

İntervertebral Disk Dejenerasyonu ile Apoptoz Arasındaki İlişki

The Relationship Between Intervertebral Disc Degeneration and Apoptosis

ÖZ

İntervertebral disk dejenerasyonunda apoptoz, disk hücrelerinin parçalanmasında rol oynayabilir. Disk hücrelerinin aşırı apoptozu, selülarite kaybına katkıda bulunarak yapısal değişikliklere ve dejenerasyona yol açar. Bu sürecin, dejenerasyonun ilerlemesinde yer alan karmaşık mekanizmaların bir parçası olması dolayısıyla, son dönem gerçekleştirilen farmakorejeneratif araştırmalar arasında, apoptoz konusu revaçtadır. Bu derlemede, apoptozla ilişkili intervertebral disk dejenerasyonuna kapsamlı bir genel bakış sunulabilmesi amaçlandı.

Anahtar Sözcükler: Apoptoz, Enflamasyon, Hücresel yaşlanma, İntervertebral disk dejenerasyonu, Oksidatif stres

ABSTRACT

In intervertebral disc degeneration, apoptosis may play a role in the degradation of disc cells. Excessive apoptosis of disc cells contributes to loss of cellularity, leading to structural changes and degeneration. Since this process is a part of the complex mechanisms involved in the progression of degeneration, the topic of apoptosis is popular among recent pharmacoregenerative research. In this review, it was aimed to provide a comprehensive overview of intervertebral disc degeneration associated with apoptosis.

Keywords: Apoptosis, Cellular senescence, Inflammation, Intervertebral disc degeneration, Oxidative stress

GİRİŞ

Apoptoz, gelişim, doku homeostazisinin sürdürülmesi ve hasarlı/istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılması dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynayan önemli bir programlanmış hücre ölümü mekanizmasıdır. Apoptoz, hücreleri kontrollü bir şekilde yok ederek enflamasyonun düzenlenmesine yardımcı olur, kontrolsüz hücre ölümü ile oluşabilecek enflamatuvar sinyallerin salınmasını engeller. Bu süreç doku onarımına ve enflamasyonun çözülmesine katkıda bulunur. Apoptoz ve hücre yaşlanması farklı süreçlerdir ancak hücre tepkilerinde birbirine bağlıdırlar. Apoptoz, hasarlı veya gereksiz hücreleri ortadan kaldırırken, yaşlanma, hücrelerin bölünme yeteneğini kaybettiği ancak metabolik olarak aktif kaldığı bir durumdur. Bazı durumlarda, yaşlanan hücrelerde apoptoz tetiklenebilir, doku homeostazisine katkıda bulunabilir ve yaşlanan hücrelerin potansiyel zararlı etkilerini önleyebilir (9).

Bu araştırmada, apoptozla ilişkili intervertebral disk (İVD) dejenerasyonu (İVDD)'na ait kanıt değeri yüksek araştırmaların derlenmesi amaçlandı.

Disk dejenerasyonunda apoptozun rolü

Birçok hayati mekanizmada önemli olan apoptoz İVD'de; anulus fibrozus (AF), nükleus pulpozus (NP) hücreleri ve ekstraselüler matriks (ECM) yapısını etkileyerek, hücre ölümü ve hücre yenilenmesi arasındaki dengeyi sağlamaktadır. Apoptotik dengedeki bozulma, İVDD'deki önemli mekanizmalarda da görev alır. Aşırı apoptoz, diskin yapısal ve fonksiyonel bozulmasına katkıda bulunarak, dejenerasyonun progresyonunda ve omurga ile ilgili sorunlarda kritik bir rol oynar. Bu süreç, disk hücrelerinin kontrollü bir şekilde yok edilmesini içeren bir dizi moleküler olayı tetikler. Apoptoz, ECM sentezi ve bozulması arasındaki dengesizliğe katkıda bulunarak disk dejenerasyonunu hızlandırır (9,10).

