Vztah mezi matrixovými metaloproteinázami a těžkými kovy (kadmiem, olovem a arzenem) a selenem u chronického onemocnění ledvin

Chen HH, Wu CY, Hsu SL, et al. Interaction between plasma matrix metalloproteinases and arsenic, cadmium, lead, and selenium on chronic kidney disease.
Ecotoxicol Environ Saf 2026;309:119529.

KLÍČOVÁ SLOVA: matrixové metaloproteinázy – chronické onemocnění ledvin – kadmium – olovo – selen – arzen

Chronické onemocnění ledvin (CKD) se vyznačuje zvýšenou akumulací extracelulární matrix v intersticiu, která nakonec vede k akcentované fibrotizaci ledvinné tkáně a k progresi CKD. Významnou úlohu hrají matrixové metaloproteinázy (MMP), zejména gelatinázy MMP-2 a MMP-9. Dalším faktorem podílejícím se na progresi fibrózy u CKD je expozice těžkým kovům, přičemž jejich účinek může být také zprostředkován zvýšenou expresí MMP. Expresi MMP-2 a MMP-9 mohou ovlivňovat i polymorfismy jejich genů *MMP-2* a *MMP-9*.

Do studie provedené ve dvou nemocnicích v Taipei bylo zařazeno 215 pacientů s CKD a 389 zdravých kontrol odpovídajícího věku a pohlaví. Zařazeni byli pacienti s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² podle rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), pokud snížení eGFR přetrvávalo déle než tři měsíce a nebyla nutná náhrada funkce ledvin. Kontrolní skupinu tvořily osoby bez anamnézy CKD s eGFR > 60 ml/min/1,73 m².

Pro laboratorní analýzy byla odebrána krev a moč. Krevní vzorky po centrifugaci byly rozděleny na plazmu, erytrocyty a buffy coat a uchovávány při teplotě –80 °C do doby analýzy. Plazmatické koncentrace selenu, kadmia a olova byly stanoveny pomocí hmotnostní spektrometrie s induktivně vázaným plazmatem. Sloučeniny arzenu v moči byly rozděleny metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) a následně kvantifikovány atomovou absorpční spektrometrií. Celkové koncentrace arzenu v moči pak byly standardizovány na koncentraci kreatininu v moči. Plazmatické koncentrace MMP-2 a MMP-9 byly stanoveny metodou enzymové imunoanalýzy (ELISA). Byla provedena také genotypizace vybraných jednonukleotidových polymorfismů (SNP) MMP-2 a MMP-9.

Výsledky studie prokázaly asociaci vyšších plazmatických koncentrací MMP-2 s CKD (poměr šancí [OR] 12,45; 95% interval spolehlivosti [CI] 6,04–25,66 při srovnání nejvyššího a nejnižšího tercilu). Podobně byla prokázána asociace i pro MMP-9 (OR 3,77; 95% CI 2,14–6,66). U pacientů s CKD byly zjištěny vyšší koncentrace arzenu v moči a vyšší koncentrace kadmia a olova v krvi. Naopak vyšší koncentrace selenu byly spojeny s nižším rizikem CKD. Byla prokázána negativní korelace mezi plazmatickými koncentracemi MMP-2 a MMP-9 a hodnotou eGFR. Nebyla prokázána významná asociace mezi genetickými polymorfismy *MMP-2*, *MMP-9* a výskytem CKD.

Dále byla zjištěna souvislost mezi plazmatickými koncentracemi MMP-2 a vyššími koncentracemi arzenu v moči i vyššími koncentracemi kadmia a olova v krvi. U MMP-9 byla významná asociace prokázána pouze s koncentracemi kadmia. Byly pozorovány synergické interakce mezi koncentracemi MMP a expozicí kovům, zejména mezi MMP-2 a olovem.

S ohledem na to, že studovaný soubor zahrnoval dobře zastoupenou kontrolní skupinu, jsou zajímavé i další výsledky studie. Koncentrace MMP-2 byly vyšší u mužů, dále u jedinců, kteří pravidelně užívali analgetika, a u osob s diabetes mellitus a hypertenzí v anamnéze, dále pak u jedinců, kteří nekonzumovali alkohol, kávu ani čaj. Podobně byly koncentrace MMP-9 vyšší u mladších účastníků studie a bývalých kuřáků, ale nebyl zjištěn vliv konzumace alkoholu.

Autoři uzavírají, že zvýšené koncentrace MMP-2 a MMP-9 korelují s tíží CKD a že expozice těžkým kovům může tyto vztahy dále modulovat.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze
PhDr. MUDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Autoři jsou uvedeni v abecedním pořadí. Oba autoři přispěli rovným dílem.

