

SOUBORNÝ REFERÁT/CURRENT CONCEPTS REVIEW

Biomarkery a jejich role v pochopení osteoartrózy

Biomarkers and Their Role in Understanding Osteoarthritis

RUDOLF HLUBEK^{1,3}, PAVLÍNA KUŠNÍEROVÁ^{2,4}, PAVEL WALDER^{1,3}, IVETA BYSTROŇOVÁ^{2,4}, PAVEL DOUŠA^{1,3}

¹Klinika úrazové chirurgie a ortopedie, Ortopedické oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava

²Ústav laboratorní medicíny, Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Ostrava

³Katedra chirurgických oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

⁴Ústav laboratorní medicíny, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Podpořeno MZ ČR – RVO – FNOs/2023.

Korespondující autor:

MUDr. Rudolf Hlubek
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 52 Ostrava-Poruba
rudolf.hlubek@fno.cz

SUMMARY

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease characterized by progressive damage and loss of articular cartilage with concomitant structural and functional changes in the joint. It is the most common cause of joint pain globally and the resulting productivity loss to the economy. The clinical symptoms of osteoarthritis are mostly determined by the difficulties of patients related to the development of articular degenerative changes, which secondarily lead to joint stiffness and functional limitation. The diagnosis of this disease is currently based on typical clinical symptoms and radiographic findings (e.g. joint space narrowing, osteophytes,

subchondral sclerosis, etc.). These parameters, however, are difficult to detect in the early stages of the disease and are most often recognized in the advanced stages. For these reasons, the diagnosis of osteoarthritis is often delayed until irreversible destruction of joint tissue occurs and conservative treatment is less effective. Despite recent scientific progress in understanding the genetic and molecular principles of joint degeneration, currently there is no reliable causal therapy for OA. This review aims to summarize current knowledge of osteoarthritis and possible future directions for diagnosis and early intervention. One of such directions is the study of the so-called biomarkers. A biomarker is defined as an indicator of

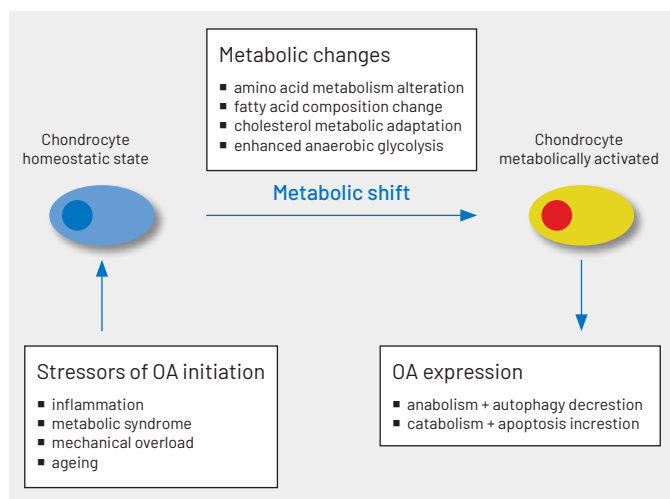
biological processes and can include radiographic, histological, physiological, or molecular characteristics. In particular, molecular biomarkers are widely studied in knee OA. Attention of the research community is focused on the study of biomarkers as a method of detection and prediction of the early stages of osteoarthritis before irreversible joint damage occurs. Biomarkers help develop more effective and, above all, personalized treatment, thus improve the overall clinical approach to the patient.

Key words: biomarker, osteoarthritis (OA), clinical phenotype of OA, molecular endotype of OA, DMOADs, personalized treatment.

ÚVOD

Osteoartróza (OA) je degenerativní kloubní onemocnění charakterizované progresivním poškozením a ztrátou kloubní chrupavky se současnými strukturálními a funkčními změnami v celém kloubu. Celosvětově postihuje více než 500 milionů lidí a má potenciál přetížit zdravotnické systémy, zejména ve vyspělých zemích s rostoucí populací starších osob (19, 47). Přibližně 7 % světové populace trpí osteoartrózou (19) a její incidence jasně stoupá s věkem. Osteoartróza se obecně dělí na primární, kde příčina není známá, a sekundární, kde je příčina zjevná. Hranice mezi primární a sekundární artrózou však není vždy jasně definovaná. Primární artróza se zřídka vyskytuje u lidí mladších 40 let (16).

Současný koncept etiopatogeneze osteoartrózy propojuje mechanicky a biologicky působící činitele, přičemž její vznik je podmíněn souhrou vnějších faktorů a vrozených predispozic. Přes řadu možných patogenetických cest má v jejím rozvoji zásadní roli zátěž a biologická odolnost chrupavky (14). Porucha rovnováhy, ať už ze strany neadekvátní zátěže a korektní biologické odolnosti nebo naopak normální zátěže a porušené biologické odolnosti, vede ke ztrátě tkáňové integrity a iniciaci degenerativních procesů. Změny v metabolismu chondrocytů podmiňují nerovnováhu v anaboličských a kataboličských procesech chrupavky, což nakonec vede k rozvoji OA (30), (obr. 1 a 2). Následná zánětlivá odpověď je již jen důsledkem obecného poškození tkáně, přičemž zánět nízkého stupně (low-grade inflammation) hraje důležitou roli v dalším rozvoji tohoto onemocnění (41).



