proLékaře.cz | 23.7.2025

Role senescence při rozvoji osteoporózy a osteoartrózy

The role of senescence in the development of osteoporosis and osteoarthritis

Květa Kroupová[1], Vladimír Palička[2]

[1]Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN Hradec Králové
[2]Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

✉ **Mgr. Květa Kroupová** | kroupovkv@lfhk.cuni.cz | www.ukbd.fnhk.eu

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 10. 3. 2023
Accepted | Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii 16. 3. 2023

Abstrakt
Nezadržitelný pokrok v medicíně má za následek dramaticky rostoucí prodloužení střední délky života, ale ne vždy člověk prožije svůj život ve zdraví tak, jak ho v roce 2021 definovala tzv. Tripartita (World Healthy Organisation – WHO, Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO UN, World Organisation for Animal Health, do roku 2003 Office International des Epizooties – OIE) [1,2]. S rostoucí střední délkou života exponenciálně roste počet lidí trpících chronickými nemocemi. Mezi chronická onemocnění spojená s věkem patří také muskuloskeletální choroby, které jsou reprezentovány zejména diagnózami osteoporóza a osteoartróza [2,3,4]. Mezi roky 2010 a 2019 se celosvětově zvýšil počet osteoporotických pacientů o 5 milionů, tedy na 32 milionů osob ohrožených osteoporotickou frakturou, která je většinou prvním příznakem této „tiše" probíhající nemoci. V České republice v roce 2019 trpělo osteoporózou 572 tisíc lidí, přičemž přibližně 80 % z nich zůstává neléčeno (treatment gap). Počet pacientů s prodělanou nízkotraumatickou zlomeninou se od roku 2010 do roku 2019 zvýšil z 72 195 na 91 349. Nejvýraznější podmnožinou jsou zlomeniny obratlového těla a proximálního femuru, které mají 10 až 30% riziko úmrtí do 12 měsíců po jejich vzniku [2,4]. Osteoartróza (OA) je jedním z nejčastějších kloubních onemocnění. Prevalence není přesně zmapovaná, dle některých světových i českých statistik trpí osteoartrózou 40 % lidí ve věku nad 60 let, a dokonce 80 % lidí ve věku nad 65 let [5,6]. Nejčastější lokalizací OA jsou kolenní klouby, kyčelní klouby, malé klouby rukou a klouby na páteři, u nichž není postižena pouze kloubní hyalinní chrupavka, ale také synovium, kloubní pouzdro, úpony šlach a vazů, úpony svalů a subchondrální kost. U mladších osob se jedná většinou o posttraumatický stav, u starších osob se předpokládá vliv genetických, biomechanických, endokrinologických, zánětlivých činitelů a faktorů spojených se stárnutím chrupavky [5,6,7]. Zejména v poslední dekádě se množí důkazy o propojení obou těchto nemocí se senescencí buněk [7,8].

Klíčová slova: osteoartróza – osteoporóza – senescence

Abstract
The unstoppable progress in medicine results in a dramatically increasing increase in average life expectancy, but a person does not always live his life in health as defined in 2021 by the so-called Tripartite (World healthy organization – WHO, Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO UN, World Organisation for Animal Health, until 2003 Office International des Epizooties – OIE) [1,2]. As life expectancy increases, the number of people suffering from chronic diseases increases exponentially. Chronic diseases associated with old age also include musculoskeletal diseases, and one of the representative diagnoses is osteoporosis and osteoarthritis [2,3,4]. Between 2010 and 2019, the number of osteoporotic patients worldwide increased by 5 million, i.e. to 32 million

