

Dejenere İntervertebral Disk Dokusunda, Rejeneratif Süreçler Üzerine Etkili Umut Vadeden Çalışmalar

Novel Studies Effecting Degenerative Processes in Regenerated Intervertebral Disc Tissue

ÖZ

Omurgada dejeneratif süreçler ve dejenerasyon sonucu oluşan klinik durumlar nöroşirürji pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır. İntervertebral disk dejenerasyonunun önlenmesi ve rejenerasyonun sağlanması, dejeneratif süreçlerle oluşan omurga patolojilerinin tedavisinde, son dönemlerde ilgi gören bir araştırma konusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dejeneratif disk hastalığının patofizyolojisini anlamak, hem mevcut tedavilerin etkinliğini artırmak hem de disklerdeki dejeneratif süreçleri tersine çevirmek için yenilikçi teknikler geliştirmek açısından önem arz etmektedir. İntervertebral disk dejenerasyonunun progresyonunun kontrolü ve rejeneratif tedavi stratejileri üzerine yeni biyolojik yaklaşımlar araştırılmaktadır. Genellikle rejeneratif tıp olarak adlandırılan bu yaklaşımlar, büyüme faktörü, gen ve hücre bazlı tedaviler, endojen progenitörler, küçük molekül bazlı tedavi ve biyomateryalleri içerir. Bu makalede mevcut intervertebral disk rejenerasyon çalışmaları irdelenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Dejenerasyon, İntervertebral disk, Rejeneratif tedaviler

ABSTRACT

Degenerative processes in the spine and the clinical conditions that result from degeneration play a significant role in neurosurgical practice. The prevention of intervertebral disc degeneration and the promotion of regeneration have emerged as research topics of interest in the treatment of spine pathologies associated with degenerative processes. Understanding the pathophysiology of degenerative disc disease is important not only for enhancing the effectiveness of current treatments but also for developing innovative techniques to reverse the degenerative processes in the discs. New biological approaches are being investigated for controlling the progression of intervertebral disc degeneration and regenerative treatment strategies. These approaches, commonly referred to as regenerative medicine, include growth factor, gene and cell-based therapies, endogenous progenitors, small molecule-based treatments, and biomaterials. This article aims to review the current research on intervertebral disc regeneration.

Keywords: Degeneration, Intervertebral disc, Regenerative treatments

GİRİŞ

Omurgada dejeneratif süreçler ve dejenerasyon sonucu oluşan klinik durumlar nöroşirürji pratiğinde önemli bir yer tutar. Örneğin bel ağrısı etiyojisi multifaktöryel

olmakla birlikte, intervertebral disk dejenerasyonu bel ağrısının %26-42'sini oluşturan öncelikli nedenlerden birisi olarak belirtilmiştir (35). İntervertebral disk dejenerasyonunun önlenmesi ve rejenerasyonun sağlanması,

dejeneratif süreçlerle oluşan omurga patolojilerinin tedavisinde son dönemlerde ilgi gören bir araştırma konusu olarak karşımıza çıkmaktadır.

İntervertebral disk rejenerasyonuna yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde ve dejenerasyon süreçlerinin önlenmesinde, intervertebral disk anatomisini, mikromimarisinin ve intervertebral disk dejenerasyonuna yol açan patofizyolojik süreçlerin iyi anlaşılması önemli bir yer tutmaktadır. İntervertebral disk, iki ardışık vertebra cismi arasında bağlantı oluşturan, omurganın gerekli ve yeterli hareket kabiliyetine izin vermesinin yanı sıra, vertebral osseöz yapıların desteğini sağlamakla görevli fibrokartilaj bir yapıdır. Omurları desteklemesinin yanı sıra, geçici vektörel kuvvetlere bağlı basınç artışına izin veren, hareketi destekleyen ve vektörel yüklenmeleri absorbe eden hidrolik bir sistemdir (13). Sağlıklı bir intervertebral disk dokusu, merkezde nukleus pulposus, onu lameller bir yapı ile çepeçevre saran anulus fibrosus ve disk dokusunu komşu vertebra gövdelerine bağlayan kırıkdağımsı hyalen end platerlerden oluşur (43). Nukleus pulposus, yaklaşık %88 oranında su içeren ekstraselüler matriks içine gömülü küçük kondrosit benzeri hücrelerden oluşan esnek jelatinöz bir yapıdır (13,49). Nukleus pulposus dokusu başlangıçta notokorddan türetilen ve tümü 5 yaşına kadar küçük kondrosit benzeri hücrelere dönüşen bir dokudur. Notokord hücrelerinin kaybının, intervertebral disk dejenerasyonunda rol oynadığı ileri sürülmektedir (40). Nukleus pulposus, yüksek oranda su tutma özelliğini negatif yüklü glikozaminoglikandan zengin olmasına borçludur (2). Anulus fibrosus, ağırlıklı tip 1 kollajenden oluşan halkalar şeklinde 15-25 adet lamellerden meydana gelir. Kollajen oranı anulus fibrosusta, nukleus pulposusa göre belirgin şekilde yüksektir (44). Anulus fibrosus, bu yapısı sayesinde çevresel gerilme ile nukleus pulposus basıncının absorbe edilmesinde rol oynar (16). End platerler intervertebral diskin beslenmesinde rol oynayan çoğunluğu sudan oluşan ve yapısında tip 2 kollajen ve proteoglikanları içeren yapıdır. İçerdiği kollajen ile nukleus pulposustan su atılımını kısıtlar (30).