Obr. 1. Komplexní pohled na metabolický shift pozorovaný u chondrocytů v patogenezi OA.

Fig. 1. A comprehensive view of the metabolic shift observed in chondrocytes in the pathogenesis of OA.

Světové organizace zdůrazňují, že OA je multifaktoriální stav, který vzniká kombinací genetických faktorů, environmentálních vlivů a životního stylu. Osteoarthritis Research Society International (OARSI) definuje OA takto: „Osteoartrida je onemocnění postihující pohyblivé klouby charakterizované buněčným stresem a degradací extracelulární matrix iniciovanou mikro- nebo makroúrazem, které aktivuje maladaptivní reparační reakce včetně prozánětlivých drah vrozené

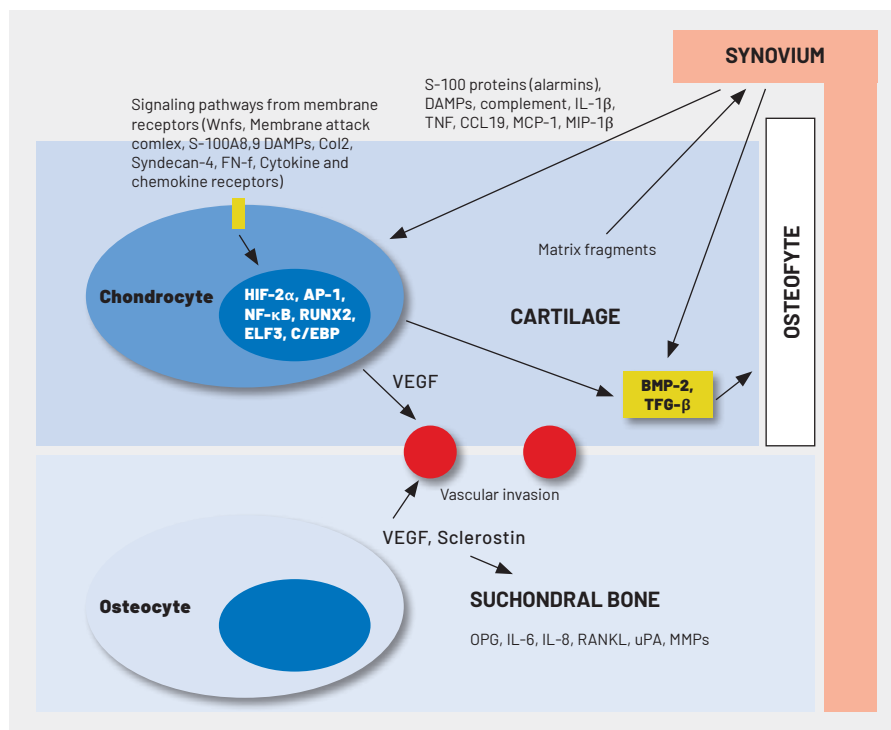
imunity. Onemocnění se projevuje nejprve jako molekulární porucha (abnormální metabolismus kloubní tkáně) následovaná anatomickými a/nebo fyziologickými poruchami (charakterizované degradací chrupavky, přestavbou kostí, tvorbou osteofytů, zánětem kloubů a ztrátou normální funkce kloubu), které mohou vyvrcholit onemocněním.“ (24, 49). Rozšířené chápání OA pak také uznává, že se jedná o onemocnění kloubu jako orgánu včetně systémových projevů (37).

Typickými příznaky pokročilé OA jsou bolesti kloubů, ztuhlost a otoky. Příznaky OA jsou často horší ráno nebo po období nečinnosti a jsou popisovány jako startovací bolesti. Tyto příznaky mohou být zmírňovány racionální pohybovou aktivitou. Rizikové faktory pro rozvoj OA zahrnují věk, obezitu, přetěžování, předchozí poškození kloubu, anatomické dispozice a genetiku (12, 39).

Na obrázku 3 je zobrazen zdravý kloub a kloub postižený OA.

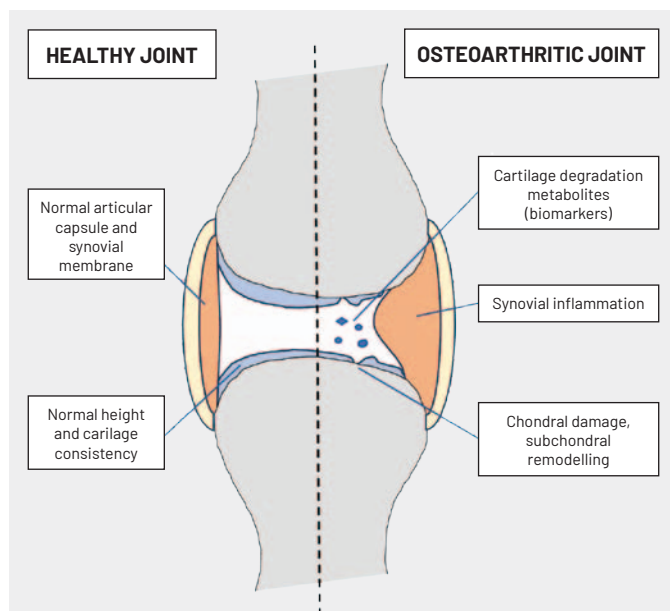
V běžné praxi se rutinní objektivní sledování progresu osteoartrózy provádí pomocí rentgenových snímků, avšak stále není k dispozici žádné vyšetření, které by předpovědělo účinnost současné léčby osteoartrózy. Vzhledem k limitům rentgenologického vyšetření je tendence identifikovat alternativní parametry, biomarkery, které mohou být citlivější v časných stádiích osteoartrózy.

