

A influência genética na degeneração discal – Revisão sistemática da literatura*

Genetic Influence in Discal Degeneration – Systematic Review of the Literature

Ricardo Vieira Teles Filho¹ Guilherme de Matos Abe¹ Murilo Tavares Daher^{1,2} 

¹ Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

² Centro de Reabilitação e Readaptação Dr Henrique Santillo, Goiânia, GO, Brasil

Endereço para correspondência Murilo Tavares Daher, Rua 70, 351, apto 302, Jardim Goiás, Goiânia, GO, 74810-350, Brasil (e-mail: murilodaher@uol.com.br).

Rev Bras Ortop 2020;55(2):131–138.

Resumo

A degeneração discal é uma condição que compromete as funções do disco intervertebral, podendo levar a vários processos patológicos importantes, como hérnias discais e estenoses de canal. Apesar de sua etiologia ainda ser desconhecida, cada vez mais estudos têm demonstrado o papel preponderante de fatores genéticos em detrimento de fatores ambientais. Com o objetivo de revisar o conhecimento atual sobre os genes associados à degeneração do disco intervertebral, foi realizada uma revisão narrativa da literatura inglesa nos últimos 10 anos sobre o tema. Concluímos que há uma série de genes que foram associados à degeneração discal em seres humanos, incluindo genes codificando colágeno I α -1 (*COL1A1*), colágeno IX (*COL9A2* e *COL9A3*), colágeno XI (*COL11A2*), interleucina 6 (*IL-6*), agregano (*AGC1*), receptor de vitamina D (*VDR*), metaloproteinase de matriz 3 (*MMP-3*), além de microRNAs. Dessa forma, a presente revisão enfatiza os últimos avanços na associação de genes com fenótipos de discos degenerados específicos, polimorfismos de nucleotídeos únicos, hereditariedade e interações genético-ambientais em relação à degeneração discal, com o intuito de permitir ao clínico entender esse mecanismo de degeneração e estar preparado para as novas terapêuticas que estão por vir baseadas na genética.

Palavras-chave

- ▶ degeneração do disco intervertebral
- ▶ disco intervertebral
- ▶ genética
- ▶ polimorfismo genético

Abstract

Disc degeneration is a condition that compromises the intervertebral disc functions, which can lead to several important pathological processes, such as disc herniation and canal stenosis. Although its etiology is still unknown, more and more studies have demonstrated the preponderant role of genetic factors to the detriment of environmental factors. Aiming to review the current knowledge about the genes associated with

* Trabalho realizado no Grupo de Coluna do Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER), e Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM/UFG), Goiânia, GO, Brasil.



Keywords

- ▶ intervertebral disc degeneration
- ▶ intervertebral disc
- ▶ genetics
- ▶ polymorphism, genetic

intervertebral disc degeneration, we have performed a narrative review based on the medical literature in the English language from the last 10 years regarding this subject. We have concluded that several genes have been associated with disc degeneration in humans, including the genes for collagen I α -1 (*COL1A1*), collagen IX (*COL9A2* and *COL9A3*), collagen XI (*COL11A2*), interleukin 6 (*IL-6*), aggrecan (*AGC1*), vitamin D receptor (*VDR*), and matrix metalloproteinase 3 (*MMP-3*), in addition to microRNAs. Therefore, the present review emphasizes the latest advancements in the association of genes with specific phenotypes of degenerated discs, single-nucleotide polymorphisms, heritage and genetic-environmental interactions in relation to disc degeneration to help future reviews regarding the genetic mechanisms underlying these processes.

Introdução

A discopatia degenerativa, ou simplesmente degeneração discal (DD), é uma condição que leva a um comprometimento das funções do disco vertebral, especialmente a função de absorção de impactos. Ela é caracterizada pela diminuição da altura do disco e de sua elasticidade, culminando na incapacidade de absorção de impactos. Tais características multiplicam as chances de rupturas nas paredes do ânulo fibroso (AF), permitindo o extravasamento do núcleo pulposo (NP) e a compressão das estruturas neurológicas.^{1,2}

