

Fisiopatología de la enfermedad degenerativa del disco intervertebral

Pathophysiology of degenerative intervertebral disc disease

Horacio Inocencio Tabares Neyra^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6599-4948>

Horacio Tabares Sáez² <https://orcid.org/0000-0002-0204-7414>

Jesús Humberto Ramírez Espinoza² <https://orcid.org/0000-0002-8076-446X>

Roberto Morales Seife³ <https://orcid.org/0000-0001-6316-1846>

¹Centro de Investigaciones en Longevidad, Envejecimiento y Salud. La Habana, Cuba.

²Hospital Universitario "General Calixto García". La Habana, Cuba.

³Hospital Ortopédico Docente "Fructuoso Rodríguez". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: horacio_tabares@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: El disco intervertebral se compone de tejidos conectivos fibrosos y cartilaginosos que limitan dos vértebras adyacentes. Los discos tienen un deficiente potencial curativo innato, pues constituyen estructuras avasculares y aneurales con escasas células.

Objetivo: Comentar los conocimientos más actuales sobre la fisiopatología de la enfermedad degenerativa discal.

Métodos: Se revisaron artículos sobre los avances científicos más recientes relacionados con la fisiopatología de la degeneración de los discos intervertebrales y su relación con el dolor lumbar.

Desarrollo: El dolor lumbar se asocia al proceso degenerativo del disco intervertebral. Los trastornos derivados del envejecimiento del disco comprenden la acumulación de proteínas dañadas, la disfunción mitocondrial, el acortamiento de telómeros, el deterioro del ADN y el desgaste de mecanismos de control de calidad (autofagia, reparación del ADN). Las células del disco desarrollan un fenotipo de senescencia celular, en el que influyen mecanismos de estrés como el oxidativo, el genotóxico, el inflamatorio, el mecánico y el nutricional.

Conclusiones: El dolor lumbar resulta un problema frecuente y difícil de tratar, vinculado a cambios degenerativos de los discos intervertebrales. La degeneración ocurre por la alteración de la homeostasis del propio disco. La cascada degenerativa comienza con la degradación de la matriz extracelular, producto de la pérdida de proteoglicanos, contenido de agua y altura del disco.

Palabras clave: degeneración; disco intervertebral; fisiopatología; senescencia celular.

ABSTRACT

Introduction: The intervertebral disc is composed of fibrous and cartilaginous connective tissues that border two adjacent vertebrae. Discs have poor innate healing potential, as they constitute avascular and aneural structures with few cells.

Objective: To discuss the most current knowledge on the pathophysiology of degenerative disc disease.

Methods: Articles on the most recent scientific advances related to the pathophysiology of intervertebral disc degeneration and its relationship to low back pain were reviewed.

Purpose: Low back pain is associated with the degenerative process of the intervertebral disc. Disorders resulting from disc aging include the accumulation of damaged proteins, mitochondrial dysfunction, telomere shortening, DNA deterioration, and the deterioration of quality control mechanisms (autophagy, DNA repair). Disc cells develop a cellular senescence phenotype, influenced by stress mechanisms such as oxidative, genotoxic, inflammatory, mechanical, and nutritional stress.

Conclusions: Low back pain is a common and difficult-to-treat problem linked to degenerative changes in the intervertebral discs. Degeneration occurs due to altered disc homeostasis. The degenerative cascade begins with the degradation of the extracellular matrix, resulting from the loss of proteoglycans, water content, and disc height.

Keywords: degeneration; intervertebral disc; pathophysiology; cellular senescence.

Recibido: 27/02/2024

Aceptado: 31/03/2024

Introducción

El disco intervertebral es un órgano complejo, que sirve como límite entre dos vértebras adyacentes. Se compone de tejidos conectivos fibrosos y cartilaginosos. Permite la estabilidad durante los movimientos de compresión, rotación y flexión axial. Los discos intervertebrales tienen un deficiente potencial curativo porque constituyen estructuras avasculares y aneurales con pocas células. La enfermedad degenerativa del disco intervertebral, por lo general, surge de la alteración de la homeostasis debido a causas celulares. Los factores genéticos y ambientales aceleran la progresión de la enfermedad.⁽¹⁾

Esta afección crónica se caracteriza por el deterioro gradual de los discos intervertebrales, estructuras que amortiguan las cargas que actúan sobre la columna vertebral y permiten sus movimientos. A medida que los discos se degeneran, aumentan los síntomas de dolor y malestar, lo que resulta una preocupación para el paciente.^(2,3,4) La etiología de la enfermedad degenerativa discal aún no se conoce lo suficiente, solo se sabe que aumenta con la edad.⁽⁵⁾