prolékaře.cz | 23.7.2025

people who are at risk of an osteoporotic fracture, which is usually the first symptom of this "silent" disease. In the Czech Republic in 2019, 572 thousand people suffered from osteoporosis, while approximately 80 % of them remain untreated (treatment gap). The number of patients with a low-traumatic fracture increased from 72,195 to 91,349 between 2010 and 2019. The most prominent subset are vertebral fractures and fractures of proximal femur, which have a 10 to 30 % risk of death within 12 months of their occurrence [2,4]. Osteoarthritis (OA) is one of the most common joint diseases. The prevalence is not precisely mapped, according to some world and Czech statistics, 40 % of people over 60 and even 80 % of people over 65 suffer from osteoarthritis [5,6]. The most common localization of OA is the knee joints, hip joints, small joints of the hands and joints on the spine, where not only the articular hyaline cartilage is affected, but also the synovium, joint capsule, tendon and ligament attachments, muscle attachments and subchondral bone. In younger people, it is mostly a posttraumatic condition, in older people the influence of genetic, biomechanical, endocrinological, inflammatory agents and factors associated with cartilage aging is assumed [5,6,7]. Especially in the last decade, there is growing evidence linking both of these diseases to cell senescence [7,8].

Key words: osteoarthritis – osteoporosis – senescence

Úvod

Kost je dynamická neustále se remodelující hmota. Stará, poškozená kostní hmota je odbourávána osteoklasty a nová vystavěná pomocí osteoblastů. Tento proces je nezbytný k udržení síly a pružnosti kostní hmoty. Deregulace remodelace kostní hmoty má za následek porušenou mikroarchitekturu a celkově sníženou kvalitu kosti, a tím zvýšené riziko nízkoenergetických (low-energy) neboli nízkotraumatických fraktur [9,10].

Kloubní hyalinní chrupavka je unikátní tkáň, která obsahuje poměrně málo buněk, tzv. chondrocytů, které jsou zodpovědny za udržování homeostázy extracelulární matrix (voda, kolagen, proteoglykany, malé množství kalciových solí). Při osteoartróze dochází ke změně homeostázy matrix ve prospěch katabolického procesu a k alteraci matrix [6,7].

Osteoklasty, osteoblasty i chondrocyty podléhají procesu stárnutí, který se projevuje komplexně jako proces buněčné senescence [10,12]. Senescenci se věnuje v poslední dekádě mnoho pozornosti, a to nejen kvůli potencionálnímu terapeutickému ovlivnění. Senolytika a senomodulátory se studují v preklinických studiích na zvířecích modelech. Ověřit se musí ještě farmakodynamika a toxicita v již probíhajících klinických studiích. Do budoucna bychom tak mohli snížit výskyt chronických nemocí, jakými jsou i osteoporóza a osteoartróza [11,12,13].

Senescence

Senescence byla poprvé popsána v roce 1961 L. Hayflickem a P. S. Moorheadem, kteří mimo jiné objasnili, že somatické nenádorové buňky mohu projít jen určitým definovaným počtem dělení (tzv. Hayflickův limit) [13]. Senescence je ireverzibilní zastavení buněčné proliferace ve fázi G1 buněčného dělení. Nedochází ovšem k indukci programované buněčné smrti, naopak buňky zůstávají velmi životaschopné a metabolicky aktivní. Dochází k celé řadě změn uvnitř buňky, jako jsou změny v expresi genů, seskupení chromatinu, zastavení aktivace apoptózy a také ke změnám v sekreční činnosti buněk. Senescentní buňky secernují do svého okolí signální faktory, proteázy, proteiny extracelulární matrix, neproteinové komponenty, a také extracelulární vezikuly obsahující miRNA. Tento sekreční fenotyp asociovaný se senescencí (Senescence Associated Secretory Phenotype – SASP) hraje klíčovou roli v ovlivňování bezprostředního i vzdáleného okolí senescentní buňky [8,11,12,13,15,16].