İlgili moleküler mekanizmalar ve İVDD'de apoptoza katkıda bulunan faktörler

Mitokondriyal yol, ölüm reseptör yolu ve endoplazmik retikulum stres yolu dahil olmak üzere, İVD'de apoptozu düzenleyen çeşitli moleküler sinyalizasyonu içeren farklı yollar bulunur. Başta kaspazlar olmak üzere, B-hücreli lenfoma-2

ailesi proteinleri ve sitokinler gibi anahtar araçlar sayesinde AF ve NP hücrelerinde apoptotik süreç düzenlenir. Yaşlanma, mekanik yüklenme, genetik yatkınlık, enflamasyon, oksidatif stres ve hipoksik ortam ya da besin yoksunluğu gibi durumlar, İVD'de apoptoza katkıda bulunan faktörler arasındadır. Bu faktörler hücrel homeostazisi bozarak apoptotik uyarılara duyarlılığın artmasına ve disk dejenerasyonunun hızlanmasına yol açar (9).

Hücrel yaşlanma ve apoptozun İVDD'ye etkileri

Hücrel yaşlanmanın ayırt edici özelliği proliferatif kapasitenin kaybı iken apoptozun ayırt edici özelliği programlanmış hücre ölümüne yol açan sıralı hücrel olaylardır. Bu iki olay birbirleriyle ilişkili değildir ve farklı biyolojik yolları vardır. Yaşlanan hücrelerin apoptoza dirençli olduğu gösterilmiştir (8). Yaşlanma, DNA hasarı, oksidatif stres ve telomer kısalması gibi çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak hücre döngüsünün geri dönüşü olmayan bir şekilde durması durumudur. Yaşlanan hücreler, değişmiş gen ekspresyon modelleri sergiler ve toplu olarak "yaşlanmayla ilişkili salgı fenotipi" olarak bilinen SASP gibi proinflatuar sitokinler, büyüme faktörleri ve ECM degradasyonunu sağlayan enzimleri salgılar. İVD'de yaşlanma ve dejenerasyonla birlikte yaşanan disk hücreleri birikerek ECM sentezinin bozulması, enflamasyonun artması ve dokunun yeniden yapılanmasına da yol açabilir. Yaşlanan AF, NP hücreleri ve endplate, pro-apoptotik faktörlerin down-regülasyonu ve anti-apoptotik faktörlerin up-regülasyonu dahil olmak üzere, apoptotik sinyal yollarının düzensizliği nedeniyle apoptoza karşı direnç gösterir. Apoptoza karşı olan bu direnç, işlevsiz İVD hücrelerinin hayatta kalma süresini uzatır, doku hasarını ve dejenerasyonu şiddetlendirir. Ayrıca yaşanan hücreler, parakrin sinyalleme yoluyla komşu sağlıklı hücrelerde apoptozu indükleyerek İVDD'ye daha fazla katkıda bulunabilir (9,13).

Enflamasyon ve apoptozun İVDD'ye etkileri

Tıpkı hücrel yaşlanmada olduğu gibi enflamasyon ve apoptoz süreçleri de çeşitli mekanizmalar yoluyla, İVDD'de önemli rolleri üstlenen ve birbirine bağlı olan süreçlerdir. İVD'de enflamatuvar yanıt, mekanik stres, doku hasarı ve yaşlanma gibi çeşitli faktörler tarafından tetiklenir. Makrofajlar, lenfositler ve mast hücreleri dahil enflamatuvar hücreler diske sızar ve proinflatuar sitokinler, kemokinler ve sinyal yollarında önem arz eden diğer aracı molekülleri tetikler. Enflamatuvar araçlar, yaşlanma ve apoptoz ile ilgili süreçlerde olduğu gibi yerleşik disk hücrelerini, ECM degradasyonuna neden olan parçalayıcı enzimler üretmeye teşvik ederek, dokunun yeniden modellenmesine yol açar. Ancak kronik enflamasyon, doku hasarını sürdürerek, hücre ölümünü tetikleyerek ve diskin yenilenme kapasitesini bozarak İVDD'ye katkıda bulunabilir. Bunun tam tersi, apoptotik hücreler, hasarla ilişkili moleküler modelleri ve diğer proinflatuar faktörleri serbest bırakarak daha fazla enflamasyonu ve doku hasarını uyandırabilir (12).