Obecné modalitty léčby OA se dají rozdělit do tří skupin: režimová opatření, farmakoterapie a chirurgická intervence. Vzhledem k tomu, že v současné době i přes velké úsilí vědců nadále neexistují žádné schválené choroby modifikující léky na OA (38), zaměřují se doporučení velkých mezinárodních



Obr. 2. Molekulární interakce a signální dráhy v patogenezi OA.

Fig. 2. Osteoarthritic crosstalk.



Obr. 3. Zdravý versus kloub postižený osteoartrózou.

Fig. 3. Healthy vs osteoarthritic joint.

organizací na pravidelnou pohybovou/fyzickou aktivitu a redukci hmotnosti jako součást režimových opatření. V rámci farmakoterapie se předpokládá použití nesteroidních protizánětlivých léků ve spojení se SYSADOA (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis) (2, 3, 10, 22). Dlouhodobým, ale zatím neuchopitelným cílem je skutečná modifikace průběhu tohoto onemocnění.

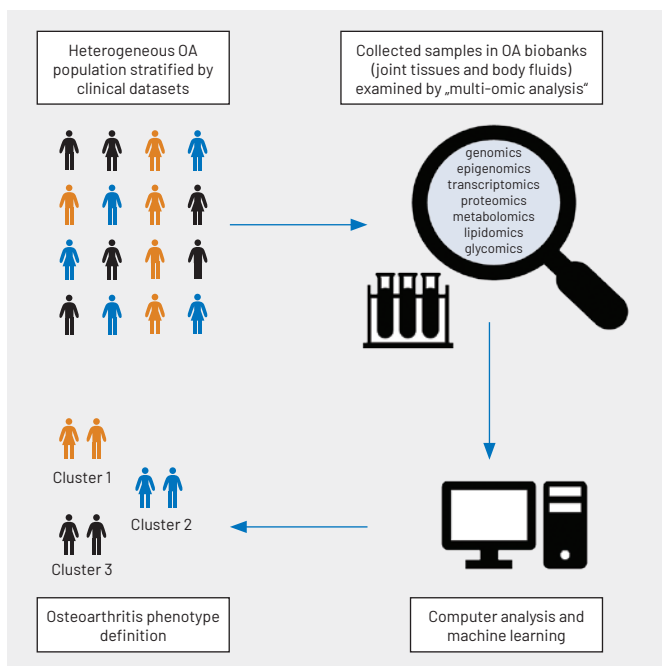
V dnešní době je osteoartróza stále více vnímána jako heterogenní onemocnění s mnoha etiologiemi, klinickými fenotypy a molekulárními endotypy. To vede k snaze o personalizaci terapie, která by byla efektivnější a cílenější na specifické metabolické dráhy. Molekulární endotypy OA jsou definovány na základě molekulárních mechanismů, které se podílejí na vzniku a progresi OA. Naproti tomu fenotypy OA jsou definovány na základě klinických příznaků a radiologických nálezů. Tyto dva přístupy se navzájem prolínají, avšak nemusí vždy úplně korespondovat (37).

Recentní literatura naznačuje, že dosažení individuálního cílení na různé fenotypy a molekulární endotypy OA je prozatím spíše vizí do budoucnosti. Nicméně tento cíl zůstává předmětem intenzivního výzkumu (46). Jedním ze slibných směrů současného výzkumu osteoartrózy je studium biomarkerů a jejich diagnostického potenciálu.

Tento přehledový článek se zaměřuje na současné výzvy ve výzkumu solubilních biochemických markerů OA, a jejich vztahem k patologii osteoartrózy a možnostem farmakoterapie.