Aktivace buněčné senescence

Senescence je aktivovaná signálními bílkovinnými molekulami označenými p53/p21^{CIP1} [7,12]. Protein p53 je za běžných podmínek v buňce neaktivní, je vázán svým negativním regulátorem ubikvitin-ligázou MDM2 (Murine Double Minute 2) [15]. Při poškození DNA se aktivuje tumor supresorová osa p53/p21^{CIP1} a p16^{INK4a}. Nejprve dojde k vyvázání a fosforylaci p53, ke zvýšení jeho koncentrace v buňce a zastaví se buněčný cyklus ve fázi G1/S. Následně se spustí exprese p21, která je pak udržovaná p16^{Ink4a} (zvýšená hladina p16^{Ink4a} vede k zástavě buněčného cyklu), schéma, [7,18]. p53 je kódován genem *TP53* lokalizovaném na chromosomu 17, p21 je kódován genem *CDKN1A* (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1 A) lokalizovaném na chromosomu 6, p16 je kódován genem *CDKN2A* (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A) lokalizovaném na chromosomu 9 [8,11,12,13,15,18].

Spouštěče buněčné senescence

Spouštěčem buněčné senescence může být zkracování telomer jako důsledek tzv. Hayflickova limitu, což je přirozená neboli replikativní senescence [13,14,19]. Vedle replikativní senescence může dojít také ke stresem indukované předčasné senescenci (Stress-Indu-

proLékaře.cz | 23.7.2025

ced Premature Senescence – SIPS) způsobené poškozením DNA externími procesy, jako je ultrafialové záření, ionizující záření nebo také endogenními procesy jako oxidační stres spouštěný kyslíkovými radikály (Reactive Oxygen Species – ROS). Oxidační stres může být při nízkých hladinách užitečný. Ale když se například v kosti rovnováha mezi ROS a antioxidanty naruší, vede to ke smrti osteoblastů a osteocytů, a následně k destrukci kosti zvýšením diferenciace a aktivity osteoklastů [8,13]. Dalším spouštěčem senescence může být alterace chromatinu způsobená epigenetickými změnami souvisejícími se stárnutím a jejich vlivem na transkripci genů, proliferaci a poškození DNA [8,11,13]. Poškození DNA vede k aktivaci tzv. „DNA – damage repair" (DDR) systému, který reaguje na poškození DNA a aktivuje tumor supresorovou osu $p53/p21^{CIP1}$ a $p16^{INK4a}$. Pokud je poškození ireverzibilní, p53 indukuje buněčnou senescenci [8,11,12,13,15,18]. Mezi induktory SISP patří i protoonkogeny (typický zástupce Ras), které kódují klíčové geny buněčného cyklu a jejichž mutací může dojít k narušení proliferace buněk a následné přeměně na buňky nádorové [17,18,19]. Za zároveň spouštěče i biomarkery senescence jsou pokládány miRNA. miRNA jsou jednovláknové řetězce nekódující RNA o délce nejčastěji 21–23 nukleotidů, které se podílejí na regulaci genové exprese posttranskripčně vazbou 3' nepřekládanou oblastí mRNA tak, že blokují translaci proteinu, který konkrétní mRNA kóduje. miRNA mohou být transportovány do vzdálených buněk pomocí exosomů, takže mají také potenciál jako signální molekuly, biomarker i jako prognostický nebo terapeutický nástroj. miRNA hrají důležitou roli také v procesech souvisejících s chorobami, jako jsou diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulární choroby, nádory a také osteoporóza a osteoartróza [8,11,21,22,23].