İNTERVERTEBRAL DİSK DEJENERASYONU

Dejeneratif disk hastalığının patofizyolojisini anlamak, hem mevcut tedavilerde rol oynayan teknolojileri geliştirmek hem de disklerdeki dejeneratif süreçleri tersine çevirmek için yenilikçi teknikler geliştirmek açısından önem arz etmektedir. Dejeneratif disk hastalığı, genellikle intervertebral diskte katabolik ve anabolik süreçler

arasındaki bir dengesizlik ile başlar. Juvenil diskin nukleus pulposusundaki notokordal hücreler, yaşamın erken evrelerinde kaybedilir, bunun neticesinde intervertebral diskler dejenerasyona yatkın hale gelir. Katabolik süreçler hâkim olmaya başlar ve disklerde bir dizi bozulma sürecini meydana getirir (31). Enflamasyonun dejeneratif disk hastalığının başlangıcında ve ilerlemesinde kilit bir rolü olduğu bilinmektedir (28,46). Enflamasyon bir kez başladıktan sonra disklere zarar veren ilerleyici bir feedback döngüsü oluşur. Bağışıklık hücreleri hem intervertebral diske daha fazla bağışıklık hücre migrasyonuna hem de matriksi parçalayıcı litik enzimleri artıran sitokin ve kemokinlerin üretimine yol açar (42,46). Dejenere diskte eksprese edilen sitokinler daha sonra intervertebral disklerde matriks metalloproteinaz (MMP) ve trombospondin motifli bir disintegrin ve metalloproteinaz (ADAMTS) gibi proteolitik enzimleri aktive eder. Proinflamatuvar sitokin tümör nekrozis faktör- α 'nın (TNF- α) artışının ADAMTS-4 ve ADAMTS-5 agrekanazlarını aktivasyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (34,42). Yapılan bir çalışmada TNF- α etkilerinin inhibisyonunun, intervertebral diskteki yapısal bütünlüğün restorasyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir (57). Apoptotik yolların aktivasyonunun dejeneratif disk hastalığının ilerlemesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Endoplazmik retikulum yolağı erken aşamalarda, death receptor yolağı ileri evrelerde ve mitokondriyal yolak ciddi evrelerde aktiftir (15). Aktif apoptotik yolağın anlaşılması disk dejenerasyonunun durdurulmasında etkin tedavilerin tasarlanması için faydalı olabilir (14).

Disk dejenerasyonunun erken evrelerinde meydana gelen biyokimyasal değişiklikler proteoglikanların parçalanmasını ve ardından kollajen tipleri arasındaki dengenin kademeli bir kaymasını içerir (44). Aggrecan, nukleus pulposusun ekstraselüler matriksinde ve iç anulus fibrosustan bulunan ana proteoglikandır ve vektörel yüklenme sırasında oluşan aksel kuvvetleri dağıtmaya yarayan şişme basıncının oluşmasından sorumludur (40). Nukleus pulposustaki tip II kollajen ile tip I kollajen arasındaki denge değiştiğinde, oluşan disk hidrasyonun kaybı toplam disk yüksekliğinde azalmaya ve disk elastikiyetinin kaybına yol açar. Bu nedenle dejenere disklerin biyomekanik yetenekleri, tekrarlayan yüklenmeler ile bozulur ve sonucunda anulus fibrosusta yırtıklar ortaya çıkabilir (4).