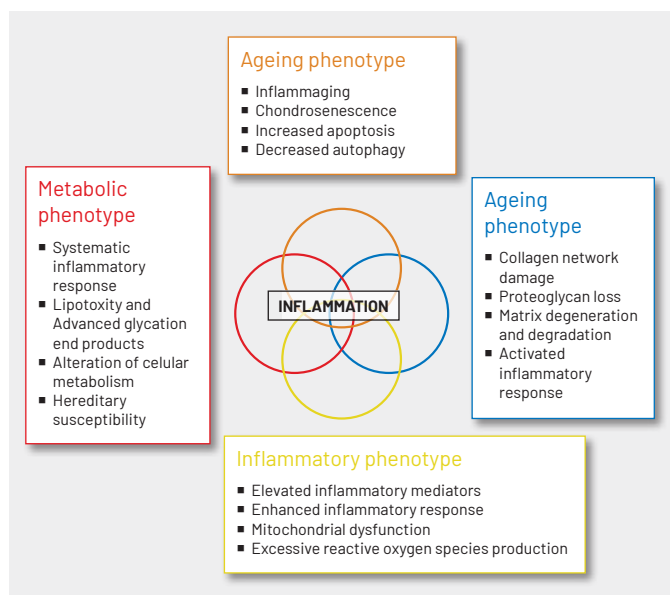
DEFINICE FENOTYPŮ A ENDOTYPŮ OSTEOARTRÓZY

Definice skupin klinických fenotypů a molekulárních endotypů se stále ještě vyvíjí. Biochemické markery jsou zvláště užitečné pro molekulární endotypizaci pacientů a pro generování molekulárních profilů, které souvisí s odlišnými klinickými fenotypy (obr. 4). Jako hlavní problém se jeví fakt, že jednotlivé klinické fenotypy se mohou vzájemně překrývat, avšak ne vždy korespondují s molekulárními endotypy. Termín „klinický fenotyp“ by měl odrážet projevy nemoci, zatímco „molekulární endotyp“ by měl reflektovat molekulární mechanismy nemoci a měl by ignorovat její klinickou prezentaci. Bohužel, v literatuře o osteoartróze dosud neexistuje jednotná aplikace těchto definic (8). Probíhají snahy o standardizaci těchto definic a přístupů (35). Klinická fenotypizace má několik problémů. Zaprvé, nemusí existovat žádné specifické testy nebo biomarkery, které identifikují konkrétní fenotyp ve srovnání s jiným fenotypem. Proto je zařazení obvykle ponecháno na posouzení klinického lékaře nebo výzkumníka a nemusí být definitivní. Zadruhé, neexistují konsensuální definice pro konkrétní podskupiny. Z tohoto důvodu mohou špatně pochopené podskupiny zůstat nediagnostikovány a mohou se skládat dohromady s ostatními (35).



Obr. 4. Stratifikace heterogenní populace pacientů s osteoartrózou. Pomocí tohoto přístupu lze biologické a vysoce výkonné multiomické platformy použít pro stratifikaci pacientů do různých fenotypových kategorií, které dále zpřesňují výchozí klinická klasifikační kritéria.

Fig. 4. Stratification of a heterogeneous population of patients with osteoarthritis. Using this approach, biological and high-throughput multiomics platforms can be used to stratify patients into different phenotypic categories, further refining the underlying clinical classification criteria.



Obr. 5. OA fenotypy a jejich metabolické charakteristiky, pro všechny je společný zánět.

Fig. 5. OA phenotypes and their metabolic characteristics, with inflammation common to all of them.

V roce 2016 Dell’Isola a jeho kolegové identifikovali šest různých klinických fenotypů u pacientů s osteoartrózou kolenního kloubu (13, 35):

1. Fenotyp chronické bolesti.
2. Zánětlivý fenotyp (s vysokými hladinami zánětlivých biomarkerů).
3. Metabolický syndrom (s vysokou prevalencí obezity, diabetu a dalších metabolických poruch).
4. Fenotyp změny lokálního metabolismu tkání (kosti, chrupavky).
5. Mechanické přetížení.
6. Minimální onemocnění kloubů charakterizované malými klinickými příznaky a pomalou progresí v čase.

Nicméně tento pohled zůstává nekonzistentní, protože v literatuře existují definice i jiných skupin (8, 46, 48). Mobasheri a spol. definují další fenotypy: endokrinní fenotyp (souvislost s nedostatkem estrogenu) a fenotyp sarkopenických svalů (43). Napříč rozmanitostí v literatuře se začínají prosazovat některé základní, logické a dostatečně obecné skupiny fenotypů osteoartrózy, které se pravděpodobně stanou standardem pro kategorizaci tohoto onemocnění i do budoucna, viz obrázek 5, volně podle Zheng L (48).

1. Fenotyp OA spojený se zánětem: Je charakterizován zánětem nízkého stupně (4). Z metabolického hlediska vede akumulace zánětlivých mediátorů k poškození mitochondriální DNA a nadprodukci kyslíkových radikálů, které

iniciují katabolické procesy v chondrocytech. V tomto zánětlivém fenotypu OA jsou chondrocyty metabolicky aktivovány a hrají zásadní roli v nerovnováze mezi opravou a destrukcí chrupavky.

