
OTKRIĆE NOVIH POTENCIJALNIH BILJEGA ZA PROCJENU RIZIKA RAZVOJA I PROGRESIJE BOLESTI INTERVERTEBRALNOG DISKA UZ PRIPADAJUĆU ANATOMSKU POVEZNICU- PRIKAZ DOSADAŠNJIH SPOZNAJA

Lovorka Grgurević^{1,2}, Ruđer Novak², Lejla Ferhatović-Hamzić²

¹ Zavod za anatomiju "Drago Perović", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

² Centar za translacijska i klinička istraživanja, Odjel za proteomiku,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Porastom trajanja života dolazi i do porasta incidencije kroničnih bolesti povezanih uz dob i starenje. Bol u donjem dijelu leđa doživi 84% odraslih ljudi, te ona predstavlja jedan od glavnih uzroka fizičke nesposobnosti. Intervertebralna degeneracija diska (IDD) i osteoartritis su najčešće bolesti koštano zglobnog sustava, kod kojih nedostatak jasne korelacije između kliničkog nalaza i magnetske rezonancije (MRI) dovodi do porasta kirurških zahvata i zdravstvenih troškova (1).

Intervertebralni disk (IVD) je kompleksna anatomska struktura koja dobro podnosi kompresiju uzrokovanu težinom tijela i pri tom osigurava kretnje intervertebralnih segmenata uz održavanje fleksibilnosti i potpore kralješnice (2). Disk je preko hrskavičnih ploča rasta fiksiran i smješten između dva kralješka s kojima je povezan. Pored vode, on je dominantno izgrađen od molekula izvanstaničnoga matriksa (kolagena, proteoglikana i ostalih proteina matriksa) koji doprinose strukturnoj i mehaničkoj funkciji diska.

Kod mlade zdrave osobe disk se sastoji od centralne, visoko plastične i hidrirane regije nucleus pulposus (NP) i mreže kolagenih vlakana (kolagen tipa I) annulus fibrosus (AF), organiziranih u slojevima oko jezgre. Vlakna osiguravaju silu tenzije i stabilnost jezgre diska i hijalinih hrskavičnih ploča. AF sadrži fibroblaste s produženim citoplazmatskim izdancima mezenhimalnog porijekla (3) koji proizvode kolagen tipa II, hondroitin sulfat i proteoglikane te mogu biti izvor pluripotentnih matičnih stanica sa sposobnošću diferencijacije u adipocite, hondrocite, neurone, osteoblaste i endotelne stanice. NP je dominantno izgrađen od kolagena tipa II, elastinskih vlakana i proteoglikana uklopljenih u solidni viskozni matriks. Degradirajući enzimi matriksa su također prisutni kako bi regulirali procesiranje matriksa u cilju održavanja homeostaze. Disk

je dominantno avaskularno, aneuralno tkivo koje izmjenjuje hranjive tvari i metabolite primarno difuzijom putem kapilara u hrskavičnim pločama rasta i vanjskom dijelu AF (4). Molekularna biologija IVD predstavlja kompleksnu interakciju faktora rasta, gena i proteaza u cilju održavanja homeostaze.

U nekoliko studija je potvrđena prisutnost progenitornih stanica u IVD što ukazuje na njegov prirodni regenerativni potencijal. No starenjem se smanjuje gustoća, a i sastav stanica se pomiče prema hondrocitima sličnoj populaciji, koja je manje djelotvorna u NP sintezi matriksa. Fibrozna transformacija NP od gotovo prozirnog gela prema čvršćem hrskavičnom tkivu, utječu na diferencijaciju, metabolizam, proliferaciju i preživljenje stanica (5). Uz to, mijenja se i sastav matriksa koji se remodelira zbog prekomjerne ekspresije matriks metaloproteinaza (MMP) i ADAMTS molekula.

Identifikacija proteinskog profila bolesti IVD mogla bi osigurati bolje razumijevanje patogeneze degenerativne bolesti IVD. Balu i sur. su po prvi puta napravili proteinska mapu u ljudi s bolesti IVD uz praćenje specifičnih kvantitativnih promjena. Analizirani su odvojeno proteini AF i NP, a pokazano je da su 73 proteina u AF i 57 u NP različito regulirana u tkivu degeneriranog diska iz čega se mogu pronaći mogući signalni putovi uključeni u patofiziološki mehanizam degenerativne promjene (6). Pokazana je prekomjerna ekspresija kolagena tipa IV u degenerativno promijenjenom AF što može biti uključeno u mehanizam degeneracije diska. U istraživanju koje su proveli Rajasekaran i sur. (7) napravljena je LC MS/MS analiza IVD tri eksperimentalne grupe od koji je jedna obuhvaćala zdrave mlade ljude, pacijente kod kojih se pratio utjecaj starenja i pacijenata operiranih zbog degenerativne promjene diska. Identificirano je preko 400 proteina u svakoj navedenoj grupi, od čega je njih 84 bilo povezano uz strukturne i metaboličke procese, odnosno homeostazu diska. Za razliku od zdravih diskova, u grupi koja uključuje starenje diska dolazi do ekspresije imunoglobulina i komponenti komplemента koje su izbalansirane regulatornim proteinima. U grupi s degenerativnim promjenama diska dolazi do porasta proteina uključenih u aktivaciju komponenti komplemента, katabolizam, apoptozu, oksidativni stres, obrambeni odgovor na bakterije i gljivice ukazujući na to da je upalna podloga kod starenja diska ključni uzrok degenerativne promjene.

Poremećena ravnoteža između proupalnih i antiupalnih molekula može rezultirati kroničnom perzistentnom tkivnom upalom koja se naziva upalno-starenje (eng. *inflammaging*) (7). Studije pokazuju da su starenje diska i degenerativne promjene diska dva različita pojma gdje značajnu ulogu ima prisutnost odnosno nedostatak upalnog odgovora.

Literatura

1. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med.* 2001;344(5):363-70.
2. Anderson DG, Tannoury C. Molecular pathogenic factors in symptomatic disc degeneration. *Spine J.* 2005;5(6 Suppl):260S-266S.
3. Hastreiter D, Ozuna Rm, Spector M. Regional variations in certain cellular characteristics in human lumbar intervertebral discs, including the presence of alpha-smooth muscle actin. *J Orthop Res.* 2001 Jul;19(4):597-604.
4. Urban JP, Smith S, Fairbank JS. Nutrition of the intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(23):2700-9.
5. Hwang PY, Chen J, Jing L, Hoffman BD, Setton LA. The role of extracellular matrix elasticity and composition in regulating the nucleus pulposus cell phenotype in the intervertebral disc: a narrative review. *J Biomech Eng.* 2014;136(2):021010. doi: 10.1115/1.4026360.
6. Sarath Babu N, Krishnan S, Brahmendra Swamy CV, Venkata Subbaiah GP, Gurava Reddy AV, Idris MM. Quantitative proteomic analysis of normal and degenerated human intervertebral disc. *Spine J.* 2016;16(8):989-1000.
7. Rajasekaran S, Tangavel C, K S SVA, Soundararajan DCR, Nayagam SM, Matchado MS, et al. Inflammation determines health and disease in lumbar discs-evidence from differing proteomic signatures of healthy, aging, and degenerating discs. *Spine J.* 2019; pii: S1529-9430(19)30192-5. doi: 10.1016/j.spinee.2019.04.023