Oksidatif stres ve apoptozun İVDD'ye etkileri

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile hücrelerin bunları detoksifiye etme veya ortaya çıkan hasarı onarma yeteneği arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar. İVD'lerde oksidatif stres yaşlanma, mekanik yüklenme, enflamasyon ve çevresel stres faktörlerine maruz kalma gibi faktörlerden kaynaklanabilmektedir. Süperoksit radikalleri,

hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerini içeren ROS, lipitler, proteinler ve DNA gibi makromoleküllere zarar vererek, hücrel fonksiyon bozukluğuna ve ölüme yol açabilir. Kolajen ve proteoglikanlar gibi ECM bileşenlerindeki oksidatif hasar, diskin yapısal bütünlüğünü tehlikeye atar ve biyomekanik özelliklerini bozar.

Ayrıca oksidatif stres kaynaklı enflamasyon, proenflatuar sitokinlerin, matriks parçalayıcı enzimlerin ve doku homeostazisini bozan diğer mediyatörlerin salınmasını teşvik ederek disk dejenerasyonuna katkıda bulunur. Oksidatif stres, apoptotik sinyal yollarının aktivasyonu ve hücrel bileşenlere doğrudan zarar verilmesi dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla İVD hücrelerinde apoptozu indükleyebilir. Tersine, apoptotik hücreler, hücrel metabolizmanın yan ürünleri olarak ROS üretir, oksidatif stresi şiddetlendirir, komşu hücrelere ve ECM bileşenlerine daha fazla zarar verir (16).

Aşırı mekanik yüke bağlı tetiklenen apoptoz ve İVDD

Aşırı yükün neden olduğu AF hücre apoptozunda mitokondriyal yolağın önemini araştırdığı bir çalışmada, 24 saat boyunca, 1,3 MPa'lık bir basınç uygulanarak meydana getirilen mekanik aşırı yüklemenin, AF hücre apoptozunu indüklediği ve fare disklerinde ciddi dejenerasyona yol açtığı bildirilmiştir. Burada, sitokrom c salınımının arttığı ancak tip II transmembran protein olan Fas-L oluşumu göstermediği, bununla birlikte artan kaspaz-9 aktivitesi ve azalan mitokondriyal membran potansiyeline bağlı bir İVDD'den bahsedilmiştir (9).

Farmakorejeneratif tedavi yaklaşımları ve moleküler farmakolojide araştırmalar

Birbirleri ve apoptoz ile etkileşim içerisinde olan, hücrel yaşlanma, enflamasyon ve oksidatif stres süreçlerine bağlı olarak İVD yapısında, yaşlanan ve apoptotik hücreler birikir. Bunun sonucunda ise hücre proliferasyonu, ECM sentezi ve bozulması arasındaki denge değişerek disk homeostazisi, olumsuz yönde etkilenir. AF ve NP hücrelerinde matriks metalloproteinaz (MMP)'ler ve agreganazlar gibi ECM degradasyonunu sağlayan enzimlerin konsantrasyonunun artması kolajen ve proteoglikanlar gibi ECM bileşenlerinin bozulmasına yol açar. Tüm bu mekanizmalar apoptozla ilişkili bir şekilde İVDD sürecine katılır.

Moleküler farmakoloji alanında hücrel yaşlanmayı, enflamasyonu, ROS seviyelerini düşürerek, oksidatif hasara karşı korumayı ve apoptozu hedeflemek amacıyla bilim insanları, İVDD'yi yavaşlatmak veya tersine çevirmek için potansiyel yeni farmakorejeneratif stratejiler bulmayı amaçlamışlardır. Bu sayede bir yandan hücre proliferasyonu ve ECM sentezini teşvik ederken diğer yandan ECM degradasyonunu engelleyerek, İVD onarımını ve yenilenmesini destekleyebilmenin yollarını araştırmaktadırlar.