2. Fenotyp OA spojený s mechanickým přetížením. Je charakterizován poškozením kolagenové sítě a ztrátou proteoglykanů, což vede k nevratné destrukci chrupavky kvůli nedostatečné regenerační kapacitě (20). Mechanické přetížení může navíc stimulovat syntézu enzymů degradujících extracelulární matrix (28).
3. Fenotyp OA spojený s metabolickým syndromem. Je charakterizován zvýšenou sérovou koncentrací glukózy, triglyceridů, snížením HDL lipoproteinů a hypertenzí. OA může být ovlivněna zánětlivými mediátory odvozenými z tukové tkáně, glykací lipidů a bílkovin, což přispívá k jejich degradaci a ovlivňuje lipidové metabolické dráhy. Regulace metabolického syndromu při progresi OA je komplexní.
4. Fenotyp OA související se stárnutím. Chondrorescence je charakterizována výraznými katabolickými změnami v chondrocytech a úzce souvisí se zánětem nízkého stupně (34). Ve stárnoucí kloubní chrupavce dochází ke snížení proliferace a syntetické kapacity chondrocytů, přičemž stále produkují prozánětlivé mediátory a enzymy degradující matrix (27). Dalším společným jmenovatelem je hromadění kyslíkových radikálů podobně jako u zánětlivého fenotypu.

Tyto klinické fenotypy OA vykazují určité míry překryvů, což naznačuje, že i molekulární endotypy (tj. klasifikace podle změn metabolitů a metabolických drah) mohou vykazovat překryvy a mohou být využity k ověření podobných fenotypů (48).

Tuto problematiku aktivně zkoumají i další světové pracovní skupiny, jako jsou konsorcium IMI APPROACH, Osteoarthritis Biomarkers Consortium, Konsorcium PROTO a další, které směřují k dalšímu výzkumu biomarkerů. Jednou z klíčových studií, která vznikla v rámci těchto snah o stratifikaci, byla studie zaměřená na identifikaci endotypů OA pomocí shlukování biochemických markerů, konkrétně: C1 – nízký obrát tkáně (nízká oprava a obnova kloubní chrupavky/subchondrální kosti), C2 – strukturální poškození (vysoká tvorba/resorpce kosti, degradace chrupavky) a C3 – systémový zánět (degradace kloubní tkáně, zánět, degradace chrupavky)(1).

BIOMARKERY

Biomarker je definován jako indikátor biologických procesů a může být reprezentován radiografickými, histologickými, fyziologickými nebo molekulárními charakteristikami (37). Zejména molekulární biomarkery jsou široce studovány u gonartrózy, protože jejich hodnoty by mohly odrážet dynamické a kvantitativní změny rozvoje onemocnění. Obecně biomarkery u osteoartrózy lze detekovat ze vzorků séra, moči nebo synoviální tekutiny (7). Zatímco parametry séra a moči jsou

Tab. 1. Přehled biomarkerů
Table 1. Summary of biomarkers

TYPY BIOMARKERŮ	HODNOCENÍ MODALITY
Radiografické (zobrazovací metody)	hodnoty rtg, MRI
Histologické	vzorky tkání, histochemické, imunohistochemické modality
Fyziologické	hmotnost, výkonnost, body mass index, atd.
Molekulární	metabolity (aminokyseliny, fosfaty, dilcholin, lysofosfatidylcholin)
	miRNA: miR-497, miR-146a-5p, miR-365, miR-100-5p, miR-200c-3p, miR-181a-3p, miR-221-5p, miR-4326, miR-4443, miR-99a-5p, miR-320, miR-1826, miR-33b-3p, miR-671-3p, miR-140-3p, miR-582-5p, miR-424-5p a další long-noncoding MiRNA: MIR4435-2HG, MZF1-AS1, MALAT1, etc.
	cytokiny (IL-1 β , TNF-alfa, a další)
	rozpádové produkty kolagen II – Coll2-1, CTX-II a další

náchylné k systémovým vlivům a mohou odrážet spíše celkové artrotické změny všech kloubů, měření biomarkerů v synoviální tekutině by mohlo poskytnout validnější informaci, protože je přímým vyjádřením změn v intraartikulárního prostředí. Kromě toho jsou biomarkery synoviální tekutiny ve vyšších koncentracích než v krvi nebo moči, takže mohou prokázat vyšší senzitivitu a specifitu. I přes jisté nevýhody jako je problematika laboratorního zpracování vzorku (viskozita) a určité limitace jejího odběru (přítomnost výpotku kloubu), jsou synoviální biomarkery předmětem zkoumání

Biomarkery u osteoartrózy jsou rozděleny na kategorie „suchých“ a „vlhkých“. Termín „suché“ zahrnuje především různá zobrazovací vyšetření, zatímco termín „vlhké“ se vztahuje na parametry tělních tekutin, jako jsou proteiny, proteinové fragmenty, bioaktivní lipidy, metabolity a extracelulární genetický materiál (36) – viz tabulka 1.

Jedním z hlavních systémů klasifikace biomarkerů je systém BIPED, který byl poprvé představen Bauerem et al. v roce 2006 (4). Systém BIPED je uznáván pro svou strukturovanost a schopnost kategorizovat biomarkery podle jejich funkcí v diagnostice, prognóze a sledování účinnosti terapie u osteoartrózy.

Tento systém dnes rozděluje biomarkery do šesti kategorií (44), nazvaných BIPEDs:

- B (Burden of disease) – hodnotí závažnost onemocnění v daném časovém okamžiku, například metabolický stav nebo stupeň degradace chrupavky.
- I (Investigative) – označuje biomarkery, o kterých ještě není dostatek informací k jejich zařazení do dalších kategorií.