Dejeneratif disk hastalığının hem genetik hem de çevresel etkenler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, birkaç genin mutasyonları ve/veya polimorfizmleri dejeneratif

disk hastalığı için risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Growth differentiation factor 5'in (GDF-5), nukleus pulposusta proteoglikan ve tip II kollajen sentezini artırarak kondrojenizi desteklediği ve ekstraselüler matriks katabolizmasını da teşvik edebileceği gösterilmiştir (9,29). Growth differentiation factor 5 geninin polimorfizmlerinin yanı sıra metalloproteinazlar, D vitamin reseptörü ve tip I kollajeni kodlayan genlerde meydana gelen değişimler dejeneratif disk hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (54). Bunların yanı sıra obezite de, daha büyük yüklenme kuvvetine neden olması sebebi ile dejenerasyonu artıran bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (48). Dejeneratif disk hastalığı için risk faktörlerinden birisi de sigara kullanımınıdır. Yapılan bir çalışmada, sigara dumanına maruz kalmanın intervertebral disk dejenerasyonu tetiklediği ve önceden var olan dejenerasyonu şiddetlendirdiği gösterilmiştir (15). Etkisinin karbonmonoksit yüklü hemoglobinin intervertebral disk hücrelerinde hipoksiye neden olması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (11).

İNTERVERTEBRAL DİSK REJENERASYONU ve ONARIMI

Dejeneratif disk hastalıklarında, güncel tedavi algoritmasında, fizik tedavi uygulamalarından, intradiskal enjeksiyonlara, minimal invaziv girişimlerden, füzyon cerrahilerine kadar farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. İntervertebral disk dejenerasyonunda konservatif tedaviler yöntemleri ile semptomlar gerilemez ise spinal füzyon veya disk artroplastisi gibi cerrahi prosedürler son tercih tedavi olarak kullanılabilir (18). Ancak spinal füzyon cerrahisi, uzun bir iyileşme süreci, komşu segment hastalığı gibi potansiyel gelecek problemler ihtiva edebilir (53). Bu nedenle, disk dejenerasyonunun ilerlemesinin kontrol edilmesi ve rejenerasyon stratejileri üzerine yeni biyolojik yaklaşımlar araştırılmaktadır. Genellikle rejeneratif tıp olarak adlandırılan bu yaklaşımlar, büyüme faktörü, gen ve hücre bazlı tedavileri içerir (10,19,45). Çeşitli in vitro ve prelinik çalışmalarda, öncelikle nukleus pulposus rejenerasyonu yoluyla intervertebral disk onarımının indüklenmesinin etkinliği gösterilmiştir (3).

Dejenerasyonun ilerleyen aşamalarında sağlıklı hücrelerin sayısı önemli ölçüde azaldığından, hücre bazlı tedaviler, intervertebral disk içindeki canlı hücrelerin sayısını artırmak için iyi bir stratejidir. Hücre bazlı tedavi stratejilerine gösterilen ilgi son yıllarda giderek artış göstermektedir. Ana hücre kaynakları olarak notokordal hücreler, kondrosit benzeri nukleus pulposus hücreleri ve

mezenkimal stromal kök hücreler bulunur (10,38,56,60). Otolog nukleus pulposus kaynaklı hücreler, intervertebral diskin avasküler ortamında canlılıklarını sürdürebilmek için doğuştan gelen bir yeteneğe sahiptirler. Otolog nukleus pulposus üzerine EuroDisc çalışması olarak bilinen, 28 hastanın 2 yıllık takibi ile yapılan bir analizde bel ağrısının azaldığı ve disk hidrasyonunun iyileştiği gösterilmiştir (27). Mezenkimal stromal hücreler, kondrojenik ve intervertebral disk pregenitör hücreleri dahil olmak üzere mezenkimal kökenli tüm hatlara farklılaşma potansiyeline sahip somatik hücrelerdir. Otolog kemik iliği mezenkimal stromal kök hücre tedavi stratejilerinde ağrı skorlarının azaldığı ve disk hidrasyonunun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (32,37). Otolog hücre kaynakları, en düşük immünojenik yanıt riskine sahiptir, ancak ayrı bir invaziv toplama prosedürü ve pahalı bir kültürleme süreci gerektirir.