Aslında bu arayışın temelinde çeşitli pleiotropik, antioksidan ve senolitik ajanları test ederek, yaşlanan hücreleri seçici olarak ortadan kaldırmak veya apoptotik sinyal yollarını modüle/manipüle etmek sureti ile İVD homeostazisinin yeniden sağlanmasına ve dejeneratif süreçlerin hafifletilmesine yardımcı olacağı umudu bulunmaktadır.

Dejeneratif sürecin içerdiği mekanizmalar, hücrel genlerin ekspresyonu ile epigenetik transkripsiyon ya da post transkripsiyonel aşamada artırılıp, baskılanabilmektedir. Son za-

manlarda 20-22 nükleotid uzunluğunda, kodlamayan RNA (*noncoding-RNA*; ncRNA) moleküllerinin bir türü olan mikroRNA (miRNA)'ların, *endplate* kondrosit dejenerasyonu dahil çeşitli hastalıkların biyolojisini etkilediği bulunmuştur.

Canlı memeli deneklerin kullanıldığı İVDD deneysel sıçan modelinde, NP-miR-365 enjeksiyonlarının, microRNA (miR)-365'in aşırı ekspresyonuna bağlı olarak, hücrelerin apoptozu ile MMP-13 ekspresyonunu inhibe ettiği ve kolajen tip 2 ile agrekan ekspresyonunu artırdığı belirtilmiştir. Ters durumda, miR-365'in baskılanmasının NP hücre apoptozunu, MMP-13 ekspresyonunu artırdığı ve kolajen tip 2 ile agrekan seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Araştırmalarında en az bunun kadar önem arz eden diğer bulguları ise miR-365'in, efrin-A3 üzerinden, NP hücre apoptozunu ve ECM degradasyonunu modüle ederek İVDD'yi zayıflattığıdır (6).

Deneysel olarak IL-1 β ile oluşturulan İVDD hücre modeli üzerinde, IL-1 β uyarımının, enflamasyon ve immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde önem arz eden follistatin benzeri protein-1 (FSTL1)'i up-regüle ettiği ancak NP hücrelerinde miR-495-3p'yi down-regüle ettiğini göstermişlerdir. Uzun, kodlamayan nc-RNA-HLA kompleks grubu-18 (HCG18) veya FSTL1'in susturulmasının yanı sıra NP hücrelerinde miR-495-3p'nin aşırı ekspresyonunun ise IL-1 β 'nin indüklediği apoptoz ve NP hücrelerinin enflamasyonunu hafiflettiğinden bahseden araştırmada, bunun tam tersi, FSTL1'in aşırı ekspresyonunun, HCG18 susturma işleminin ise, IL-1 β 'nin indüklediği apoptoz ve enflamasyon üzerindeki etkilerini ortadan kaldırdığı vurgulanmıştır (7).

İleri glikasyon son ürünlerinin, canlılığı azalttığı, glikoliz sinyal yolağını inhibe ettiği ve bir yandan "tiyoredoksin etkileşimli protein" ekspresyonunu artırdığı diğer yandan glukoz taşıyıcı-1 ve -4'ün downregülasyonu ile ilişkili olarak NP hücrelerinde apoptozu indüklediği ve bu durumun İVDD'nin ilerlemesine katkı sağladığı raporlanmıştır (2).

Disk dejenerasyonunu durdurmak, geriletmek, rejenerasyona götürmek dışında çeşitli dokularda diferansiyasyon yeteneklerinden dolayı mezenkimal kök hücre (MSC)'ler ve ncRNA'ların deneylerinden elde edilen başarılı raporlar literatürde yerini almıştır. Ayrıca pluripotent ve erişkin MSC tipi olan kemik iliği kökenli MSC (BM-MSC) uygulamasının, tavşanlarda, NP fenotipine farklılaşma, İVD yüksekliğini koruma, hidrasyonu iyileştirme ve İVD kalsifikasyonunu önleme gibi etkileri dolayısıyla İVDD'yi yavaşlattığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur (14).