Skeletální senescence

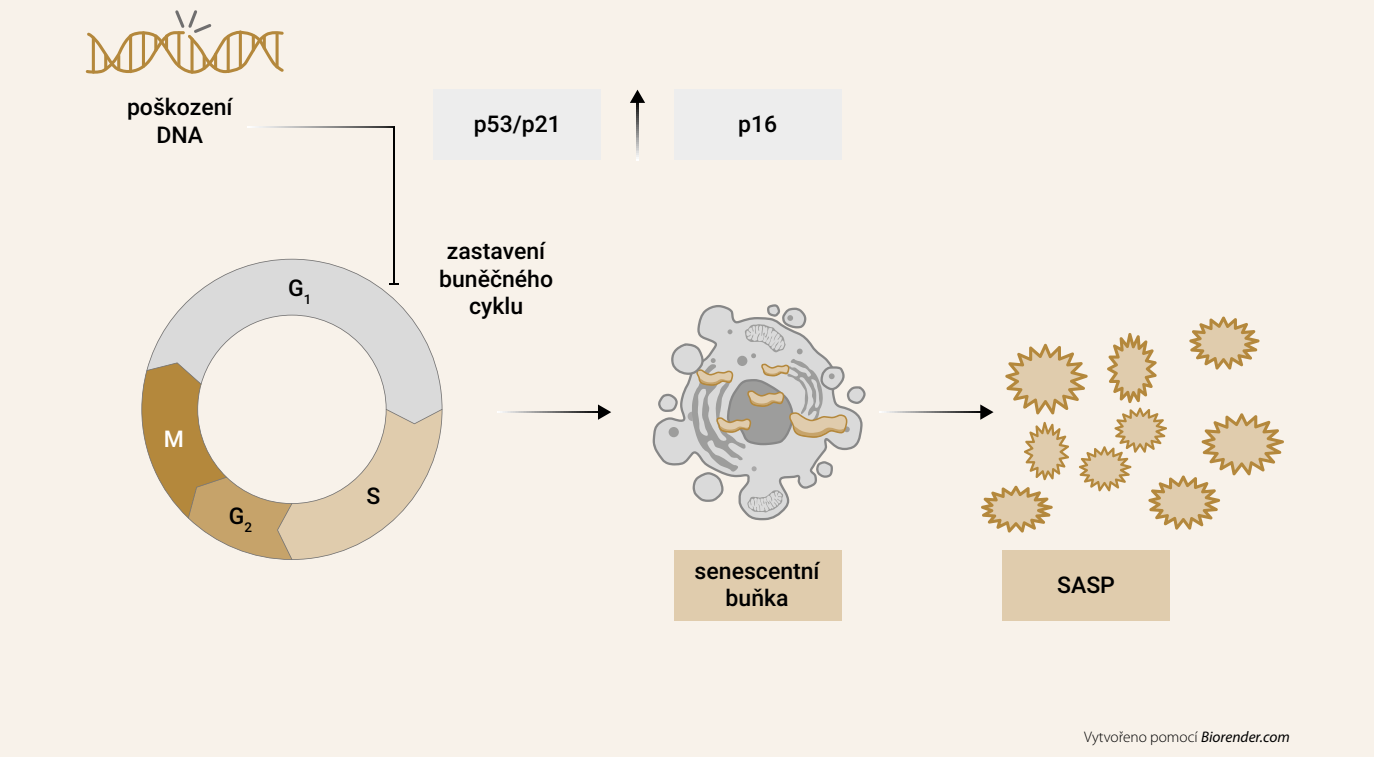
Současné poznatky ukazují, že estrogen hraje důležitou roli v regulaci kostní homeostázy jak u žen po menopauze, tak u stárnoucích mužů, zatímco vliv testosteronu je napříč studiemi nekonzistentní.

Dosud uskutečněné studie ukazují, že existuje úbytek kostní hmoty spojený se stárnutím, jehož důvodem není úbytek gonadálních hormonů, nýbrž proces senescence, a proto je na hladině gonadálních hormonů nezávislý.

Biomarkery senescence byly prokázány u osteocytů i osteoblastů řadou in vitro i in vivo studií [8]. Senescentní buňky se hromadí v kostním mikroprostředí v průběhu stárnutí a vylučují SASP (Senescence Associated Secretory Phenotype), jehož důsledkem je jednak akumulace dalších senescentních buněk a také dysfunkce okolní tkáně. To, jak senescentní buňky a SASP mění kostní buňky, není přesně objasněno [13,14]. SASP se pravděpodobně do kosti dostává i z neskeletálních lokalit. Naopak nevíme, zdali SASP z kosti může mít i systémové účinky [14,15,16].