La enfermedad degenerativa del disco intervertebral y el dolor de espalda se producen por varios factores, y representan una importante causa de morbilidad y mortalidad en la práctica clínica diaria.⁽⁶⁾ El dolor lumbar afecta hasta el 80 % de los adultos a lo largo de su vida. Se le llama dolor discogénico

cuando se debe a la enfermedad degenerativa del disco intervertebral y se considera un trastorno significativo para la salud.^(7,8) El tratamiento continúa siendo un desafío, por ello se requieren nuevas estrategias regenerativas para reducir el dolor y mejorar la calidad de vida.^(9,10)

Con una degeneración avanzada, el disco se vuelve menos competente para distribuir las cargas y puede producir una alteración de la biomecánica espinal normal, así como mayor tensión en las estructuras relacionadas, incluidas las articulaciones facetarias, los ligamentos y músculos vertebrales. Esto se asocia con patologías variadas. Independientemente del proceso fisiológico subyacente, el dolor lumbar (lumbalgia) constituye el síntoma más observado en la enfermedad degenerativa del disco intervertebral. En una minoría de pacientes se acompaña de síntomas neurológicos.⁽¹¹⁾ El propósito de este trabajo fue comentar los conocimientos más actuales sobre la fisiopatología de la enfermedad degenerativa discal.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica retrospectiva de artículos sobre los avances científicos más recientes relacionados con la fisiopatología de la degeneración de los discos intervertebrales y su relación con el dolor lumbar. Se incluyeron publicaciones de revistas de traumatología nacionales y extranjeras, indexadas en Medline y certificadas por el organismo de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente (CITMA). También se tuvieron en cuenta libros de relevancia y la experiencia de los autores. Se organizaron los factores fundamentales que inciden en la evolución del conocimiento sobre la fisiopatología del proceso de degeneración de los discos intervertebrales y su relación con el dolor lumbar.

Desarrollo

La incidencia del dolor lumbar varía entre los diferentes informes. Se reporta como la quinta causa de visita al médico, y el 10 % de los pacientes experimentan dolor duradero y dificultades de movimiento.⁽¹²⁾ La degeneración

del tejido del disco intervertebral comienza antes que la de otros tejidos musculares y esqueléticos. Generalmente es asintomática. La degeneración inicial puede presentarse en la adolescencia: el 20 % de los jóvenes presentan signos leves de la enfermedad. Afecta al 10 % de la población masculina a los 50 años y al 50 % a los 70 años. El 90 % de las personas no tienen signos de la enfermedad.^(13,14)

El dolor lumbar se relaciona con el proceso degenerativo del disco intervertebral, cuya altura cae gradualmente y cambia de dinámica en el segmento afectado de la columna vertebral.^(15,16) Esto acelera la degeneración de ligamentos, articulaciones, músculos, entre otras estructuras de la columna; y, a largo plazo, provoca el estrechamiento del canal espinal con la compresión de los tejidos neurales. La estenosis espinal se considera la principal causa de dolor, especialmente entre los ancianos. Con el aumento del envejecimiento poblacional, el problema ha cobrado mayor importancia.^(12,17,18)

El disco intervertebral consiste en el anillo fibroso externo que encierra el núcleo pulposo gelatinoso central. El núcleo pulposo sirve como amortiguador para disipar las fuerzas de compresión hacia el anillo circundante. El anillo fibroso ayuda a soportar las fuerzas de tracción generadas durante la flexión o el estiramiento; sin embargo, con la edad pierde la malla fibrosa organizada, aumentan las fisuras, y los vasos sanguíneos invaden a través de los desgarros y hendiduras. Asimismo, con los años, el núcleo pulposo se transforma a tejido fibroso, debido a una mayor fragmentación y pérdida de proteoglicanos en la matriz extracelular; la disminución del contenido de agua lleva a fisuras tisulares y disminuye la altura del disco. La pérdida de los proteoglicanos, componente principal de los discos, reduce la capacidad para resistir las fuerzas de compresión y distingue a la enfermedad degenerativa discal. Estos cambios comprometen la integridad estructural y la función biomecánica del tejido del disco.⁽¹⁹⁾