Bhujel ve ark.'nin derlemesinde (1), MSC kaynaklı eksozom uygulanan sıçan NP hücrelerinde apoptozun inhibe edildiğini, eksozomal miR-21 "fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN)" inhibisyonuna bağlı olarak İVDD'nin azaltılabileceğini raporlamışlardır. Aynı derlemede yazarlar, BM-MSC kaynaklı eksozomların, ECM degradasyonunu engellediği, miR-532-5p geni üzerinden Ras birleşme alanı içeren protein tarafından yönlendirilmeye bağlı olarak da İVDD'nin engellenebileceği düşüncesine yer vermişlerdir (1).

İnsanlarda D vitamini eksikliğine bağlı lomber disk hernisi gelişme riskinin arttığından bahsedilmekle birlikte aktif D vitamini eksikliğine bağlı İVDD bildirilmediği vurgulanan bir çalışmada (11), 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)2D) eksikliğinin, İVDD'yi tetiklemedeki rolü ve mekanizması fareler üzerinde araştırılmıştır. Araştırma sonucunda, 1,25(OH)2D

eksikliğinin, ECM'de hem protein sentezini azaltıp hem de degradasyonunu artırmak suretiyle NP hücrelerinde azalan NAD bağımlı deasetilaz olan sirtuin-1 ekspresyonuna da bağlı olarak İVDD'yi hızlandırdığı bildirilmiştir (11). 1,25(OH)2D ve resveratrol uygulamasının, nükleer faktör-kappa B enflamatuvar sinyal yolağını inhibe ederek, dejenerasyon fenotiplerini kısmen kurtardığı ve NP hücrelerindeki bu etkilerin sirtuin-1'in inhibisyonu ile bloke edildiğinin altı çizilmiştir (11).

Literatürde, protein fosfataz 2A'nın inhibisyonu, p38 / mitojenle aktive olan bir protein kinaz (MAPK) sinyal yolağı üzerinden AF hücrelerinin apoptozunu azaltarak, İVDD'yi iyileştirebileceği de iddia edilen araştırmalar arasında yerini almıştır (17).

Panax notoginseng saponinlerinin oksidatif stresin neden olduğu insan NP hücre apoptozunu inhibe ederek, İVDD'yi in-vivo ve in-vitro geciktirebileceği bilgisi de bulunmaktadır (5).

Büyüme faktörleri ve elbette doğru metodoloji kullanılarak elde edildikten sonra uygun ilaç taşıma sistemlerine emdirilen ve içeriğinde yoğun konsantrasyonlarda büyüme faktörleri bulunduran, trombosit açısından zengin plazma (PRP), İVD hücrelerinin programlanmış hücre ölümü olan apoptozu hedefleyip, İVDD'yi tedavi etme potansiyeli açısından araştırılmaktadır (3).

Transforme edici büyüme faktörü-beta, insülin benzeri büyüme faktörü ve trombosit kökenli büyüme faktörünün, intervertebral bölgede hücre proliferasyonunu, ECM sentezini ve hücre sağkalımını destekleyerek, AF ve NP hücrelerini apoptozu karşı koyabileceği iddia edilmektedir (4).

Kemik morfojenik protein-7'nin aşırı ekspresyonuna bağlı olarak BM-MSC'lerin, SMAD1 sinyal yolağı üzerinden NP hücre diferansiyasyonunu uyardığı, ECM homeostazisini remodellediği, canlı memeli denekler üzerinde in-vivo ortamda gösterilmiştir (15).

Farmakorejeneratif yaklaşımlarda zorluklar

Apoptozla ilişkili İVDD'ye yönelik yaklaşımların zorluklarını anlamak açısından literatür incelendiğinde, çeşitli verilerle rastlanmıştır. İlk olarak, normal hücre fonksiyonunu etkilemeden, özellikle İVD hücrelerindeki apoptotik yolları hedef alan ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu noktada karşılaşılan en büyük güçlüklerden birisi spesifik olarak farmasötik/farmakobiyolojik/farmakolojik ajanların hedeflendirilmesidir.