Biomarkery senescence byly nalezeny rovněž v artritických kloubech, včetně chrupavky, subchondrální kosti,

Schéma | Schematické znázornění procesu senescence



prolékaře.cz | 23.7.2025

synovie a infrapatelárního tukového polštáře [20,23]. Zvýšením počtu senescentních buněk a SASP v kloubních tkáních dochází k degradaci chrupavky a rozvoji osteoartrózy. Přesný mechanizmus rovněž není znám [23].

Senescentní buňky jako cíl léčby osteoporózy a osteoartrózy

Senescentní buňky a jejich SASP jsou stále více považovány za slibné terapeutické cíle k prevenci nemocí souvisejících s věkem [7,12]. Přes mnohé nejasnosti v patofyziologii senescentního procesu jednotlivých tkání je několik senolytik a senomodulátorů zkoušeno v preklinických a časných fázích klinických studií. Bohužel nedávno ukončená randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze 2 hodnotící účinnost, bezpečnost a farmakodynamiku senolytika UBX0101 u pacientů s osteoartrózou kolene (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03513016) však skončila neúspěšně [24]. Další randomizovaná otevřená studie fáze 2 probíhající v jednom centru sleduje vliv (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04313634) senolytik (dasatinib a kvercetin/quercetin) na biomarkery kostní resorpce a formace u postmenopauzálních žen. Dokončena bude v průběhu roku 2023 [25]. Dasatinib a kvercetin prokázal i u pacientů s diabetickou nefropatií signifikantní snížení počtu senescentních biomarkerů [26]. Nicméně potenciální bezpečnostní obavy týkající se terapie senolytiky, včetně možných off-target účinků (včetně tumorigeneze), je třeba v probíhajících klinických studiích pečlivě vyhodnotit [14,16,19].

Závěr

Indukování senescence je výhodné u poškozených buněk, které se tak brání replikaci mutovaných genů. Pomocí SASP jsou rovněž aktivovány buňky imunitního systému, které mohou poškozené buňky odstranit. Senescence je studována jako jeden z patofyziologických mechanizmů vzniku osteoporózy a osteoartrózy. Vzhledem ke stárnutí populace a nárůstu počtu pacientů s chronickými onemocněními typickými pro stáří, jako jsou právě osteoporóza a osteoartróza, je opodstatněné zaměření výzkumníků na proces senescence a jeho ovlivnění.

Literatura

1. WHO. Tripartite and UNEP support OHHLEP's definition of "One Health". 2021. Dostupné z WWW: <https://www.who.int/news/item/01–12–2021-tripartite-and-unep-support-ohhlep-s-definition-of-one-health>. [5. 3. 2023]

2. Harvey NCW, McCloskey EV, Mitchell PJ et al. Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures Osteoporos Int 2017; 28(5): 1507–1529. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1007/s00198–016–3894-y>.

3. Khosla S, Cauley JA, Compston J et al. Addressing the Crisis in the Treatment of Osteoporosis: A Path Forward. J Bone Miner Res 2017; 32(3): 424–430. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1002/jbmr.3074>. PMID: 28099754.

4. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women Osteoporos Int 2019; 30(1): 3–44. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1007/s00198–018–4704–5>. [Corrections in: Osteoporos Int 2020; 31(1): 209 and Osteoporos Int 2020; 31(4): 801].

5. Pavelka K. Může ovlivnění subchondrální kosti zpomalovat progresi osteoartrózy? Clin Osteol 2019; 24(2): 62–67.

6. Jeon OH, David N, Campisi J et al. Senescent cells and osteoarthritis: a painful c onnection. J Clin I nvest 2 018; 128(4): 1229–1237. D ostupné z DOI: <https://doi:10.1172/JCI95147>.

7. Pignolo RJ, Law SF, Chandra A. Bone Aging, Cellular Senescence, and Osteoporosis. JBMR Plus 2021; 5(4):e10488. Dostupné z DOI: https://doi: 10.1002/jbm4.10488. PMID: 33869998. PMCID: PMC8046105.