La homeostasis del tejido, y el declive estructural y funcional del tejido del disco se deben a la acumulación de daño molecular y celular en el tiempo. El envejecimiento del disco comprende la acumulación de proteínas dañadas, la disfunción mitocondrial, el acortamiento de los telómeros, el deterioro del ADN y el desgaste de los mecanismos de control de calidad (autofagia, reparación del ADN, entre otros). Estos trastornos traen consigo que las células del disco desarrollen un fenotipo de senescencia celular.⁽¹⁹⁾

La senescencia celular causa la pérdida del potencial proliferativo de las células competentes en replicación, y la resistencia a la muerte celular a través de la apoptosis y más actividad metabólica.⁽²⁰⁾ Las células senescentes desarrollan un fenotipo secretor, caracterizado por una mayor secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.⁽²¹⁾ La senescencia celular evolucionó como un mecanismo para suprimir el crecimiento tumoral tras la activación de la división celular por oncogénesis; sin embargo, es impulsada por diferentes tipos de estrés, incluida la disfunción mitocondrial, la erosión telomérica, el daño persistente del ADN, el estrés oxidativo y la inflamación.⁽²⁰⁾

Las células senescentes se pueden encontrar en tejidos afectados de pacientes con osteoartritis, enfermedades renales crónicas y diabetes tipo 2. El uso de enfoques genéticos y farmacológicos para reducir la carga de la senescencia celular dependiente de la edad conduce a una mejor salud y esperanza de vida. Esto demuestra el papel clave de las células senescentes en el envejecimiento.^(22,23)

La expresión de la proteína de detención del ciclo celular p16INK4a, marcador senescente muy conocido, aumenta con la edad en los discos de los pacientes y se correlaciona positivamente con la expresión de A desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina (ADAMTS)-5 y metaloproteinasas de matriz MMP-13. En cambio, existe una correlación negativa significativa entre la edad y el grado de proliferación de células en el tejido del disco humano. La senescencia inducida por la edad en las células del disco reduce, en gran medida, el porcentaje de células proliferativas y funcionales.^(20,21,22,23)

Otro mecanismo a través del cual las células senescentes contribuyen al declive funcional del tejido del disco es la secreción de citocinas proinflamatorias, incluidas TNF α , IL-1 β , IL-17, IL-6, COX-2. Estas pueden mediar en la secreción de proteasas de matriz en células de disco no senescentes, y promover la senescencia del espectador y la infiltración de células inmunitarias, lo que refuerza el microambiente inflamatorio y aumenta la degradación de proteínas de matriz. Las células senescentes del disco experimentan un cambio fenotípico que altera el equilibrio entre el anabolismo y el catabolismo de la matriz extracelular del disco. Como resultado, se acelera la degeneración del disco; mas aún no está claro qué induce el deterioro de las células del disco con la edad y cómo la senescencia funciona en la etiología de la enfermedad degenerativa discal.^(23,24)

Las alteraciones fisiológicas del disco se controlan por las células del interior del disco, que quedan atrapadas en un ciclo degenerativo cerrado. Estas células aumentan la producción de citocinas y proteasas, al tiempo que disminuyen la producción de proteoglicanos, esenciales para conservar la altura y la función física básica del disco intervertebral. El aumento de proteasas acelera el proceso de degeneración del tejido y altera el entorno extracelular. Este proceso conlleva a la activación de células inmunes que exacerban los procesos inflamatorios. El aumento de citocinas potencia la neovascularización y la neoinervación del disco (fig.).⁽¹²⁾