Bir diğer zorluk, dejenere disklerdeki enflamatuvar mikro ortam, apoptozu engellemeyi amaçlayan terapötiklerin etkinliğine müdahale edebilir. İVDD'nin kronik ve progresif doğası göz önüne alındığında, terapötik uygulama sonrası, etkilerinin uzun vadede sürdürülmesi ya da sürdürülmemesi önemli zorluklardan bir diğeridir. En az bunlar kadar önem arz eden diğer bir konu ise sadece prelinik olarak, laboratuvarlardan elde edilen bulgular ışığında tedaviye yönelik çıkarımlarda bulunulmaktadır. Bu yüzden, İVDD tanısı alan olgular için anılan tüm ajanların güvenli ve etkili tedavilere dönüştürülmesine yönelik, klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir ki, bu da önemli zorluklardan birini oluşturur.

Özetleyecek olursak, İVDD'de apoptozu hedefleyen terapötik stratejiler arasında anti-apoptotik ajanlar ve apoptotik sinyal yollarının modülasyonu yer alır. Umut verici hedefler

arasında kaspaz inhibitörleri, büyüme faktörleri, anti-enflamatuvar ajanlar, antioksidanlar ve hücre bazlı tedaviler yer almaktadır. Mevcut araştırmalar, disk dejenerasyonunda apoptozun altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına ve yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine odaklanmaktadır. Farmakogenomik, proteomik ve ileri görüntüleme teknikleri gibi gelişen teknolojiler sayesinde, İVDD patogenezinin daha derin anlaşılmasına katkıda bulunulup, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinin kolaylaşacağıdır. Hücrenel yaşlanma, aşırı mekanik yüklenme, oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinler gibi çeşitli faktörlerin apoptozu indükleyerek, İVD'de doku homeostazisini ve ECM sentezini bozmasına bağlı İVDD'ye katkıda bulunduğu bilinenler arasındadır.

Sonuç olarak İVDD; AF, NP ve kırık *endplate* gibi İVD bileşenlerinin yaşlanması ve dejeneratif hastalıkları ifade eder. Geçtiğimiz birkaç yılda dünya çapında pek çok araştırmacı, İVDD'de, NP hücre dejenerasyonunun ana rolü oynadığından endişe duyuyordu. NP hücre dejenerasyonuna; oksidatif stres, enflamatuvar yanıt, anormal proliferasyon, otofaji ve apoptoz dahil üzere bir dizi patolojik süreç neden olur. Birçok çalışma, NP hücrelerinin yaşlanması ile NP dejenerasyonunun ilerlemesi arasında yakın bir ilişki bulmuştur. Klasik hücrenel yaşlanma ve apoptoz sinyal yollarının da İVDD'nin patolojik sürecine dahil olduğu doğrulanmıştır. İlgili mekanizmalara ait sinyal yolları hedeflenerek, anabolik yollar indüklenip, katabolik yollar inhibe edilerek ya da suprese edilerek İVDD'ye engel olunabilir.