O processo degenerativo pode se constituir de uma evolução natural do envelhecimento, e, assim, não ser causa de quadros dolorosos persistentes. Porém, comumente, este também pode ser causa de entidades clínicas muito prevalentes, como hérnia discais e estenose de canal. Estas condições, cronicamente, levam ao desenvolvimento de dor, em especial dor lombar, sendo esta uma das mais onerantes condições aos sistemas de saúde no mundo.³ Mais de 80% dos adultos relatam dor nas costas em algum momento em suas vidas, e esta é a causa mais comum de absenteísmo ao trabalho em pessoas com < 45 anos de idade. Seu custo é estimado em entre 50 e 100 bilhões de dólares por ano, e tende a aumentar com o processo de envelhecimento populacional.⁴

Não existe consenso sobre a causa da degeneração discal. Vários fatores vêm sendo apontados como determinantes: idade, cargas compressivas, forças vibratórias, postura do tronco à frente da linha de gravidade, fatores ambientais, e fatores genéticos, podendo ainda estar envolvidas lesões traumáticas, deformidades e doenças preexistentes.^{1,2} Somam-se a eles fatores agravantes, como: obesidade, ocupação, tabagismo, consumo de álcool e diabetes; sendo todos implicados de alguma forma na origem da DD, levando a crer que se trata de um processo multifatorial.^{4,5}

No entanto, estudos recentes têm apontado que a influência genética é o principal determinante na gênese da discopatia degenerativa, ficando os fatores ambientais em segundo plano.⁶ Estudos em gêmeos, por exemplo, demonstraram o envolvimento genético em até 74% dos casos.⁷⁻¹⁰ A difusão deste conhecimento é extremamente importante em nosso meio, principalmente devido à tentativa de se estabelecer questões trabalhistas às causas de lombalgias por pacientes, peritos, justiça do trabalho e inclusive médicos assistentes.

A busca por genes e variações genéticas que causam distúrbios degenerativos tem sido influenciada pelos avanços na tecnologia genética molecular e pelo mapeamento do genoma humano. Estes genes regulam a fisiologia do disco intervertebral, agindo sobre a estrutura, a homeostase e a regeneração, determinando assim os mecanismos de manutenção da estrutura discal.¹¹ O conhecimento destes genes poderá ajudar a definir os pacientes mais suscetíveis à DD, permitir intervenções mais precoces e, mais importante, ajudar no desenvolvimento de terapêuticas mais efetivas.

Assim, o objetivo do presente estudo é fazer uma revisão da literatura sobre os principais genes e mecanismos genéticos relacionados à etiologia da DD. Devido ao alto custo pessoal e econômico atribuível à DD e ao aumento exponencial de pesquisas focadas na elucidação da sua etiologia nos últimos 10 anos, faz-se necessário o conhecimento dos avanços genéticos que influenciam esta condição, permitindo ao médico assistente entender os novos meios diagnósticos e terapêuticos desenvolvidos a partir destes conhecimentos.

Métodos

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura nas seguintes bases de dados: Medline, Scielo, Web of Science e revisões sistemáticas da Cochrane. Foram incluídas apenas revisões, publicadas no período entre janeiro de 2007 a dezembro de 2017, escritas no idioma inglês. Esta inclusão foi realizada por dois investigadores independentes, além de um terceiro, responsável pela revisão de casos de desacordo. Foram utilizados os seguintes descritores: *Intervertebral Disc Degeneration*, *Degenerative disc disease*, *Genetics* e *Polymorphism*. Apenas revisões que usaram a correlação de genes, variação genética ou polimorfismo genético relacionados à estrutura, à homeostase ou à regeneração do disco diretamente influenciando a DD foram incluídas. Artigos repetidos, dissertações, teses, artigos de validação, e aqueles que não apresentaram o texto disponível completo ou não detalharam o método de avaliação utilizado foram excluídos. Foram selecionadas as revisões que apresentavam descrição de alterações degenerativas da coluna vertebral diretamente relacionadas a mecanismos genéticos. Todos os resumos foram inicialmente avaliados por dois revisores independentes e, após processo de adequação aos critérios, foram obtidas versões completas dos artigos selecionados. Procedeu-se à leitura crítica destes, verificando