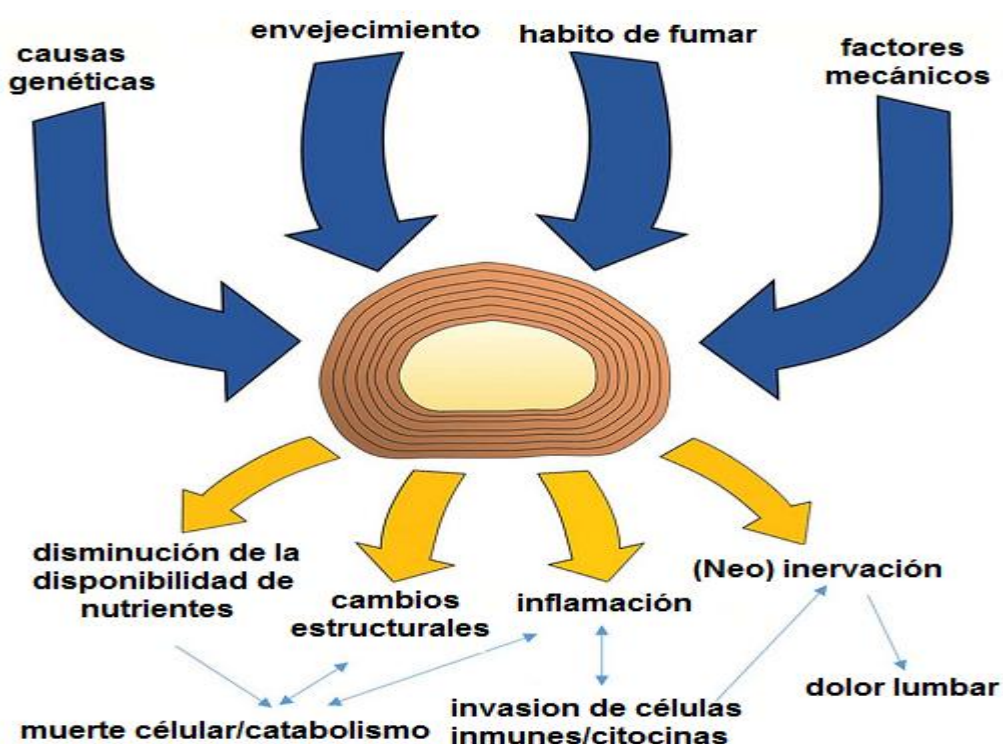


Fig. - Mecanismos de senescencia del disco intervertebral.⁽¹²⁾

Una parte sustancial de los cambios degenerativos en el disco se deben al estrés oxidativo. Se ha observado que el malondialdehído, producto secundario de la peroxidación de residuos de ácidos grasos poliinsaturados, resulta mayor en los discos de ratas geriátricas. Asimismo, se ha documentado la acumulación de enlaces cruzados intermoleculares en proteínas de vida prolongada como el colágeno, debido a reacciones oxidativas por el aumento de la edad. La formación de productos finales de

glicosilación avanzada, como pentosidina, se acumula con el envejecimiento en el tejido del disco intervertebral humano.⁽²⁴⁾

Se descubrió que las proteínas de la matriz oxidada eran más susceptibles a la degradación por las proteasas MMP 1, 2, 9 y 13. Se observó un aumento en el colágeno IV de la membrana basal pericelularmente en células de discos de adultos jóvenes. En discos más viejos se constató un crecimiento pericelular del colágeno X hipertrófico en las células cercanas a las hendiduras y los desgarros. La expresión de colágeno IV y X indica alteración fenotípica en las células del disco, ya que el depósito de estos tipos de colágeno solo se encuentra en la membrana basal del epitelio de los vasos sanguíneos o la vaina nerviosa.

Los ratones adultos expuestos de forma crónica a diferentes tipos de estrés genotóxico, incluida la radiación ionizante y el humo del tabaco, mostraron una regulación espectacular del disco, marcador clave de la senescencia celular, y una pérdida acelerada de proteoglicanos. La hiperosmolalidad es otro estímulo que prevalece en el tejido del disco, induce roturas de doble cadena de ADN e inhibe el crecimiento en la fase del ciclo celular.⁽²⁴⁾ Estas observaciones respaldan que el daño en el ADN induce la senescencia del disco.

La asociación entre la degeneración del disco y la respuesta inflamatoria ha sido ampliamente reportada. Los receptores de TNF TNFR1 y TNFR2, TACE, antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1ra) e IL-1R1 pueden actuar en el disco intervertebral. La expresión de TNF α e IL-1 β aumenta con la gravedad de la degeneración del disco, y el envejecimiento en modelos humanos y animales. Parte de la respuesta inflamatoria observada en el disco durante la degeneración y el envejecimiento se impulsa por células inmunitarias infiltrantes como los macrófagos.⁽²⁵⁾

Los discos intervertebrales soportan cargas durante toda su vida. Con el envejecimiento la pérdida de proteoglicanos despresuriza el núcleo pulpos, lo que lleva a una carga anormal de los tejidos del propio núcleo y el anillo fibroso. Esta carga anormal promueve cambios degenerativos en el tejido del disco, pero aún no se comprende si causa estos cambios al inducir la senescencia celular. Un estudio reciente informó que las células del núcleo pulpos humano, expuestas a una alta carga, experimentan senescencia.^(20,25)

El tejido del disco intervertebral es el más grande del cuerpo. El transporte de oxígeno, glucosa y otros nutrientes a las células del disco depende de la

difusión desde el lecho capilar en el hueso vertebral adyacente a la placa terminal, cuya permeabilidad disminuye con el envejecimiento; en consecuencia, se reduce el flujo de nutrientes a las células del disco. El suministro deficiente de nutrición contribuye a la fisiopatología de la degeneración del disco; así como condiciones clínicas asociadas con una función vascular deficiente, como la aterosclerosis y el tabaquismo.^(20,26)