Büyüme faktörleri, büyük miktarda destekleyici bilimsel veri ile belki de en çok çalışılan intervertebral disk rejenerasyon stratejisidir. Prelinik modellerde, intervertebral disk rejenerasyonundaki anabolik potansiyelleri için çok sayıda büyüme faktörü incelenmiştir ve bazı faktörler (örneğin GDF-5, kemik morfo genik protein-7 (BMP-7)) insan klinik denemeleri noktasına ulaşmıştır (19). Anjiogenezdeki rolüyle bilinen bir büyüme faktörü olan trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF), intervertebral disk hücre apoptozunu inhibe ettiği ve anabolik gen ekspresyonunu desteklediği gösterilmiştir (39). Bir tavşan modelinde PDGF emdirilmiş bir hidrojel, apoptozu önleyerek ve kollajen 3 matriks üretimini artırarak intervertebral disk dejenerasyonunu geciktirdiği iddia edilmiştir (33). Dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1), hücre çoğalması ve farklılaşmasında yer alan bir büyüme faktörüdür. İntervertebral disk tavşan ve köpek modellerinde, proteoglikan sentezini artırdığı ve disk dejenerasyonunu azalttığı gösterilmiştir (52,59). İnterdiskal BMP-7'nin tavşan modelinde, disk yüksekliğinde ve nukleus pulposus proteoglikan içeriğinde iyileşmeler gösterdiği öne sürülmüştür (1,26). İnterdiskal GDF-5'in de disk yüksekliğinde, hücre proliferasyonunda ve matriks sentezinde olumlu yönde iyileşme gösterdiği iddia edilmiştir (24). İntervertebral disk dejenerasyonunun tedavisinde trombosit açısından zengin plazma (PRP) kullanımı, büyüme faktörleri ve disk rejenerasyonunu uyurabilecek diğer anabolik ajanlar açısından zengin olduğu için faydalı olabilir. 47 hastadan oluşan bir çalışmada PRP enjeksiyonunda 8 hafta sonra

ağrı ve fonksiyonel skorlarda anlamlı bir düzelme olduğu bildirilmiştir (55).

Enjekte edilebilir moleküllere bir alternatif olarak, mevcut IVD hücrelerinin anabolik ve antikatabolik faktörleri ifade edecek şekilde değiştirilebildiği genetik mühendisliğinin ortaya çıkışıdır. İntradiskal gen ekspresyon profillerinin modifikasyonu, dejenere diskler üzerinde uzun süreli etkilere yol açabilir ve tekrarlanan enjeksiyon tedavilerinden kaçınmaya yardımcı olabilir. Bu strateji, doğuştan gelen IVD hücrelerine dayanır, bu nedenle teoride bu yaklaşım, yeterli hücresel kaynağın mevcut olduğu hafif ile orta derecede hastalığı olan hastalar için en uygundur. Gen tedavisi için ümit vaat eden hedefler arasında hem TGF- β , latent membran protein-1 (LMP-1), Sox-9 gibi anabolik düzenleyiciler hem de anti-ADAMTS-5, matriks metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1) gibi antikatabolik düzenleyiciler yer almaktadır (17).

Endojen progenitörleri aktive eden stratejiler, ekzojen hücre bazlı terapilere alternatif bir yaklaşım olabilir. Nükleus pulposus, anulus fibrosus ve end platelerde disk progenitörlerinin varlığını ve intervertebral disk dejenerasyonunda azalmış aktivitelerinin rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (51,58). Klinik oluşturmuş intervertebral disk dejenerasyonunda, nükleus pulposus ve anulus fibrosus lezyonlarında gözlenen hücre kümeleri, yerleşik kök hücreler tarafından kendi kendine onarım girişiminin bir göstergesidir (7). Kemokinler, IVD içinde kök hücre özelliklerine sahip endojen progenitör hücreleri aktive etme ve toplama potansiyeline sahip oldukları için terapötik bir hedef olarak incelenmiştir (41). İntervertebral disklerde doğal olarak eksprese edilen ana kemokinler arasında stromal cell-derived faktör-1 (SDF-1), CCL5 ve CXCL16 bulunur. SDF-1 sisteminin mezenkimal kök hücre alımını artırma ve nükleotomize disklerde tip II kollajen ekspresyonunu yukarı yönde regüle etme yeteneği gösterilmiştir (22,36).