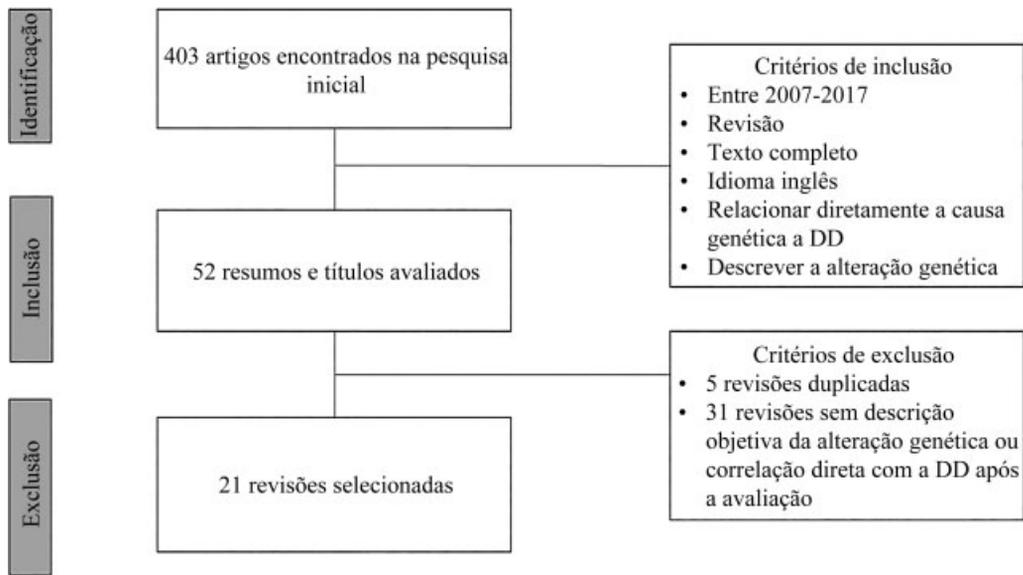


Fig. 1 Organograma descrevendo a estratégia de busca que levou às 21 revisões selecionadas.

também suas respectivas referências em busca de dados adicionais, com intenção de refinamento da pesquisa inicialmente realizada. O presente trabalho é uma revisão da literatura e não envolve pacientes, portanto não passa por comitê de ética.

Resultados

Encontramos 403 artigos, dos quais 21 eram revisões qualificadas para a análise (→ **Fig. 1**). Os seguintes dados foram extraídos: ano de publicação, autores, país do estudo, gene

candidateado, nome do gene, localização do cromossomo e mecanismo fisiopatológico relacionado à DD. Entre as revisões analisadas (→ **Tabela 1**),^{6,11-32} uma diversidade de genes que foram associados à DD em seres humanos foi apresentada, porém somente alguns destes genes em específico apareceram bem firmados na literatura, e foram os principais analisados nas revisões selecionadas, como relacionados diretamente à gênese da DD, e serão neles o enfoque do presente estudo. São eles: os genes codificantes para colágeno I (*COL1A1*), colágeno IX (*COL9A2* e *COL9A3*), colágeno XI (*COL11A2*), interleucina 6 (*IL-6*), agregcano, receptor de

Tabela 1 Revisões selecionadas para a análise

Gene-candidato	Nome do gene	Localização no cromossomo	Estudo	País do estudo
<i>COL1A1</i>	Colágeno I α -1	17q21.3-q22	Kalichman et al., 2008	EUA
			Zhang et al., 2008	China
			Kalb et al., 2012	EUA
			Kepler et al., 2013	EUA
			Mayer et al., 2013	EUA
			Hanaei et al., 2015	Irã
			Toktas et al., 2015	Turquia
			Martirosyan, 2016	EUA
<i>COL9A2</i>	Colágeno IX α -2	1p33-p32.3	Kalichman et al., 2008	EUA
			Zhang et al., 2008	China
			Kalb et al., 2012	EUA
			Kepler et al., 2013	EUA
			Mayer et al., 2013	EUA
			Janeczko et al., 2014	Polônia
			Hanaei et al., 2015	Turquia
			Toktas et al., 2015	Irã
Martirosyan, 2016	EUA			

(Continued)

Tabela 1 (Continued)