- P (Prognostic) – predikuje vývoj onemocnění nebo reakci na léčbu.
- E (Efficacy of intervention) – měří účinnost terapeutické intervence v léčbě OA. Tento typ biomarkeru se liší od prediktivního biomarkeru, který předpovídá, kdo bude reagovat na specifickou léčbu.
- D (Diagnostic) – identifikuje pacienty s OA v obecné populaci nebo specifické fenotypy OA u pacientů.
- S (Safety).

V roce 2011 Kraus a kolektiv modifikovali charakterizaci BIPED tím, že přidali poslední uvedenou kategorii „S“ pro bezpečnost. Cílem biomarkeru „S“ bylo ideálně monitorovat zdravotní stav kloubní tkáně nebo celkový cytotoxický stav v reakci na léčbu (25).

V kontextu osteoartrózy slouží biomarkery jako ukazatele patofyziologických procesů, které souvisejí s vývojem tohoto onemocnění. Mezi nejčastěji studované biomarkery OA patří:

1. Produkty rozkladu matrix chrupavky, jako například C-telopeptid kolagenu typu II (CTX-II) a protein oligomerní matrix chrupavky (COMP).
2. Zánětlivé biomarkery, například C-reaktivní protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) a tumor nekrotizující faktor-alfa (TNF- α).
3. Metabolické biomarkery, včetně adiponektinu, leptinu a inzulinu.
4. Biomarkery kostní remodelace, jako například kolagenem zesílený N-telopeptid typu I (NTX) a alkalická fosfatáza specifická pro kosti (BSAP) (6, 9, 26).

Toto rozdělení, ač stále uznávané a platné, je v recentní literatuře častěji nahrazováno dělením založeným na odlišnosti metabolických drah jednotlivých subtypů OA (1, 36):

Biomarkery zánětlivého endotypu. Tento subtyp OA je charakterizován vysokými hladinami lokálních nebo systémových zánětlivých biomarkerů (11). Existují důkazy o účasti systémového zánětu na osteoartróze, což se projevuje zvýšením sérových hladin CRP, TNF- α , interleukinu-6 a dalších.

Biomarkery kostní remodelace. Vztah mezi kostním obratem a osteoartrózou je dobře prokázán. Pro měření obratu tkáně kostní matrix existuje několik biomarkerů, například CTX-I nebo jeho alfa-izomer (18).

Biomarkery metabolického obratu chrupavky. Molekuly jako COMP, aggrecan, PRO-C2 a další, které jsou uvolňovány při degradaci chrupavky, charakterizují metabolické směry v chrupavce.

Biomarkery v diagnostice osteoartrózy a ve vývoji léčiv

Diagnostika osteoartrózy je převážně založena na klinických a paraklinických vyšetřeních. Paraklinické metody obvykle

zahrnují rentgenová vyšetření a případně další sofistikovanější zobrazovací metody. Ve stadiích pokročilé osteoartrózy není obvykle obtížné diagnostikovat degeneraci a destrukci kloubu, avšak stanovení diagnózy v raných stadiích osteoartrózy představuje výzvu (29). Dále je důležité pečlivě rozlišit primární osteoartrózu od onemocnění s podobnými projevy (16). V této oblasti se běžně využívají laboratorní metody.

Biomarkery (zejména v molekulárním smyslu) jsou dobře integrovány do výzkumu osteoartrózy, avšak jejich širší využití v klinické praxi zatím není běžné (17, 33, 36, 37). Existuje nicméně rostoucí zájem o využití biomarkerů pro prognostické účely a sledování průběhu onemocnění (5, 31, 32, 42, 45). Vzhledem k jejich schopnosti diagnostikovat osteoartrózu, monitorovat její progresi, posuzovat odpověď na léčbu a předpovídat výsledky onemocnění, organizace jako OARSI a ESCO poskytují směrnice pro jejich využití v klinických studiích. Tyto směrnice se zaměřují na identifikaci pacientů, jejich fenotypizaci a hodnocení účinků konkrétní terapie (6, 17, 23).

MikroRNA

MikroRNA (miRNA) představují velkou výzvu a současně slibný potenciál, který poslední dobou přitahuje pozornost vědeckého světa. Oproti tradičním molekulárním biomarkerům mají miRNA výhodu v jejich relativní stabilitě a schopnosti být dobře vyšetřitelné i při nízkých koncentracích (40). Na druhou stranu se setkáváme s jejich komplexností a složitostí patofyziologických mechanismů onemocnění, kde může dysregulace tisíců jednotlivých miRNA hrát zatím ne zcela pochopenou roli v rozvoji osteoartrózy.

Budoucí potenciál pro inovace biomarkerů

Budoucí perspektiva biomarkerů spočívá v rozvoji personalizovaných léčebných strategií pro osteoartrózu, které budou zohledňovat jedinečné fenotypy této nemoci a cíleně ovlivňovat

její průběh. Vědecké úsilí v této oblasti se stále více zaměřuje na využití počítačové analýzy velkých dat. V nedávné době tento trend získává na rychlosti a respektování nových výzkumných přístupů by mohlo zásadně změnit přístup k provedení klinických studií směrem k personalizované medicíně (15, 48). Existuje zřejmá medicínská nutnost propojit aktivitu onemocnění s optimální individuální intervencí pro každého pacienta (21).