Küçük molekül bazlı tedavi, hücre ve büyüme faktörü bazlı terapi ile karşılaştırıldığında nispeten daha ekonomik bir yaklaşımdır. Paratiroid hormonun yaşlı farelerde disk dejenerasyonunu etkili bir şekilde azalttığı öne sürülmüştür (62). Adavivint (SM04690), hem mezenkimal stromal hücrelerin hem de disk hücrelerinin kondrojenik farklılaşmasını indükleyebilen ve bir sıçan intervertebral disk dejenerasyonu modelinde disk yapısını yeniden düzenlediğini bildirilen bir Wingless-related integration site (WNT) yolu inhibitörüdür (12). Çeşitli yayınlarda interlökin 17A (IL17A) inhibitörü, epigallocatechin

3-gallate, resveratrol, nikotinamid fosforibosiltransferaz inhibitörü (APO866) gibi küçük molekül bazlı tedavilerin hayvan modellerinde matriks hasarını inhibe ettiği gösterilmiştir (20,21,47,50). Ayrıca Resveratrol'un NP hücrelerinin apoptozunu da inhibe edebildiği ileri sürülmüştür (23). Dahası Urolithin A'nın, Nükleus Pulposus hücrelerinin enflamatuvar süreçlerini inhibe edebildiği ve sıçanda intervertebral disk dejenerasyonunu hafifletebildiği gösterilmiştir (25).

İntervertebral disk dejenerasyonunun ileri aşamalarında, tek başına hücresel veya moleküler enjeksiyonların rejenerasyon potansiyellerinin kısıtlı olduğu düşünülmektedir. Bu durum doku mühendisliğinin yanı sıra biyomalzeme yaklaşımlarına yol açmıştır. Anulus fibrosus ve nükleus pulposus için fonksiyonel ikâmeler ve boşluk doldurucu olarak çeşitli materyaller tasarlanmıştır. Bu materyaller aljinat, jelatin, poliglukolik asit, polilaktik asit, hyaluronik asit ve kollajen gibi malzemelerden tasarlanmış enjekte edilebilir hidrojelleri ve sentetik polimerleri içerir (6). Hayvan modelleri, anulus fibrosus defektlerine enjekte edilen çapraz bağlı kollajen hidrojellerinin, intervertebral diskin doğal kompresif yüklemeye mekanizmasını eski hâline getirme yeteneğini göstermiştir (5,8). Hayvan çalışmalarında enflamatuvar sitokinleri azalttığı ve nükleer hacmi koruduğu gösterilen bir fibrin yapıştırıcı olan Biostat Biologx'un intradiskal enjeksiyonuna ilişkin bir çalışmada, 24 aylık takipte ağrı ve sakatlık skorlarında önemli düzeltilmeler saptanmıştır (61).

SONUÇ

Özet olarak, bu bilimsel makalede intervertebral disklerin rejenerasyonuna yönelik çalışmalar gözden geçirilmiştir. Hücre bazlı tedaviler, prelinik ve klinik çalışmalarda daha fazla oranda araştırılmıştır. Sonuçlar, beklenenden daha düşük bir etkinlik derecesine sahip olduğunu gösterse de, çalışmalar yapılacak araştırmalar açısından cesaret vericidir. Endojen progenitör aktivasyonu gibi kendi kendini onarma mekanizmasını ortaya çıkarmaya dayanan tedaviler, geçerli bir alternatif strateji olabilir. Küçük molekül bazlı terapiler, muhtemelen dejeneratif mekanizmanın sınırlı anlaşılması nedeniyle nispeten az gelişmiş bir alandır. Yukarıdaki rejenerasyon stratejilerinin bir kombinasyonu ve ayrıca dejenerasyon aşamasına özgü terapötik pencerelerin tanımlanması, disk onarım etkinliğini artırmanın yollarından biri olabilir. Gelecekte bu alanda yapılacak çalışmalar omurga hastalıkları ve omurga cerrahisine yaklaşımımızı kökten değiştirebilir.