Gene-candidato	Nome do gene	Localização no cromossomo	Estudo	País do estudo
COL9A3	Colágeno IX α -3	20q13.3	Kalichman et al., 2008	EUA
			Zhang et al., 2008	China
			Kalb et al., 2012	EUA
			Kepler et al., 2013	EUA
			Mayer et al., 2013	EUA
			Janeczko et al., 2014	Polônia
			Toktas et al., 2015	Turquia
			Hanaei et al., 2015	Irã
COL11A2	Colágeno XI α -2	6p21.3	Martirosyan, 2016	EUA
			Kalichman et al., 2008	EUA
			Kalb et al., 2012	EUA
			Mayer et al., 2013	EUA
			Janeczko et al., 2014	Polônia
			Hanaei et al., 2015	Irã
			Walker et al., 2016	EUA
IL6	Interleucina 6	7p21	Kalichman et al., 2008	EUA
			Kalb et al., 2012	EUA
			Mayer et al., 2013	EUA
			Risbud et al., 2014	EUA
			Hanaei et al., 2015	Irã
			Martirosyan et al., 2016	EUA
			Rigal et al., 2017	França
VDR	Receptor de vitamina D	12q12-q14	Kalichman et al., 2008	EUA
			Zhang et al., 2008	China
			Kalb et al., 2012	EUA
			Colombini et al., 2013	Itália
			Kepler et al., 2013	EUA
			Mayer et al., 2013	EUA
			Hanaei et al., 2015	Irã
			Chen et al., 2016	China
			Martirosyan, 2016	EUA
			Pabalan et al., 2016	Filipinas
			Jiang et al., 2016	China
Walker et al., 2016	EUA			
AGC1	Aggrecan	15q26	Kalichman et al., 2008	EUA
			Kalb et al., 2012	EUA
			Kepler et al., 2013	EUA
			Mayer et al., 2013	EUA
			Sivan et al., 2014	Israel
			Hanaei et al., 2015	Irã
			Martirosyan, 2016	EUA
MMP-3	Metaloproteinase de matriz 3	11q22.3	Kalichman et al., 2008	EUA
			Zhang et al., 2008	China
			Vo et al., 2012	EUA

Tabela 1 (Continued)

Gene-candidato	Nome do gene	Localização no cromossomo	Estudo	País do estudo
			Kepler et al., 2013	EUA
			Mayer et al., 2013	EUA
			Hanaei et al., 2015	Irã
			Wang et al., 2015	China
			Eser et al., 2016	Turquia
			Martirosyan, 2016	EUA
microRNAs			Li et al., 2015	China
			Wang et al., 2015	China
			Chen et al., 2016	China

vitamina D, e metaloproteinase de matriz 3 (MMP-3), por terem sido os mais analisados e apresentarem os resultados com influência direta na DD.

Para os outros genes não especificados no presente estudo, não há ainda concordância sobre a sua influência direta na DD. Alguns fatores ambientais, as interações gene-gene, gene-ambiente e gene-idade podem existir, porém sem forte evidência, pois os estudos têm limitações na detecção da base genética da doença, necessitando melhor localização de regiões de ligação conhecidas.³³

Colágeno

No disco intervertebral (DIV), o colágeno desempenha um papel estrutural primordial, particularmente no AF onde o colágeno I cria uma rede de fibras que funciona como retentora do NP e distribui a carga compressiva. Ao mesmo tempo, o NP contém fibras de colágeno IX reticuladas e fibras de colágeno tipo II para proporcionar estabilidade ideal, formando uma rede complexa e altamente organizada.¹²

Os variados polipeptídeos que formam os vários tipos de colágeno têm genes próprios para sua codificação. Cada molécula de colágeno madura contém três cadeias de polipeptídeos. Estas cadeias são organizadas formando um arranjo em tripla hélice em pelo menos uma região da molécula de colágeno. Este arranjo complexo é determinado geneticamente, permitindo que defeitos genéticos envolvendo o colágeno desempenhe papel na etiopatogenia da DD.¹³

