

---

# ULOGA I MJESTO MATIČNIH STANICA NA STRUKTURU I SIMPTOME KOD DEGENERATIVNO PROMIJENJENOG INTERVERTEBRALNOG DISKA

---

**Karlo Houra**

Specijalna bolnica Aksis, Zagreb

U procesu degeneracije intervertebralnog diska stanice nukleusa pulpozusa pojačano luče proupalne citokine među kojima su najznačajniji interleukini 1, 6, 12, 17, faktor tumorske nekroze te interferon. Pojačano stvaranje razgradnih enzima, među kojima su najvažniji matriks metaloproteinaze 1, 3, 7, 9, 10, 13 te metaloproteinaze s trombospondinskim motivima, uzrokuje razgradnju staničnog matriksa, smanjeno stvaranje kolagena tip II, a pojačano stvaranje kolagen tip I, te smanjenu sintezu agrekana kao najvažnijeg proteoglikana zaduženog za održavanje koloidno-osmotskog tlaka u disku (1). Svi navedeni procesi dovode do narušavanja tlaka u disku s posljedičnim razvojem mikro instabiliteta i mehaničkom križoboljom.

Prvi koraci u biološkom liječenju bolesnika s križoboljom zasnivali su se na primjeni plazme bogate trombocitima koja je bogata faktorima rasta. Među njima su najvažniji transformirajući čimbenik rasta-, inzulinu sličan čimbenik rasta-1, čimbenik rasta i diferencijacije 5 i 6, osteogeni protein-1 (2). Navedeni čimbenici rasta trebali su preostale stanice nukleusa pulpozusa potaknuti na razmnožavanje i stvaranje staničnog matriksa. Međutim, s obzirom na mali broj vitalnih stanica nukleusa pulpozusa u degenerativno promijenjenom disku te na kratki polu-život čimbenika rasta učinak intradiskalne aplikacije samo plazme bogate trombocitima nije bio zadovoljavajući. U kliničku je praksu nakon toga ušla regeneracijska terapija stanicama. Intradiskalno su tako najčešće aplicirane pluripotentne mezenhimske matične stanice, alogene ili autologne stanice nukleusa pulpozusa te stanice notokorda (3). U kliničkim studijama najviše se koriste matične stanice iz koštane srži te one iz masnoga tkiva. Matične stanice karakteristično pokazuju CD73, CD90 i CD105 molekule dok im nedostaju markeri kao što su CD45, CD34, CD14, CD19 i HLA DR (4). U studijama na životinjama koristile su se i matične stanice iz mišićnog tkiva i sinovije. Među potencijalno najveći potencijal regeneracije diska pokazale su matične stanice iz sinovije. Pojedine studije pokazale su da i u samome intervertebralnom disku postoje najmanje tri

vrste mezenhimalnih matičnih stanica: one koje potječu iz hrskavice pokrovnih ploha, one koje potječu iz anulusa fibrozusa i one koje potječu i nukleusa pulpozusa (5). Navedene matične stanice u pojedinim su studijama također implantirane u disk s ciljem zaustavljanja procesa degeneracije te su pokazale obećavajuće rezultate. Matične se stanice u disk mogu implantirati same ili se mogu implantirati s visko-elastičnim nosačima. Karakteristike nosača matičnih stanica su neimunogeničnost, biorazgradivost, biokompatibilnost te mogućnost podnošenja visokog tlaka (6). Kao nosači mezenhimalnih matičnih stanica najčešće se koristi fibrinsko ljepilo, kolagenski gel te hijaluronski gel. Rezultati istraživanja su pokazali da je preživljenje matičnih stanica puno duže, a proizvodnja celularnog matriksa puno bolja ukoliko se matične stanice apliciraju s hidro gelovima u odnosu na aplikaciju njihovih samih bez visko-elastičnih nosača. Nakon intradiskalne aplikacije pluripotentnih matičnih stanica one se diferenciraju u stanice nukleusa pulpozusa te proizvode njihova fenotipska obilježja. Te stanice sada potiču proizvodnju faktora rasta te protuupalnih citokina među kojima su najvažniji IL-10, IL-13, antagonist receptora za IL-1. Ovi citokini zaustavljaju kataboličko, a potiču anaboličke procese stvaranja staničnog matriksa u intervertebralnom disku. Navedenim se procesima zaustavlja degeneracija diska, povećava se koloidno osmotski tlak u disku, disk se mehanički stabilizira, a kao konačna posljedica je smanjenje križobolje.

Iako su prvi rezultati intradiskalne aplikacije mezenhimalnih matičnih stanica obećavajući u svakodnevnom je radu ostalo otvoreno još niz pitanja na koja znanstvenici za sada nemaju odgovore. Za sada tako nije poznat optimalan broj mezenhimalnih matičnih stanica potrebnih za implantaciju u disk kako bi se ostvario njihov maksimalni učinak. Nepoznato je da li je dovoljna jedna aplikacija matičnih stanica u disk ili se stanice u isti disk treba aplicirati u nekoliko navrata. Otvoreno je pitanje i da li mezenhimalne matične stanice same proizvode anaboličke čimbenike rasta ili one potiču autologne stanice nukleusa pulpozusa na njihovu proizvodnju? Potrebna su stoga dodatna istraživanja koja će potvrditi ulogu matičnih stanica u regeneracijskoj terapiji bolesnika s klinički manifestnom degeneracijom intervertebralnog diska.

## Literatura

1. Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, Matta C, Memic A, Khademhosseini A, et al. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. *Methods*. 2016; 99:69-80.
2. Meisel IJ, Agarwal N, Iscifi IC, Skelly A, Fark JB, Brodke D, et al. Cell Therapy for Treatment of Intervertebral Disc Degeneration: A Systematic Review. *Global Spine J*. 2019; 9(1 Suppl): 39S-52S.

3. Lv F, Leung VYL, Huang S, Huang Y, Cheung KMC. In search of nucleus pulposus specific molecular markers. *Rheumatology* 2014; 53:600-10.
4. Wei A, Shen B, Williams L, Diwan A. Mesenchymal stem cells: potential application in intervertebral disc regeneration. *Transl Pediatr.* 2014; 3(2): 71-90.
5. Vadala G, Russo F, Ambrosio L, Loppini M, Denaro V. Stem cells sources for intervertebral disc regeneration. *World J Stem Cells.* 2016; 8(5): 185-201.
6. Buckley CT, Hoyland AJ, Fujii K, Pandit A, Iatridis JC, Grad S. Critical aspects and challenges for intervertebral disc repair and regeneration—Harnessing advances in tissue engineering. *JOR Spine.* 2018 Sep; 1(3): e1029.