KAYNAKLAR

1. An HS, Takegami K, Kamada H, Nguyen CM, Thonar EJMA, Singh K, et al: Intradiscal administration of osteogenic protein-1 increases intervertebral disc height and proteoglycan content in the nucleus pulposus in normal adolescent rabbits. *Spine (Phila Pa 1976)* 30(1):25-31, 2005
2. Antoniou J, Steffen T, Nelson F, Winterbottom N, Hollander AP, Poole RA, et al: The human lumbar intervertebral disc: Evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *J Clin Invest* 98(4):996-1003, 1996
3. Basso M, Cavagnaro L, Zanirato A, Divano S, Formica C, Formica M, et al: What is the clinical evidence on regenerative medicine in intervertebral disc degeneration? *Musculoskelet Surg* 101(2):93-104, 2017
4. Bogduk N, Mercer S: Biomechanics of the cervical spine. I: Normal kinematics. *Clin Biomech* 15(9):633-648, 2023
5. Borde B, Grunert P, Härtl R, Bonassar LJ: Injectable, high-density collagen gels for annulus fibrosus repair: An in vitro rat tail model. *J Biomed Mater Res A* 103(8):2571-2581, 2015
6. Bowles RD, Setton LA: Biomaterials for intervertebral disc regeneration and repair. *Biomaterials* 129:54-67, 2017
7. Brown S, Matta A, Erwin M, Roberts S, Gruber HE, Hanley EN, et al: Cell clusters are indicative of stem cell activity in the degenerate intervertebral disc: Can their properties be manipulated to improve intrinsic repair of the disc? *Stem Cells Dev* 27(3):147-165, 2018
8. Chik TK, Ma XY, Choy TH, Li YY, Diao HJ, Teng WK, et al: Photochemically crosslinked collagen annulus plug: A potential solution solving the leakage problem of cell-based therapies for disc degeneration. *Acta Biomater* 9(9):8128-8139, 2013
9. Chujo T, An HS, Akeda K, Miyamoto K, Muehleman C, Attawia M, et al: Effects of growth differentiation factor-5 on the intervertebral disc in vitro bovine study and in vivo rabbit disc degeneration model study. *Spine (Phila Pa 1976)* 31(25):2909-2917, 2006
10. Clouet J, Fusellier M, Camus A, Le Visage C, Guicheux J: Intervertebral disc regeneration: From cell therapy to the development of novel bioinspired endogenous repair strategies. *Adv Drug Deliv Rev* 146:306-324, 2019
11. Cong L, Pang H, Xuan D, Tu G: The interaction between aggrecan gene VNTR polymorphism and cigarette smoking in predicting incident symptomatic intervertebral disc degeneration. *Connect Tissue Res* 51(5):397-403, 2010
12. Deshmukh V, Hu H, Barroga C, Bossard C, KC S, Dellamary L, et al: A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 26(1):18-27, 2018
13. Devereaux MW: Anatomy and examination of the spine. *Neurol Clin* 25:331-351, 2007
14. Ding F, Shao ZW, Xiong LM: Cell death in intervertebral disc degeneration. *Apoptosis* 18(7):777-785, 2013
15. Dowdell J, Erwin M, Choma T, Vaccaro A, Iatridis J, Cho SK: Intervertebral disk degeneration and repair. *Clin Neurosurg* 80(3):S46-54, 2017
16. Erwin MW, Hood KE: The cellular and molecular biology of the intervertebral disc: A clinician's primer. *J Can Chiropr Assoc* 58(3):246-257, 2014
17. Ju DG, Kanim LE, Bae HW: Intervertebral disc repair: Current concepts. *Global Spine J* 10(2_suppl):130S-136S, 2020
18. Karppinen J, Shen FH, Luk KDK, Andersson GBJ, Cheung KMC, Samartzis D: Management of degenerative disk disease and chronic low back pain. *Orthop Clin North Am* 42(4):513-28, 2011
19. Kennon JC, Awad ME, Chutkan N, DeVine J, Fulzele S: Current insights on use of growth factors as therapy for Intervertebral Disc Degeneration. *Biomol Concepts* 9(1):43-52, 2018
20. Krupkova O, Sekiguchi M, Klasen J, Hausmann O, Konno S, Ferguson S, et al: Epigallocatechin 3-gallate suppresses interleukin-1 β -induced inflammatory responses in intervertebral disc cells in vitro and reduces radiculopathic pain in rats. *Eur Cell Mater* 28:372-386, 2014
21. Kwon YJ: Resveratrol has anabolic effects on disc degeneration in a rabbit model. *J Korean Med Sci* 28(6):939, 2013
22. Leite Pereira C, Quelhas Teixeira G, Rita Ferreira J, D'Este M, Eglin D, Alini M, et al: Stromal cell derived factor-1-mediated migration of mesenchymal stem cells enhances collagen type II expression in intervertebral disc. *Tissue Eng Part A* 24(23-24):1818-1830, 2018
23. Li K, Li Y, Mi J, Mao L, Han X, Zhao J: Resveratrol protects against sodium nitroprusside induced nucleus pulposus cell apoptosis by scavenging ROS. *Int J Mol Med* 41(5):2485-2492, 2018
24. Liang H, Ma SY, Feng G, Shen FH, Joshua Li X: Therapeutic effects of adenovirus-mediated growth and differentiation factor-5 in a mice disc degeneration model induced by annulus needle puncture. *Spine J* 10(1):32-41, 2010