Colágeno I

O gene do colágeno I α -1 (*COL1A1*) codifica uma parte do colágeno I, que é a principal proteína do osso, da pele, e especialmente da camada externa do AF. Ele é uma proteína heterotrimérica, consistindo de duas cadeias similares α -1 e de uma terceira cadeia que difere das demais, α -2, codificada pelo gene *COL1A2*. Os genes que codificam colágeno I, *COL1A1* e *COL1A2*, estão presentes tanto no NP quanto no AF, embora sejam muito mais abundantes no AF.¹³ Os polimorfismos do gene *COL1A1* têm sido reportados como fatores que aumentam o risco de DD. Ênfase para o polimorfismo Sp1 (TT/GT/GG) no íntron 1 do gene *COL1A1*, que envolve a substituição

de guanina (G) por timina (T) na posição +1245.¹⁴ A mudança de nucleotídeos aumenta a expressão do RNA mensageiro (RNAm) do *COL1A1* e, conseqüentemente, das proteínas por ele codificadas.³⁴ O desequilíbrio entre a expressão de *COL1A1* e *COL1A2* leva à instabilidade das fibras de colágeno, estando associado à baixa densidade mineral, ao aumento da perda óssea, ao aumento do turnover ósseo e ao aumento do risco de fratura, especialmente de fratura vertebral.^{15,16}

Colágeno IX

O colágeno IX é uma proteína heterotrimérica constituída por três cadeias geneticamente distintas: α -1 (IX), α -2 (IX) e α -3 (IX), codificadas, respectivamente, pelos genes *COL9A1*, *COL9A2* e *COL9A3*. O colágeno IX tem função de ponte entre os colágenos e proteínas que não sejam colagênicas nos tecidos. Tanto o AF quanto o NP contém pequenas quantidades deste tipo de colágeno. Uma vez que o colágeno tipo IX possui um papel importante para a constituição do DIV, os genes que o codificam são genes-candidatos adequados.^{14,17}

Variações de seqüência no gene *COL9A2*, que codifica a cadeia α -2 (IX) de colágeno IX que é expresso no DIV, foram detectadas em indivíduos com DD. A substituição de triptofano (Trp) por glutamina no códon 326 dificulta a formação de heterotrímeros de colágenos II, IX e XI, e pode deixar o DIV mais frágil.¹⁸ Estudos mostram que indivíduos que possuem um alelo do *COL9A3* com substituição do Trp 3 têm um risco 3 vezes maior de DD comparados a indivíduos sem Trp 3. No entanto, este efeito não se confirmou na presença de outro alelo denominado IL-1 β T, o que sugere que o efeito genético do *COL9A3* pode ser modificado pelo polimorfismo genético de outros alelos variantes ainda não conhecidos.^{12,17}

Colágeno XI

O colágeno XI é importante para a composição e organização da matriz extracelular cartilagem-específica e para a formação de fibrilas de cartilagem. Ele é composto de três cadeias: α -1 (XI), α -2 (XI), e α -3 (II), que são codificados pelos genes *COL11A1*, *COL11A2* e *COL11A3*, respectivamente. Participa também na formação de fibrilas com outros colágenos

específicos da cartilagem (colágeno II e IX) e regula o diâmetro das fibrilas colágenas da cartilagem.¹⁴

Por causa da interação com colágeno II e IX, que estão presentes no DIV, o colágeno XI e seus genes codificadores têm sido apontados como possíveis contribuintes para DD. Estudos têm identificado uma forte associação entre polimorfismos no gene *COL11A1* e a hérnia de disco lombar.¹⁸

O polimorfismo genético do *COL11A1* é a substituição de timina (T) por citosina (C) na posição 4603 da cadeia nucleotídica. Foi identificada a associação entre este polimorfismo e hérnia de disco lombar na população japonesa. Em três estudos, foram recrutados 130/179, 359/286 e 334/379 pacientes (respectivamente para o grupo de caso e o grupo de controle). A frequência do alelo c.4603T foi ~ 1,5 vezes maior nos casos do que nos controles.^{12,15}

Interleucina 6

Vários mediadores inflamatórios, incluindo interleucina 1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral α (TNF- α), têm sido implicados na etiopatogenia da DD. A IL-6 é um importante mediador de inflamação e possui envolvimento com hérnia de disco lombar. Apesar disso, o exato papel da IL-6 na DD não foi totalmente elucidado.¹⁶ Um estudo documentou um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no gene da IL-6 (gene *IL6*) que estava significativamente associado com DD (risco 4,4 vezes maior de DD). A hipótese é que este polimorfismo leve ao desequilíbrio das citocinas pró-inflamatórias e, desta forma, acelere a inflamação.¹⁴