ZÁVĚR

Osteoartróza (OA) zůstává výzvou pro terapii a zároveň velkou zátěží pro společnost. Standardem pro diagnostiku

zůstává kombinace klinického a rentgenologického vyšetření. Jednoznačný rentgenologický nález často odhalí pokročilé poškození kloubu, které je často ireverzibilní. Čím je diagnostika OA včasnější, tím efektivnější může být její léčba. V tomto smyslu se větší pozornost zaměřuje na včasnou detekci OA, což podtrhuje potenciál biomarkerů pro identifikaci onemocnění v raných stadiích.

Nicméně identifikace biochemických markerů v asymptomatických stadiích onemocnění zůstává extrémně obtížná. Systematické přehledy v literatuře opakovaně naznačují, že žádný jednotlivý biochemický marker není dostatečně specifický pro obecnou diagnostiku OA. Kombinace biomarkerů v diagnostických panelech a jejich spojení s citlivými zobrazovacími metodami, například MRI, se jeví jako slibná strategie pro časnou detekci a monitorování progresu onemocnění, stejně jako pro vývoj nových léků. Dalším potenciálem v diagnostice OA je studium malých nekódujících miRNA. Navzdory tomu všemu však není rutinní klinické využití biomarkerů dosud běžné. Současný výzkum se soustředí na identifikaci různých fenotypů OA a jejich vliv na průběh onemocnění. Výzkum také posouvá hranice využití biomarkerů při vývoji léků modifikujících průběh OA (DMOAD). Biomarkery nadále slibují také hlubší porozumění patogeneze. ■

Literatura

1. Angelini F, Widera P, Mobasheri A, Blair J, Struglics A, Uebelhoer M, Henrotin Y, Marijnissen AC, Kloppenburg M, Blanco FJ, Haugen IK, Berenbaum F, Ladel C, Larkin J, Bay-Jensen AC, Bacardit J. Osteoarthritis endotype discovery via clustering of biochemical marker data. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:666–675.
2. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, Bruyère O, Cooper C, Haugen IK, Hochberg MC, McAlindon TE, Mobasheri A, Reginster JY. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:59–66.
3. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojian T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27: 1578–1589.
4. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, Attur M, Corr M, Felson D, Heinegård D, Jordan JM, Kepler TB, Lane NE, Saxne T, Tyree B, Kraus VB; Osteoarthritis Biomarkers Network. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:723–727.
5. Bay-Jensen AC, Reker D, Kjølgaard-Petersen CF, Mobasheri A, Karsdal MA, Ladel C, Henrotin Y, Thudium CS. Osteoarthritis year in review 2015: Soluble biomarkers and the BIPED criteria. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24:9–20.

6. Bay-Jensen AC, Thudium CS, Mobasheri A. Development and use of biochemical markers in osteoarthritis: Current update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:121–128.
7. Bernotiene E, Bagdonas E, Kirdaite G, Bernotas P, Kalvaityte U, Uzieliene I, Thudium CS, Hannula H, Lorite GS, Dvir-Ginzberg M, Guermazi A, Mobasheri A. emerging technologies and platforms for the immunodetection of multiple biochemical markers in osteoarthritis research and therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:572977.
8. Bierma-Zeinstra SM, Van Middelkoop M. Osteoarthritis: in search of phenotypes. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:705–706.
9. Boffa A, Merli G, Andriolo L, Lattermann C, Salzmänn GM, Filardo G. Synovial fluid biomarkers in knee osteoarthritis: a systematic review and quantitative evaluation using BIPEDs criteria. *Cartilage*. 2021;13(1_suppl):82S–103S.
10. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, Al-Daghri NM, Herrero-Beaumont G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Rannou F, Rizzoli R, Roth R, Uebelhart D, Cooper C, Reginster JY. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:337–350.
11. Daghestani HN, Kraus VB. Inflammatory biomarkers in osteoarthritis. Vol. 23, *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23:1890–1896.
12. Daste C, Kirren Q, Akoum J, Lefèvre-Colau M-M, Rannou F, Nguyen C. Physical activity for osteoarthritis: efficiency and review of recommendations. *Joint Bone Spine*. 2021;88:105207.
13. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SSP, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:425.
14. Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:10–15.
15. Fosse V, Oldoni E, Biétrix F, Budillon A, Daskalopoulos EP, Fratelli M, Gerlach B, Groenen PMA, Hölter SM, Menon JML, Mobasheri A, Osborne N, Ritskes-Hoitinga M, Ryll B, Schmitt E, Ussi A, Andreu AL, McCormack E; PERMIT group. Recommendations for robust and reproducible preclinical research in personalised medicine. *BMC Med*. 2023;21:14.
16. Gallo J. Osteoartróza. Maxdorf s.r.o.; Praha, 2014, pp 1–150.
17. Henrotin Y. Osteoarthritis in year 2021: biochemical markers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30:237–248.
18. Huebner JL, Bay-Jensen AC, Huffman KM, He Y, Leeming DJ, McDaniel GE, Karsdal MA, Kraus VB. Alpha 1(C)-telopeptide of type I collagen is associated with subchondral bone turnover and predicts progression of joint space narrowing and osteophytes in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2440–2449.
19. Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396:1711–1712.
20. Jørgensen AEM, Kjær M, Heinemeier KM. The effect of aging and mechanical loading on the metabolism of articular cartilage. *J Rheumatol*. 2017;44:410–417.
21. Karsdal MA, Tambiah J, Hochberg MC, Ladel C, Bay-Jensen AC, Arendt-Nielsen L, Mobasheri A, Kraus VB. Reflections from the 2021 OARSI clinical trial symposium: considerations for understanding biomarker assessments in osteoarthritis drug development – Should future studies focus on disease activity, rather than status? *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;4:100262.
22. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmigel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:220–233, Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:799.
23. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Henrotin Y, Lohmander LS, Losina E, Önerfjord P, Persiani S. OARSI Clinical Trials Recommendations: soluble biomarker assessments in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23:686–697.
24. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23:1233–1241.
25. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, Cottrell S, Eyre D, Gendreau M, Gardiner J, Garner P, Hardin J, Henrotin Y, Heinegård D, Ko A, Lohmander LS, Matthews G, Menetski J, Moskowitz R, Persiani S, Poole AR, Rousseau JC, Todman M; OARSI FDA Osteoarthritis Biomarkers Working Group. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:515–542.
26. Kraus VB, Karsdal MA. Clinical monitoring in osteoarthritis: Biomarkers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30:1159–1173.
27. Loeser RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009;17:971–979.
28. Loeser RF, Olex AL, McNulty MA, Carlson CS, Callahan MF, Ferguson CM, Chou J, Leng X, Fretow JS. Microarray analysis reveals age-related differences in gene expression during the development of osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheum*. 2012;64:705–717.
29. Mahmoudian A, Lohmander LS, Mobasheri A, Englund M, Luyten FP. Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee – time for action. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:621–632.
30. Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. Vol. 3, *Biogerontology*. 2002;3:2572–2564.
31. Mobasheri A. Osteoarthritis year 2012 in review: Biomarkers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20:1451–1464.