KAYNAKLAR

- Bhujel B, Shin HE, Choi DJ, Han I: Mesenchymal stem cell-derived exosomes and intervertebral disc regeneration: Review. *Int J Mol Sci* 23:7306, 2022
- Chen F, Sheng X, Sun H, Guo Q, Wang H, Wu L, Ni B, Yang J: Advanced glycation end products induce nucleus pulposus cell apoptosis by upregulating TXNIP via inhibiting glycolysis pathway in intervertebral disc degeneration. *J Biochem Mol Toxicol* 38: e23515, 2024
- Chen WH, Lo WC, Lee JJ, Su CH, Lin CT, Liu HY, Lin TW, Lin WC, Huang TY, Deng WP: Tissue-engineered intervertebral disc and chondrogenesis using human nucleus pulposus regulated through TGF-beta1 in platelet-rich plasma. *J Cell Physiol* 209:744-754, 2006
- Choi MH, Blanco A, Stealey S, Duan X, Case N, Sell SA, Rai MF, Zusiak SP: Micro-clotting of platelet-rich plasma upon loading in hydrogel microspheres leads to prolonged protein release and slower microsphere degradation. *Polymers (Basel)* 12:1712, 2020
- Guo D, Yu M, Guo H, Zeng M, Shao Y, Deng W, Qin Q, Li Y, Zhang S: Panax notoginseng saponins inhibits oxidative stress-induced human nucleus pulposus cell apoptosis and delays disc degeneration in vivo and in vitro. *J Ethnopharmacol* 319:117166, 2024
- Jiang C, Liu Y, Zhao W, Yang Y, Ren Z, Wang X, Hao D, Du H, Yin S: microRNA-365 attenuated intervertebral disc degeneration through modulating nucleus pulposus cell apoptosis and extracellular matrix degradation by targeting EFNA3. *J Cell Mol Med* 28:e18054, 2024
- Luo Y, He Y, Wang Y, Xu Y, Yang L: LncRNA HCG18 promotes inflammation and apoptosis in intervertebral disc degeneration via the miR-495-3p/FSTL1 axis. *Mol Cell Biochem* 479:171-181, 2024
- Raffetto JD, Leverkus M, Park HY, Menzoian JO: Synopsis on cellular senescence and apoptosis. *J Vasc Surg* 34:173-177, 2001
- Rannou F, Lee TS, Zhou RH, Chin J, Lotz JC, Mayoux-Benhamou MA, Barbet JP, Chevrot A, Shyy JY: Intervertebral disc degeneration: The role of the mitochondrial pathway in annulus fibrosus cell apoptosis induced by overload. *Am J Pathol* 164:915-924, 2004
- Wang K, Yao D, Li Y, Li M, Zeng W, Liao Z, Chen E, Lu S, Su K, Che Z, Liang Y, Wang P, Huang L: TAK-715 alleviated IL-1 β -induced apoptosis and ECM degradation in nucleus pulposus cells and attenuated intervertebral disc degeneration ex vivo and in vivo. *Arthritis Res Ther* 25:45, 2023
- Wang P, Yang C, Lu J, Ren Y, Goltzman D, Miao D: Sirt1 protects against intervertebral disc degeneration induced by 1,25-dihydroxyvitamin D insufficiency in mice by inhibiting the NF- κ B inflammatory pathway. *J Orthop Translat* 40:13-26, 2023
- Wen P, Zheng B, Zhang B, Ma T, Hao L, Zhang Y: The role of ageing and oxidative stress in intervertebral disc degeneration. *Front Mol Biosci* 9:1052878, 2022
- Wu Y, Shen S, Shi Y, Tian N, Zhou Y, Zhang X: Senolytics: Eliminating senescent cells and alleviating intervertebral disc degeneration. *Front Bioeng Biotechnol* 10:823945, 2022
- Xin J, Wang Y, Zheng Z, Wang S, Na S, Zhang S: Treatment of intervertebral disc degeneration. *Orthop Surg* 14:1271-1280, 2022
- Xu J, E XQ, Wang NX, Wang MN, Xie HX, Cao YH, Sun LH, Tian J, Chen HJ, Yan JL: BMP7 enhances the effect of BMSCs on extracellular matrix remodeling in a rabbit model of intervertebral disc degeneration. *FEBS J* 283:1689-1700, 2016
- Yu H, Teng Y, Ge J, Yang M, Xie H, Wu T, Yan Q, Jia M, Zhu Q, Shen Y, Zhang L, Zou J: Isoginkgetin-loaded reactive oxygen species scavenging nanoparticles ameliorate intervertebral disc degeneration via enhancing autophagy in nucleus pulposus cells. *J Nanobiotechnology* 21:99, 2023
- Zhu P, Wu X, Ni L, Chen K, Dong Z, Du J, Kong F, Mao Y, Tao H, Chu M, Mao H, Yang H, Liu Q, Gan M, Geng D: Inhibition of PP2A ameliorates intervertebral disc degeneration by reducing annulus fibrosus cells apoptosis via p38/MAPK signal pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1870: 166888, 2024