Předkládaná práce poukazuje na možnou asociaci mezi expozicí těžkým kovům a zvýšenými plazmatickými koncentracemi matrixových metaloproteináz jako potenciálně synergicky působících faktorů v etiopatogenezi CKD.

Matrixové metaloproteinázy, skupina na zinku a vápníku závislých endopeptidáz, zejména gelatinázy MMP-2 a MMP-9, jsou u pacientů s CKD zvýšené a korelují s poklesem eGFR. Deregulace systému MMP/TIMP (tkáňové inhibitory metaloproteináz) doprovází řadu renálních onemocnění včetně CKD.[1–3]

Matrixové metaloproteinázy se podílejí nejen na remodelaci extracelulární matrix, ale také na regulaci zánětlivých procesů, chemotaxi a proliferaci buněk.[4,5] *MMP-2, MMP-7 a MMP-9 podporují epiteliálně-mezenchymovou transformaci a progresi fibrózy.*[6] *MMP-7 a MMP-10 narušují podocytární spojení a zvyšují glomerulární permeabilitu.*[7] *Matrixové metaloproteinázy ovlivňují i cévní regulaci a mikrovaskulární změny.*[8]

V aktivitě MMP může hrát roli prostředí, ze kterého jedinci pocházejí, a také dietní zvyklosti. Autoři se v této studii zabývali pouze nápoji a zjistili nižší koncentraci MMP-2 u příležitostných konzumentů kávy a čaje. Bioaktivní látky v nich obsažené mohou zřejmě snižovat koncentrace MMP-2. Kyselina chlorogenová, vyskytující se v kávě a čaji, suprimovala MMP-2 a MMP-9 a touto cestou inhibovala metastazování, migraci a invazi nádorových buněk ve studii na buňkách dlaždicobuněčného karcinomu jícnu.[9]

Kadmium a olovo jsou významné nefrotoxiny.[10] *Zvýšené koncentrace těchto kovů jsou opakovaně spojovány s vyšším rizikem CKD.*[11,12] *V této studii mohla hrát roli i rozdílná expozice mezi skupinami. Environmentální expozice těžkým kovům představuje významný faktor ovlivňující progresi CKD zejména ve stárnoucí populaci.*[13,14] *Mechanismy zahrnují vazbu kovů na thiolové skupiny, oxidační stres, zánět a mitochondriální dysfunkci.*[15,16] *I nízká expozice kadmiu může vést k morfologickým změnám ledvin.*[17] *V práci nejsou uvedeny informace o stravě účastníků studie, což i sami autoři považují za její limitaci. Samozřejmě je všeobecně znám i vliv stravy na koncentrace těžkých kovů v různých populacích v závislosti na dietních zvyklostech, například na konzumaci ryb.*[18,19]

Polymorfismy MMP-2 a MMP-9 nebyly v této práci asociovány s CKD, na rozdíl od jiných studií.[20] *Vliv chronické expozice kadmiu na genetické polymorfismy* MMP-2 *a* MMP-9 *byl pozorován v průřezové studii v brazilské populaci v oblastech vystavených kontaminaci v bývalé průmyslové oblasti produkce kovů, kde se kadmium používá při technologickém zpracování jiných kovů.*[21]

Selen vykazuje protektivní účinky, pravděpodobně prostřednictvím modulace oxidačního stresu a zánětlivých drah.[22] *Nízké koncentrace selenu jsou častým nálezem jak u pacientů s akutním poškozením ledvin, tak u pacientů s CKD, a jsou spojeny se zvýšenou mortalitou a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.*[23]

Vztah MMP a těžkých kovů byl studován také v těhotenství. Plazmatické profily MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9 a MMP-10 byly specifické v prvním a třetím trimestru těhotenství a lišily se právě v závislosti na expozici jednotlivým těžkým kovům – arzenu, kadmiu, rtuti, olovu a manganu.[24]

V souvislosti s posuzovanou studií je vhodné se zamyslet nad úlohou expozice těžkým kovům, které zřejmě modifikují expresi jednotlivých MMP v tkáni ledvin a představují jednu z drah podílejících se na patogenezi CKD. Práce dále rozšiřuje poznatky o interakci MMP a těžkých kovů v patogenezi CKD. Potřebné jsou však další studie k přesnému objasnění těchto mechanismů.