La proliferación de células del disco y la formación de grupos de células constituye un rasgo de la degeneración del disco, debido a la sobreexpresión de factores de crecimiento y sus receptores.⁽²⁰⁾ Factores mecánicos, traumáticos, genéticos y nutricionales influyen en el proceso degenerativo. Las fibras del anillo fibroso se desorientan, y la red formada por fibras de elastina y colágeno se deteriora gradualmente. Las células del núcleo se ven afectadas por la apoptosis y, posteriormente, por la necrosis. En un disco intervertebral adulto, hasta el 50 % de las células pueden estar necróticas.⁽¹²⁾

El principal factor en la degeneración del disco intervertebral es el desgaste de proteoglicanos. Estas moléculas se degradan a fragmentos y, como consecuencia, se cae la presión osmótica en la matriz del disco. Al contener menos agua, los discos intervertebrales reducen su capacidad para mantener la presión, se abultan y pierden altura. Las proteínas séricas y las citocinas afectan las células, y aceleran el proceso de degeneración.^(12,22,23,24)

Los cambios degenerativos del disco intervertebral se relacionan con daños en ligamentos, articulaciones y músculos vertebrales. Esto provoca cambios funcionales y mayor riesgo de sufrir lesiones. Debido a la sobrecarga, un disco intervertebral deteriorado se halla más bajo de lo normal, y las articulaciones apofisarias necesitan soportar cargas mayores. La fuerza de los ligamentos amarillos disminuye, lo que conduce a su hipertrofia y protrusión hacia el canal espinal, con el consiguiente estrechamiento y la compresión de las estructuras neurales.

Las causas del dolor durante el proceso degenerativo resultan complejas y, en muchos casos, combinan deformaciones estructurales, mecánicas y mediadores inflamatorios. Con frecuencia, las raíces de los nervios espinales se involucran en la cascada degenerativa y causan dolor crónico debido a su compresión, en parte por el crecimiento de pequeñas terminaciones neurales en el disco degenerado y la liberación constante de mediadores inflamatorios.^(12,25,26)

Conclusiones

El dolor lumbar continúa siendo un problema frecuente y difícil de tratar, que a menudo se vincula con cambios degenerativos dentro de los discos intervertebrales. El deterioro del disco, generalmente, surge de la alteración de la homeostasis mantenida de sus componentes anatómicos. La degradación de la matriz extracelular resulta en la pérdida de proteoglicanos, contenido de agua y altura del disco. La liberación de citocinas, a partir de la descomposición de la matriz, promueve las vías de señales inflamatorias. Este círculo vicioso conduce a una degeneración continua, e induce la neovascularización y la neoinervación al interior del disco intervertebral.

Referencias bibliográficas

1. Cleveland Clinic. Degenerative disk disease: causes, symptoms & treatment. 2023 [acceso 20/12/2023]. Disponible en: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16912-degenerative-disk-disease>
2. Mcmillen M, Dumain T. Degenerative disk disease: symptoms, causes, diagnosis, treatment. 2023 [acceso 20/12/2023]. Disponible en: <https://www.webmd.com/back-pain/degenerative-disk-disease-overview/>
3. Degenerative Disc Disease. Johns Hopkins Medicine; 2022 [acceso 20/12/2023]. Disponible en: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/degenerative-disc-disease>
4. Hall JA, Konstantinou K, Lewis M, Oppong R, Ogollah R, Jowett S. Systematic review of decision analytic modelling in economic evaluations of low back pain and sciatica. Appl Health Econ Health Policy. 2019;17(4):467-91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40258-019-00471-w>
5. Coric D, Pettine K, Sumich A, Boltes MO. Prospective study of disc repair with allogeneic chondrocytes presented at the 2012 joint spine section meeting. J Neurosurg Spine. 2013;18(1):85-95. DOI: <https://doi.org/10.3171/2012.10.spine12512>