Receptor de vitamina D

O receptor de vitamina D (VDR) é um membro da família dos receptores nucleares para hormônios esteroides. Como outros membros desta família, o VDR atua na mineralização e remodelação ósseas normais, e pensa-se que seus polimorfismos genéticos contribuam para distúrbios como osteoporose, osteoartrite e DD, talvez os polimorfismos mais fundamentados e estudados.²⁰ A 1,25-dihidroxitamina D3 é um metabólito ativo da vitamina D que regula a homeostase local de cálcio e fósforo e a síntese de agregano através de um mecanismo dependente do receptor de vitamina D (VDR).²² O gene do VDR é expresso nas células do NP e do AF. Desta forma, o gene VDR pode afetar o metabolismo do cálcio e do fósforo do disco e, possivelmente, ter um papel na etiologia da DD.^{16,24,25}

MMP-3

Uma das etapas importantes da DD é a degradação da matriz extracelular do disco por enzimas como as metaloproteinases de matrizes (MMPs). A MMP-3 é uma potente enzima degradante de proteoglicano que tem um papel importante na degeneração dos DIVs. A expressão de MMP-3 é induzida em resposta a condições locais, como pressão mecânica e inflamação, e a DD resultante da expressão de MMP-3 pode, portanto, aumentar com o tempo.^{19,28}

As MMPs são as principais enzimas catabólicas do DIV e os mediadores primários da degradação da matriz extracelular, desta forma permitindo o remodelamento normal e contribuindo para a destruição de tecido patológico.²⁸ A

expressão da maioria das MMPs é baixa em discos não-degenerados, enquanto se observa a expressão aumentada de diferentes MMPs no tecido discal degenerativo humano, como a MMP-2 e a MMP-9.¹³ Existe forte correlação entre o grau de degeneração histológico e a MMP-3, que fica significativamente aumentada em NPs severamente degenerados.^{22,27}

Agregano

O agregano é um grande proteoglicano agregador. Sua principal função é a ligação à água, capacidade esta afetada pela carga negativa dos glicosaminoglicanos. Assim, ele auxilia o DIV a agir como absorvente de choques para suportar e distribuir forças e cargas axiais. Ele interage com hialuronato para formar grandes agregados, que são responsáveis pela capacidade dos tecidos de resistir a cargas compressivas. Esta função está relacionada à estrutura do agregano e, em particular, ao grande número de cadeias de sulfato de condroitina presentes em sua proteína central.²⁶ Os polimorfismos do número variável de repetições tandem (VNTR) no domínio CS1 do gene, localizado no éxon 12, resultam em estruturas variantes de agregano¹⁹ e, similarmente à cartilagem articular, a perda de agregano é um evento precoce crítico na cascata degenerativa no tecido do DIV.²⁷

microRNAs

Desde a última década, torna-se cada vez mais reconhecido que pequenos ácidos ribonucleicos (RNAs) são componentes importantes das redes regulatórias de genes. Entre eles, os microRNAs (miRNAs) são uma classe de RNAs de fita simples não codificantes e de pequeno tamanho molecular, de 18 a 22 nucleotídeos, que agem como elementos regulatórios pós-transcricionais dos genes.³² Os miRNAs são expressos de formas diferentes entre os vários tecidos e células do disco intervertebral degenerado. A alteração da regulação dos miRNAs parece estar envolvida no desenvolvimento da DD, principalmente induzindo apoptose, degradação da matriz extracelular, proliferação celular e resposta inflamatória.^{31,32}

Discussão

A pesquisa sobre a fisiopatologia da DD evoluiu a partir do clássico envolvimento do ambiente e do desgaste físico, para uma doença complexa com múltiplas causas envolvendo uma base molecular e genética intercorrelata. A preponderância dos fatores genéticos tem cada vez mais sido demonstrada, ficando os fatores ambientais em segundo plano.

