et al.* The Bgee suite: integrated curated expression atlas and comparative transcriptomics in animals. *Nucleic Acids Research* **49**, D831-D847, doi:10.1093/nar/gkaa793 (2020).
- 24 Ichimura, T. *et al.* KIM-1/TIM-1 is a Receptor for SARS-CoV-2 in Lung and Kidney. *medRxiv* (2020).
- 25 McIntire, J. J., Umetsu, D. T. & DeKruyff, R. H. in *Springer seminars in immunopathology*. 335-348 (Springer).
- 26 Wang, Y. *et al.* Expression of human TIM-1 and TIM-3 on lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients. *Scandinavian journal of immunology* **67**, 63-70 (2008).
- 27 Razi, B. *et al.* TIM family gene polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **14**, e0211146-e0211146, doi:10.1371/journal.pone.0211146 (2019).
- 28 Xu, J., Yang, Y., Liu, X., Sun, J. & Wang, Y. Polymorphisms of the TIM-1 gene are associated with rheumatoid arthritis in the Chinese Hui minority ethnic population. *Genet Mol Res* **11**, 61-69 (2012).
- 29 Meyers, J. H. *et al.* TIM-4 is the ligand for TIM-1, and the TIM-1-TIM-4 interaction regulates T cell proliferation. *Nat Immunol* **6**, 455-464, doi:10.1038/ni1185 (2005).
- 30 Li, Z., Ju, Z. & Frieri, M. in *Allergy and asthma proceedings*. e21-26.

- 31 Du, P., Xiong, R., Li, X. & Jiang, J. Immune regulation and antitumor effect of TIM-1. *Journal of immunology research* **2016** (2016).
- 32 Das, M., Zhu, C. & Kuchroo, V. K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunological reviews* **276**, 97-111, doi:10.1111/imr.12520 (2017).
- 33 Sakuishi, K., Jayaraman, P., Behar, S. M., Anderson, A. C. & Kuchroo, V. K. Emerging Tim-3 functions in antimicrobial and tumor immunity. *Trends in Immunology* **32**, 345-349, doi:<https://doi.org/10.1016/j.it.2011.05.003> (2011).
- 34 Lee, H.-H. *et al.* Apoptotic cells activate NKT cells through T Cell Ig-Like Mucin-Like-1 resulting in airway hyperreactivity. *The Journal of Immunology* **185**, 5225-5235 (2010).
- 35 Xiao, S., Brooks, C. R., Sobel, R. A. & Kuchroo, V. K. Tim-1 is essential for induction and maintenance of IL-10 in regulatory B cells and their regulation of tissue inflammation. *The Journal of Immunology* **194**, 1602-1608 (2015).
- 36 Cherukuri, A., Mohib, K. & Rothstein, D. M. Regulatory B cells: TIM-1, transplant tolerance, and rejection. *Immunol Rev* **299**, 31-44, doi:10.1111/imr.12933 (2021).
- 37 Gandhi, R. *et al.* Accelerated receptor shedding inhibits kidney injury molecule-1 (KIM-1)-mediated efferocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol* **307**, F205-F221, doi:10.1152/ajprenal.00638.2013 (2014).
- 38 Hesp, A. C. *et al.* The role of renal hypoxia in the pathogenesis of diabetic kidney disease: a promising target for newer renoprotective agents including SGLT2 inhibitors? *Kidney international* **98**, 579-589, doi:10.1016/j.kint.2020.02.041 (2020).
- 39 Liu, M. *et al.* Signalling pathways involved in hypoxia-induced renal fibrosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **21**, 1248-1259 (2017).
- 40 Bonventre, J. V. & Yang, L. Kidney injury molecule-1. *Current opinion in critical care* **16**, 556-561 (2010).
- 41 Collier, J. B. & Schnellmann, R. G. Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 Regulates Mouse Kidney Injury Molecule-1 Expression Physiologically and Following Ischemic and Septic Renal Injury. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **363**, 419-427 (2017).
- 42 Al-Bataineh, M. M. *et al.* KIM-1-mediated anti-inflammatory activity is preserved by MUC1 induction in the proximal tubule during ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* **321**, F135-f148, doi:10.1152/ajprenal.00127.2021 (2021).
- 43 Gohda, T. *et al.* Circulating kidney injury molecule-1 as a biomarker of renal parameters in diabetic kidney disease. *Journal of diabetes investigation* **11**, 435-440 (2020).
- 44 Yang, L. *et al.* KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *The Journal of Clinical Investigation* **125**, 1620-1636, doi:10.1172/JCI75417 (2015).
- 45 Sriranganathan, S., Tutunea-Fatan, E., Abbasi, A. & Gunaratnam, L. Mapping and functional characterization of murine kidney injury molecule-1 proteolytic cleavage site. *Molecular and Cellular Biochemistry* **476**, 1093-1108, doi:10.1007/s11010-020-03975-5 (2021).
- 46 Brooks, C. R. *et al.* KIM-1-/TIM-1-mediated phagocytosis links ATG 5-/ULK 1-dependent clearance of apoptotic cells to antigen presentation. *The EMBO journal* **34**, 2441-2464 (2015).
- 47 Zhao, X., Jiang, C., Olufade, R., Liu, D. & Emmett, N. Kidney Injury Molecule-1 Enhances Endocytosis of Albumin in Renal Proximal Tubular Cells. *Journal of cellular physiology* **231**, 896-907 (2016).
- 48 Humphreys, B. D. *et al.* Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *The Journal of clinical investigation* **123**, 4023-4035, doi:10.1172/JCI45361 (2013).
- 49 Yin, C. & Wang, N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Renal failure* **38**, 1567-1573 (2016).