25. Liu H, Kang H, Song C, Lei Z, Li L, Guo J, et al: Urolithin A inhibits the catabolic effect of TNF α on nucleus pulposus cell and alleviates intervertebral disc degeneration in vivo. *Front Pharmacol* 9:1043, 2018
26. Masuda K, Imai Y, Okuma M, Muehleman C, Nakagawa K, Akeda K, et al: Osteogenic protein-1 injection into a degenerated disc induces the restoration of disc height and structural changes in the rabbit anular puncture model. *Spine (Phila Pa 1976)* 31(7):742-754, 2006
27. Meisel HJ, Siodla V, Ganey T, Minkus Y, Hutton WC, Alasevic OJ: Clinical experience in cell-based therapeutics: Disc chondrocyte transplantation. *Biomol Eng* 24(1):5-21, 2007
28. Millward-Sadler SJ, Costello PW, Freemont AJ, Hoyland JA: Regulation of catabolic gene expression in normal and degenerate human intervertebral disc cells: Implications for the pathogenesis of intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther* 11(3):R65, 2009
29. Miyazono K, Kamiya Y, Morikawa M: Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. *J Biochemistry* 147:35-51, 2010
30. Newell N, Little JP, Christou A, Adams MA, Adam CJ, Masouros SD: Biomechanics of the human intervertebral disc: A review of testing techniques and results. *J Mech Behav Biomed Mater* 69:420-434, 2017
31. Oichi T, Taniguchi Y, Oshima Y, Tanaka S, Saito T: Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine* 3(1):e1076, 2020
32. Orozco L, Soler R, Morera C, Alberca M, Sánchez A, García-Sancho J: Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: A pilot study. *Transplantation* 92(7):822-828, 2011
33. Paglia DN, Singh H, Karukonda T, Drissi H, Moss IL: PDGF-BB delays degeneration of the intervertebral discs in a rabbit preclinical model. *Spine (Phila Pa 1976)* 41(8):E449-458, 2016
34. Papavassiliou AG, Pneumaticos SG, Evangelopoulos DS: Biologic treatment of mild and moderate intervertebral disc degeneration. *Mol Med* 20:400-409, 2014
35. Peng BG: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. *World J Orthop* 4:42-52, 2013
36. Pereira CL, Gonçalves RM, Peroglio M, Pattappa G, D'Este M, Eglin D, et al: The effect of hyaluronan-based delivery of stromal cell-derived factor-1 on the recruitment of MSCs in degenerating intervertebral discs. *Biomaterials* 35(28):8144-8153, 2014
37. Pettine KA, Suzuki RK, Sand TT, Murphy MB: Autologous bone marrow concentrate intradiscal injection for the treatment of degenerative disc disease with three-year follow-up. *Int Orthop* 41(10):2097-2103, 2017
38. Potier E, Ito K: Using notochordal cells of developmental origin to stimulate nucleus pulposus cells and bone marrow stromal cells for intervertebral disc regeneration. *Eur Spine J* 23(3):679-688, 2014
39. Presciutti SM, Paglia DN, Karukonda T, Soung DY, Guzzo R, Drissi H, et al: PDGF-BB inhibits intervertebral disc cell apoptosis in vitro. *J Orthop Res* 32(9):1181-1188, 2014
40. Purmessur D, Cornejo MC, Cho SK, Hecht AC, Iatridis JC: Notochordal cell-derived therapeutic strategies for discogenic back pain. *Global Spine J* 3(3):201-217, 2013
41. Risbud MV, Guttapalli A, Tsai TT, Lee JY, Danielson KG, Vaccaro AR, et al: Evidence for skeletal progenitor cells in the degenerate human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 32(23):2537-2544, 2007
42. Risbud MV, Shapiro IM: Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: Pain and disc content. *Nature Rev Rheumatol* 10:44-56, 2014
43. Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J: Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 2:10-14, 2006
44. Roughley PJ: Biology of intervertebral disc aging and degeneration involvement of the extracellular matrix. *Spine (Phila Pa 1976)* 29(23):2691-2699, 2004
45. Sampara P, Banala RR, Vemuri SK, Av Gurava Reddy, Gpv Subbaiah: Understanding the molecular biology of intervertebral disc degeneration and potential gene therapy strategies for regeneration: A review. *Gene Ther* 25(2):67-82, 2018
46. Shamji MF, Setton LA, Jarvis W, So S, Chen J, Jing L, et al: Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues. *Arthritis Rheum* 62(7):1974-1982, 2010
47. Shi C, Wu H, Du D, Im HJ, Zhang Y, Hu B, et al: Nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitor APO866 prevents IL-1 β -induced human nucleus pulposus cell degeneration via autophagy. *Cell Physiol Bioch* 49(6):2463-2482, 2018
48. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E: The association between obesity and low back pain: A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 171(2):135-154, 2010