8. Feng X. Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease. Curr Chem Biol 2009; 3(2):189–196. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.2174/187231309788166398>. PMID: 20161446. PMCID: PMC2790195.

9. Rosa J, Palička V, Býma S. Osteoporóza. Doporučené diagnostické a léčebné postupy pro praktické lékaře. Novelizace 2018. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP: Praha 2018. ISBN 978–80–86998–98–5.

10. Tripathi U, Misra A, Tchkonia T et al. Impact of Senescent Cell Subtypes on Tissue Dysfunction and Repair: Importance and Research Questions. Mech Ageing Dev 2021; 198:111548. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.mad.2021.111548>. PMID: 34352325. PMCID: PMC8373827.

11. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L et al. The hallmarks of aging. Cell 2013; 153(6): 1194–1217. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039>. PMID: 23746838. PMCID: PMC3836174.

12. Farr JN, Khosla S. Cellular senescence in bone. Bone 2019; 121: 121–133. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.bone.2019.01.015>. PMID: 30659978. PMCID: PMC6485943.

13. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res 1961; 25: 585–621.

14. Chaib S, Tchkonia T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. Nat Med 2022; 28: 1556–1568. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591–022–01923-y>.

15. Lam B, Roudier E. Considering the Role of Murine Double Minute 2 in the Cardiovascular System? Front Cell Dev Biol 2019; 7:320. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.3389/fcell.2019.00320>. PMID: 31921839; PMCID: PMC6916148.

16. Khosla S, Farr JN, Monroe DG. Cellular senescence and the skeleton: pathophysiology and therapeutic implications. J Clin Invest 2022; 1 32(3): e 154888. D ostupné z D OI: < https://doi.org/10.1172/JCI154888>.

17. Chandra A, Lagnado AB, Farr JN et al. Targeted Reduction of Senescent Cell Burden Alleviates Focal Radiotherapy-Related Bone Loss. J Bone Miner Res 2020; 35(6): 1119–1131. D ostupné z DOI: <https://doi: 10.1002/jbmr.3978>. PMID: 32023351. PMCID: PMC7357625

18. Masutomi K, Possemato R, Wong JM et al. The telomerase reverse transcriptase regulates chromatin state and DNA damage responses. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(23): 8222–8227. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1073/pnas.0503095102>. PMID: 15928077. PMCID: PMC1149439.

19. Schmitt CA, Wang B, Demaria M. Senescence and cancer – role and therapeutic opportunities. Nat Rev Clin Oncol 2022; 19: 619–636. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571–022–00668–4>.

20. Weilner S, Grillari-Voglauer R, Redl H et al. The role of microRNAs in cellular senescence and age-related conditions of cartilage and bone. Acta Orthop 2015; 86(1): 92–99. Dostupné z DOI: <https://doi:10.3109/17453674.2014.957079>.

21. Farr JN, Fraser DG, Wang H et al. Identification of Senescent Cells in the Bone Microenvironment. J Bone Miner Res 2016; 31(11): 1920–1929. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1002/jbmr.2892>. PMID: 27341653. PMCID: PMC5289710.

proLékaře.cz | 23.7.2025

22. Wang T, Huang S, He C. Senescent cells: A therapeutic target for osteoporosis. Cell Prolif 2022; 55(12): e13323. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1111/cpr.13323>. PMID: 35986568. PMCID: PMC9715365.

23. Coryell PR, Diekman BO, Loeser RF. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2021; 17(1): 47–57. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1038/s41584–020–00533–7>. PMID: 33208917. PMCID: PMC8035495.

24. A Safety and Tolerability Study of UBX0101 in Patients With Osteoarthritis of the Knee. Dostupné z WWW: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03513016>.

25. Targeting Cellular Senescence With Senolytics to Improve Skeletal Health in Older Humans. Dostupné z WWW: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04313634>.

26. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. EBioMedicine 2019; 47: 446–456. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.069>. Erratum in: EBioMedicine 2020; 52:102595. PMID: 31542391. PMCID: PMC6796530.