

---

# NOVOSTI U GENETIČKIM ISTRAŽIVANJIMA DEGENERACIJE INTERVERTEBRALNOG DISKA

---

**Fran Borovečki**

Odjel za neurodegenerativne bolesti i neurogenomiku, Klinika za neurologiju,  
Klinički bolnički centar Zagreb, Centar za translacijska i klinička istraživanja, Odjel za proteomiku,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Degeneracijska bolest intervertebralnog diska i njezine kliničke manifestacije (hernijacija diska s radikulopatijom, mijelopatija, križobolja) vodeći su uzrok radne nesposobnosti u ljudi mlađih od 45 godina. Procjenjuje se da oko 80% ljudi tijekom života doživi klinički značajnu epizodu križobolje. Velike epidemiološke studije procjenjuju globalnu prevalenciju križobolje na preko 9%. Godišnja incidencija iznosi približno 5%, a uzrokom je oko 15% bolovanja u općoj populaciji, te je razvidno da bolest intervertebralnog diska od iznimne socioekonomske važnosti. Unatoč velikom broju bazičnih i kliničkih istraživanja, prepoznavanju velikog broja mehaničkih i bioloških čimbenika koji predisponiraju razvoju degenerativne bolesti intervertebralnog diska i mehanizama njena nastanka, cjelovit model bolesti još uvijek nije postavljen i dostatno razjašnjen. Unatoč velikom broju studija razvoj degenerativnih promjena diska još je nedostatan razjašnjen. Čitav niz studija proučavao je degradaciju proteina matriksa detekcijom i mjerenjem aktivnosti metaloproteinaza matriksa (engl. matrix metalloproteinase -MMP) MMP1, MMP2, MMP3 i MMP9/14, tkivnih inhibitora metaloproteinaza (TIMP1 i TIMP2), te disintegrina (engl. A Disintegrin And Metalloproteinases with Thrombospondin Motifs ADAMTS). Proučavan je utjecaj različitih oblika mehaničkog pritiska na disk kao mogućeg otponca patofizioloških zbivanja, a ponajprije njegova utjecaja na ekspresiju važnih anaboličkih i kataboličkih gena. Kao važan patofiziološki mehanizam proučavan je oksidacijski stres i ekspresija proinflammatoryh citokina i utvrđena njihova povezanost sa staničnim starenjem i degenerativnim promjenama diska. Dosadašnja su genetska i genomska istraživanja u bolesnika sa degeneracijskim promjenama intervertebralnih diskova pokazala značajan utjecaj genetske predispozicije u razvoju bolesti. Istraživanja su uglavnom bila usmjerena na otkrivanje mogućih promjena u odsječcima pojedinih gena. Asocijacijske studije te istraživanja polimorfizama pojedinačnih nukleotida (engl. single nucleotide polymorphism, SNP) ukazala su na niz molekula koje bi mogle imati značenje u razvoju degeneracijskih promjena intervertebralnih diskova. Pristup ekspresijskog profiliranja uključuje analizu

aktivnosti pojedinih gena te je prikladniji za određivanje skupina i funkcionalnih putova uključenih u razvoj bolesti. Dosadašnja istraživanja ekspresijskog profila bila su uglavnom ograničena na životinjske modele ili su se temeljila na istraživanjima staničnih linija u kulturama tkiva. Relativno je malen broj studija koje su proučavale molekularne mehanizme degenerativnih promjena izravno iz tkiva intervertebralnog diska u ljudi. Budući uspjeh genetskih ispitivanja bolesti intervertebralnih diskova ovisit će o točnoj i pouzdanoj dijagnostici, istraživanjima i velikim replikacijskim studijama, te proučavanju učinka okolišnih čimbenika.

## Literatura

1. Feng C, Liu H, Yang M, Zhang Y, Huang B, Zhou Y. Disc cell senescence in intervertebral disc degeneration: Causes and molecular pathways. *Cell Cycle*. 2016;15:1674-84.
2. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery: Low Back Pain and Radiculopathy*. 8. izd. New York: Thieme 2016. p.1024.
3. Hall RA, Cassinelli EJ, Kang JL. Degeneration, repair, and regeneration of the intervertebral disc. *Curr Opin Orthop*. 2005;11:413-20.
4. Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:968-74.
5. Li Z, Li X, Chen C, Li S, Shen J, Tse G, Chan MTV, Wu WKK. Long non-coding RNAs in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration. *Cell Prolif*. 2018;51:e12483.
6. Wang F, Cai F, Shi R, Wang XH, Wu XT. Aging and age related stresses: a senescence mechanism of intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:398-408.
7. Ye D, Liang W, Dai L. Comparative and quantitative proteomic analysis of normal and degenerated human annulus fibrosus cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42:530-6.