Com o Projeto Genoma e os avanços do campo genético, surgiram estudos de análise genética implicando na descoberta de múltiplos genes relacionados à DD. Os genes-candidatos, alvos de todos os estudos de associação genética, foram baseados na recente compreensão da biologia do disco e de prováveis mecanismos degenerativos. Estudar os fatores genéticos implicados na DD permanece desafiador devido à grande quantidade de diferentes genes que

contribuem para a progressão desta doença complexa que não compartilha uma definição comum ou patogênese totalmente esclarecida. A separação de fatores genéticos e ambientais requer amostras bem definidas em ambientes semelhantes, que são muitas vezes difíceis de isolar ou de caracterizar. Há também diferenças na frequência das associações genéticas com degeneração encontradas em várias partes do mundo, fazendo a replicação e a validação de fatores de risco genéticos difíceis entre as populações. A falta de uma clara definição de DD confunde ainda mais a análise genética devido à variabilidade de fenótipos usados em múltiplos estudos sobre o mesmo assunto. Portanto, esforços contínuos identificando novos candidatos-domínio serão necessários. Porém, é evidente que os polimorfismos do gene *COL1A1* do colágeno I, do gene *COL9A2* do colágeno IX, do gene *COL11A1* do colágeno XI, do gene *VDR*, do agregano, e da coleção de polimorfismos dos genes *MMP-3*, *IL1* e *IL6* aparecem para somar e estabelecer um caminho mais promissor para uma ampla associação de fatores genéticos com DD, pois eles foram validados em mais de uma etnia e população. Cada gene desempenha um papel essencial no desenvolvimento e na manutenção de uma matriz saudável, e cada polimorfismo pode causar perda de integridade estrutural, perda do equilíbrio pressórico ou um estado avançado de pró-inflamação, proporcionando condições potencialmente dolorosas.

A genética está envolvida na patologia da DD e logo será integrada nas avaliações clínicas para, conseqüentemente, originar oportunidades para desenvolver novos diagnósticos e capacidades preventivas e terapêuticas para tratar esta incapacitante doença.

Conclusão

Uma série de genes foram associados com DD em seres humanos, incluindo genes que codificam colágeno I, colágeno IX (*COL9A2* e *COL9A3*), colágeno XI (*COL11A2*), *IL-6*, agregano, *VDR* e *MMP-3*.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