LITERATURA

1. Tan RJ, Liu Y. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases: an update. Am J Physiol Renal Physiol 2024;327:F967–F984.
2. Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in kidney disease. Adv Clin Chem 2021;105:141–212.
3. Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T, et al. Matrix metalloproteinases in renal diseases: a critical appraisal. Kidney Blood Press Res 2019;44:298–330.
4. Chase AJ, Newby AC. Regulation of matrix metalloproteinase (matrixin) genes in blood vessels: a multi-step recruitment model for pathological remodelling. J Vasc Res 2003;40:329–343.
5. Moore CS, Crocker SJ. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. Am J Pathol 2012;180:12–16.
6. Chung AW, Yang HH, Kim JM, et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-2 in the arterial vasculature contributes to stiffening and vasomotor dysfunction in patients with chronic kidney disease. Circulation 2009;120:792–801.
7. Ramnath RD, Butler MJ, Newman G, et al. Blocking matrix metalloproteinase-mediated syndecan-4 shedding restores the endothelial glycocalyx and glomerular filtration barrier function in early diabetic kidney disease. Kidney Int 2019;95:951–965.
8. Chung AW, Yang HH, Sigrist MK, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 exacerbate arterial stiffening and angiogenesis in diabetes and chronic kidney disease. Cardiovasc Res 2009;84:494–504.
9. Chen YK, Ngoc NTM, Chang HW, et al. Chlorogenic acid inhibition of esophageal squamous cell carcinoma metastasis. Anticancer Res 2022;42:3389–3402.
10. Turkington RE, Hukriede NA, Ho J, et al. Metal mechanisms of mitochondrial toxicity: recent review of arsenic, cadmium, and lead-induced nephrotoxicity. Environ Sci Pollut Res Int 2025;32:14439–14451.
11. Kuo PF, Huang YT, Chuang MH, et al. Association of low-level heavy metal exposure with risk of chronic kidney disease and long-term mortality. PLoS One 2024;19:e0315688.
12. Yeon J, Kang S, Park J, et al. Association between blood cadmium levels and the risk of chronic kidney disease in Korea, based on the

Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016–2017. Asian Biomed (Res Rev News) 2025;19:60–66.
13. Aaseth J, Alexander J, Alehagen U, et al. The aging kidney—as influenced by heavy metal exposure and selenium supplementation. Biomolecules 2021;11:1078.
14. Zhou J, Huang Y, Li G, et al. Cadmium exposure induces renal fibrosis by inhibiting hsa_circ_0075684/miR-363-3p/KLF4 signaling pathway. Sci Rep 2026;16:ověřit po vydání.
15. Sabolić I, Breljak D, Skarica M, et al. Role of metallothionein in cadmium traffic and toxicity in kidneys and other mammalian organs. Biometals 2010;23:897–926.
16. He Y, Zhou X, Huang W, et al. Cadmium exposure and advanced cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: an integrated multi-organ perspective based on epidemiology and adverse outcome pathways. Ecotoxicol Environ Saf 2025;303:118885.
17. Barregard L, Sallsten G, Lundh T, et al. Low-level exposure to lead, cadmium and mercury, and histopathological findings in kidney biopsies. Environ Res 2022;211:113119.
18. Kucukosmanoglu AG, Filazi A. I;nvestigation of the metal pollution sources in Lake Mogan, Ankara, Turkey. Biol Trace Elem Res 2020;198:269–282.
19. Sorokina T, Sobolev N, Belova N, et al. Diet and blood concentrations of essential and non-essential elements among rural residents in Arctic Russia. Nutrients 2022;14:3214.
20. Zhang H, Gao X, Gui Z, et al. Single-nucleotide polymorphisms of matrix metalloproteinase genes are associated with graft fibrosis after kidney transplantation. Transl Androl Urol 2023;12:375–383.
21. Perini JA, Silva MCD, Correa LV, et al. Chronic cadmium exposure and genetic polymorphisms of MMP-2 and MMP-9 in a population exposed to steel slag in the State of Rio de Janeiro, Brazil: A cross-sectional study. Int J Environ Res Public Health 2022;19:15304.
22. Candan B, Karakuyu NF, Gülle K, et al. Beneficial effects of selenium on kidney injury via NF-κB and aquaporin-1 levels. Biol Trace Elem Res 2024;202:3653–3661.
23. Iglesias P, Selgas R, Romero S, et al. Selenium and kidney disease. J Nephrol 2013;26:266–272.
24. Au F, Bielecki A, Blais E, et al. Blood metal levels and third trimester maternal plasma matrix metalloproteinases (MMPs). Chemosphere 2016;159:506–515.