6. de Schepper EI, Damen J, van Meurs JB. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: the influence of age, gender, and individual radiographic features. *Spine*. 2010;35(5):531-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3181aa5b33>
7. 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*. 2014;15(1):16-31. DOI: <https://doi.org/10.1111/pme.12249>
8. Akeda K, Ohishi K, Masuda K. Intradiscal injection of autologous platelet-rich plasma releasate to treat discogenic low back pain: a preliminary clinical trial. *Asian Spine J*. 2017;11(3):380-9. DOI: <https://doi.org/10.4184/asj.2017.11.3.380>
9. Roh JS, Teng AL, Yoo JU, Davis J, Furey C, Bohlman H. Degenerative disorders of the lumbar and cervical spine. *Orthop Clin North Am*. 2005;36(3):255-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2005.01.007>
10. Kirnaz S, Capadona Ch, Lintz M, Kim B, Yerden R, Goldberg JL, *et al*. Pathomechanism and biomechanics of degenerative discs disease: features of healthy and degenerated discs. *Int J Spine Surg*. 2021;15(s1):10-25. DOI: <https://doi.org/10.14444/8052>
11. Hooten WM, Cohen SP. Evaluation and treatment of low back pain: a clinically focused review for primary care specialists. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1699-718. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.009>
12. Zhao L, Manchikanti L, Kaye AD, Abd-Elseyed A. Treatment of discogenic low back pain: current treatment strategies and future options-a literature review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(11):86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0821-x>
13. Hussain I, Sloan SR, Wipplinger C. Mesenchymal stem cell-seeded high-density collagen gel for annular repair: 6-week results from in vivo sheep models. *Neurosurgery*. 2019;85(2):E350-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy523>
14. Jiang EY, Sloan SR, Wipplinger C, Kirnaz S, Härtl R, Bonassar LJ. Proteoglycan removal by chondroitinase ABC improves injectable collagen gel adhesion to annulus fibrosus. *Acta Biomater*. 2019;97:428-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.08.024>

15. Moriguchi Y, Borde B, Berlin C, Sloan S, Kirnaz S, Navarro-Ramirez R, *et al.* In vivo anular repair using high-density collagen gel seeded with annulus fibrosus cells. *Acta Biomater.* 2018;79:230-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.07.008>
16. Sloan SR, Wipplinger C, Kirnaz S, Navarro-Ramirez R, Schmidt F, Pannellini T, *et al.* Combined nucleus pulposus augmentation and annulus fibrosus repair prevents acute intervertebral disc degeneration after discectomy. *Sci Trans Med.* 2020;12(534). DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay2380>
17. Schizas C, Kulik G, Kosmopoulos V. Disc degeneration: Current surgical options. *Eur Cells Mater.* 2010;20:306-15. DOI: <https://doi.org/10.22203/ecm.v020a25>
18. Costăchescu B, Niculescu AG, Teleanu RI, Iliescu BF, Rădulescu M, Grumezescu AM, *et al.* Recent advances in managing spinal intervertebral discs degeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6460. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23126460>
19. Kirnaz S, Capadona C, Wong T, Goldberg JL, Medary B, Sommer F, *et al.* Fundamentals of intervertebral disc degeneration. *World Neurosurg.* 2022;157:264-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.09.066>
20. Cherif H, Mannarino M, Pacis AS, Ragoussis J, Rabau O, Ouellet JA, *et al.* Single-Cell RNA-Seq analysis of cells from degenerating and non-degenerating intervertebral discs from the same individual reveals new biomarkers for intervertebral disc degeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3993. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073993>
21. Yang S, Zhang F, Ma J, Ding W. Intervertebral disc ageing and degeneration: The antiapoptotic effect of oestrogen. *Ageing Res Rev.* 2020;57:100978. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100978>
22. Tan JH, Li ZP, Liu LL, Liu H, Xue JB. IL-17 in intervertebral disc degeneration: Mechanistic insights and therapeutic implications. *Cell Biol Int.* 2022;46(4):535-47. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbin.11767>
23. Wang Y, Che M, Xin J, Zheng Z, Li J, Zhang S. The role of IL-1 and TNF-in intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110660. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110660>
24. Zhang Y, He F, Chen Z, Su Q, Yan M, Zhang Q, *et al.* Melatonin modulates IL-1-induced extracellular matrix remodeling in human nucleus pulposus cells and

attenuates rat intervertebral disc degeneration and inflammation. *Aging*. 2019;11(22):10499-512. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102472>

25. Herger N, Bermudez-Lekerika P, Farsha M, Albers CE, Distler O, Gantenbein B, *et al*. Should degenerated intervertebral discs of patients with modic type 1 changes be treated with mesenchymal stem cells? *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2721. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23052721>

26. Ohnishi T, Iwasaki N, Sudo H. Causes of and molecular targets for the treatment of intervertebral disc degeneration: a review. *Cells*. 2022;11(3):394. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11030394>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.