- Rodrigues-Pinto R, Richardson SM, Hoyland JA. An understanding of intervertebral disc development, maturation and cell phenotype provides clues to direct cell-based tissue regeneration therapies for disc degeneration. *Eur Spine J* 2014;23(09):1803–1814
- Battié MC, Lazáry A, Fairbank J, et al. Disc degeneration-related clinical phenotypes. *Eur Spine J* 2014;23(Suppl 3):S305–S314
- Inoue N, Espinoza Orías AA. Biomechanics of intervertebral disc degeneration. *Orthop Clin North Am* 2011;42(04):487–499, vii
- Kadow T, Sowa G, Vo N, Kang JD. Molecular basis of intervertebral disc degeneration and herniations: what are the important translational questions? *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(06):1903–1912
- Hadjipavlou AG, Tzermiadianos MN, Bogduk N, Zindrick MR. The pathophysiology of disc degeneration: a critical review. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(10):1261–1270
- Rigal J, Léglise A, Barnette T, Cogniet A, Aunoble S, Le Huec JC. Meta-analysis of the effects of genetic polymorphisms on intervertebral disc degeneration. *Eur Spine J* 2017;26(08):2045–2052
- Videman T, Saarela J, Kaprio J, et al. Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing. *Arthritis Rheum* 2009;60(02):470–481
- Battié MC, Videman T, Levälähti E, Gill K, Kaprio J. Genetic and environmental effects on disc degeneration by phenotype and spinal level: a multivariate twin study. *Spine* 2008;33(25):2801–2808
- Wang SZ, Rui YF, Lu J, Wang C. Cell and molecular biology of intervertebral disc degeneration: current understanding and implications for potential therapeutic strategies. *Cell Prolif* 2014;47(05):381–390
- Kao PY, Chan D, Samartzis D, Sham PC, Song YQ. Genetics of lumbar disk degeneration: technology, study designs, and risk factors. *Orthop Clin North Am* 2011;42(04):479–486
- Walker CT, Bonney PA, Martirosyan NL, Theodore N. Genetics Underlying an Individualized Approach to Adult Spinal Disorders. *Front Surg* 2016;3:61
- Kepler CK, Ponnappan RK, Tannoury CA, Risbud MV, Anderson DG. The molecular basis of intervertebral disc degeneration. *Spine J* 2013;13(03):318–330
- Kalichman L, Hunter DJ. The genetics of intervertebral disc degeneration. Associated genes. *Joint Bone Spine* 2008;75(04):388–396
- Martirosyan NL, Patel AA, Carotenuto A, et al. Genetic alterations in intervertebral disc disease. *Front Surg* 2016;3:59
- Kalb S, Martirosyan NL, Kalani MYS, Broc GG, Theodore N. Genetics of the degenerated intervertebral disc. *World Neurosurg* 2012;77(3–4):491–501
- Mayer JE, Iatridis JC, Chan D, Qureshi SA, Gottesman O, Hecht AC. Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *Spine J* 2013;13(03):299–317
- Zhang Y, Sun Z, Liu J, Guo X. Advances in susceptibility genetics of intervertebral degenerative disc disease. *Int J Biol Sci* 2008;4(05):283–290
- Janeczko Ł, Janeczko M, Chrzanowski R, Zieliński G. The role of polymorphisms of genes encoding collagen IX and XI in lumbar disc disease. *Neurol Neurochir Pol* 2014;48(01):60–62
- Hanaei S, Abdollahzade S, Khoshnevisan A, Kepler CK, Rezaei N. Genetic aspects of intervertebral disc degeneration. *Rev Neurosci* 2015;26(05):581–606
- Toktaş ZO, Ekşi MŞ, Yılmaz B, et al. Association of collagen I, IX and vitamin D receptor gene polymorphisms with radiological severity of intervertebral disc degeneration in Southern European Ancestor. *Eur Spine J* 2015;24(11):2432–2441
- Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(01):44–56
- Colombini A, Cauci S, Lombardi G, et al. Relationship between vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms, vitamin D status, osteoarthritis and intervertebral disc degeneration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;138:24–40
- Chen L, Zhao S, Niu F, Bi GB. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and intervertebral disc degeneration: A meta-analysis. *J Orthop Sci* 2017;22(02):184–189
- Pabalan N, Tabangay L, Jarjanazi H, et al. Association Between the FokI and ApaI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene and Intervertebral Disc Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2017;21(01):24–32
- Jiang H, Qin Z, Zong S, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and lumbar disc degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2017;26(01):267–277
- Sivan SS, Wachtel E, Roughley P. Structure, function, aging and turnover of aggrecan in the intervertebral disc. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840(10):3181–3189

- 27 Vo NV, Hartman RA, Yurube T, Jacobs LJ, Sowa GA, Kang JD. Expression and regulation of metalloproteinases and their inhibitors in intervertebral disc aging and degeneration. *Spine J* 2013; 13(03):331–341
- 28 Wang WJ, Yu XH, Wang C, et al. MMPs and ADAMTSs in intervertebral disc degeneration. *Clin Chim Acta* 2015;448:238–246
- 29 Eser B, Eser O, Yuksel Y, et al. Effects of MMP-1 and MMP-3 gene polymorphisms on gene expression and protein level in lumbar disc herniation. *Genet Mol Res* 2016;15(03):1–10
- 30 Li Z, Yu X, Shen J, Chan MT, Wu WK. MicroRNA in intervertebral disc degeneration. *Cell Prolif* 2015;48(03):278–283
- 31 Wang C, Wang WJ, Yan YG, et al. MicroRNAs: New players in intervertebral disc degeneration. *Clin Chim Acta* 2015;450:333–341
- 32 Chen WK, Yu XH, Yang W, et al. lncRNAs: novel players in intervertebral disc degeneration and osteoarthritis. *Cell Prolif* 2017;50(01):1–12
- 33 Chen K, Wu D, Zhu X, et al. Gene expression profile analysis of human intervertebral disc degeneration. *Genet Mol Biol* 2013;36(03):448–454
- 34 Näkki A, Battié MC, Kaprio J. Genetics of disc-related disorders: current findings and lessons from other complex diseases. *Eur Spine J* 2014;23(Suppl 3):S354–S363