32. Mobasheri A, Bay-Jensen AC, van Spil WE, Larkin J, Levesque MC. Osteoarthritis year in review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25:199–208.
33. Mobasheri A, Bay-Jensen AC, Gualillo O, Larkin J, Levesque MC, Henrotin Y. Soluble biochemical markers of osteoarthritis: are we close to using them in clinical practice? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:705–720.
34. Mobasheri A, Matta C, Zákány R, Músumeci G. Chondrosenescence: Definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Maturitas*. 2015;80:237–244.
35. Mobasheri A, Saarakkala S, Finnilä M, Karsdal MA, Bay-Jensen AC, van Spil WE. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-2091.
36. Mobasheri A, Van Spil WE, Budd E, Uzielienė I, Bernotienė E, Bay-Jensen AC, Larkin J, Levesque MC, Gualillo O, Henrotin Y. Molecular taxonomy of osteoarthritis for patient stratification, disease management and drug development: biochemical markers associated with emerging clinical phenotypes and molecular endotypes. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:80–89.
37. Mobasheri A, Thudium CS, Bay-Jensen AC, Maleitzke T, Geissler S, Duda GN, Winkler T. Biomarkers for osteoarthritis: current status and future prospects. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37:101852.
38. Oo WM. Prospects of disease-modifying osteoarthritis drugs. *Clin Geriatr Med*. 2022;38:397–432.
39. Owens C, Conaghan PG. Improving joint pain and function in osteoarthritis. *Practitioner*. 2016;260(1799):17–20.
40. Panagopoulos PK, Lambrou GI. The involvement of micrnas in osteoarthritis and recent developments: a narrative review. *Mediterr J Rheumatol*. 2018;29:67–79.
41. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, Sokolove J. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:580–592.
42. Rocha FAC, Ali SA. Soluble biomarkers in osteoarthritis in 2022: year in review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31:167–176.
43. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:79–85.
44. van Spil WE, DeGroot J, Lems WF, Oostveen JCM, Lafeber FPJG. Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis: a systematic review applying the consensus BIPED criteria. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:605–612.
45. van Spil WE, Szilagyi IA. Osteoarthritis year in review 2019: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28:296–315.
46. Van Spil WE, Kubassova O, Boesen M, Bay-Jensen AC, Mobasheri A. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol*. 2019;165:41–48.
47. Wen C, Xiao G. Advances in osteoarthritis research in 2021 and beyond. *J Orthop Translat*. 2022;32:A1–A2.
48. Zheng L, Zhang Z, Sheng P, Mobasheri A. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing Res Rev*. 2021;66:101249.
49. OARSI Definition of OA [Internet]. <https://oarsi.org/research/standardization-osteoarthritis-definitions>. 2024.

Hlubek R, Kušnierová P, Walder P, Bystroňová I, Douša P. Biomarkery a jejich role v pochopení osteoartrózy. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2025;92:36–43.