49. Sive JI, Baird P, Jeziorsk M, Watkins A, Hoyland JA: Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerate intervertebral discs [Internet]. *Mol Pathol* 55(2): 91-97, 2002
50. Suyama K, Sakai D, Hirayama N, Nakamura Y, Matsushita E, Terayama H, et al: Effects of interleukin-17A in nucleus pulposus cells and its small-molecule inhibitors for intervertebral disc disease. *J Cell Mol Med* 22(11):5539-5551, 2018
51. Tekari A, Chan SCW, Sakai D, Grad S, Gantenbein B: Angiopoietin-1 receptor Tie2 distinguishes multipotent differentiation capability in bovine coccygeal nucleus pulposus cells. *Stem Cell Res Ther* 7(1):75, 2016
52. Thompson JP, Oegema TR, Bradford D: Stimulation of mature canine intervertebral disc by growth factors. *Spine (Phila Pa 1976)* 16(3):253-260, 1991
53. Tobert DG, Antoci V, Patel SP, Saadat E, Bono CM: Adjacent segment disease in the cervical and lumbar spine. *Clin Spine Surg* 30(3):94-101, 2017
54. Toktaş ZO, Ekşi MŞ, Yılmaz B, Demir MK, Özgen S, Kılıç T, et al: Association of collagen I, IX and vitamin D receptor gene polymorphisms with radiological severity of intervertebral disc degeneration in Southern European Ancestor. *Eur Spine J* 24(11):2432-2441, 2015
55. Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, Harrison JR, Gribbin CK, LaSalle EE, et al: Lumbar intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections: A prospective, double-blind, randomized controlled study. *PM&R* 8(1):1-10, 2016
56. Wang W, Deng G, Qiu Y, Huang X, Xi Y, Yu J, et al: Transplantation of allogenic nucleus pulposus cells attenuates intervertebral disc degeneration by inhibiting apoptosis and increasing migration. *Int J Mol Med* 41(5):2553-2564, 2018
57. Wang Z, Hutton WC, Yoon ST: Bone morphogenetic protein-7 antagonizes tumor necrosis factor- α -induced activation of nuclear factor κ b and up-regulation of the ADAMTS, leading to decreased degradation of disc matrix macromolecules aggrecan and collagen II. *Spine J* 14(3):505-512, 2014
58. Wu H, Shang Y, Yu J, Zeng X, Lin J, Tu M, et al: Regenerative potential of human nucleus pulposus resident stem/progenitor cells declines with ageing and intervertebral disc degeneration. *Int J Mol Med* 42(4):1819-1826, 2018
59. Yang H, Wu J, Liu J, Ebraheim M, Castillo S, Liu X, et al: Transplanted mesenchymal stem cells with pure fibrinous gelatin-transforming growth factor- β 1 decrease rabbit intervertebral disc degeneration. *Spine J* 10(9):802-810, 2010
60. Yim RLH, Lee JTY, Bow CH, Meij B, Leung V, Cheung KMC, et al: A systematic review of the safety and efficacy of mesenchymal stem cells for disc degeneration: Insights and future directions for regenerative therapeutics. *Stem Cells Dev* 23(21):2553-2567, 2014
61. Yin W, Pauza K, Olan WJ, Doerzbacher JF, Thorne KJ: Intradiscal injection of fibrin sealant for the treatment of symptomatic lumbar internal disc disruption: Results of a prospective multicenter pilot study with 24-month follow-up. *Pain Med* 15(1):16-31, 2014
62. Zheng L, Cao Y, Ni S, Qi H, Ling Z, Xu X, et al: Ciliary parathyroid hormone signaling activates transforming growth factor- β to maintain intervertebral disc homeostasis during aging. *Bone Res* 6(1):21, 2018