



Los exosomas son una nueva estrategia terapéutica para la mejoría del dolor lumbar. Revisión de la literatura

Exosomes as a potential therapeutic strategy for low back pain: literature review

J. Alfonso Sierra-Peña¹ y J. C. Acevedo-González²

¹Estudiante de Medicina. Semillero de Neurocirugía. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia. ²Neurocirujano especialista en Neurocirugía funcional y Estereotáxica, Manejo del Dolor y Espasticidad. Departamento de Neurociencias. Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

RESUMEN

El dolor lumbar es un problema de salud común que afecta a una gran cantidad de personas en todo el mundo. Entre las principales causas de este dolor se encuentra el proceso degenerativo de los discos intervertebrales, los cuales se ven afectados por una pérdida en el equilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos, lo que conlleva a una degradación de la matriz extracelular, una pérdida de la adecuada hidratación del núcleo pulposo y una muerte celular por inflamación y estrés oxidativo.

Aunque existen múltiples tratamientos para el dolor lumbar, ninguno de ellos es completamente curativo. Por esta razón, se han desarrollado opciones terapéuticas que buscan detener y revertir estos procesos degenerativos, entre las cuales se encuentran los exosomas.

Con el objetivo de evaluar la eficacia de estas nuevas terapias, se ha realizado una revisión exhaustiva de la literatura existente en inglés. En ella, se incluyeron artículos experimentales *in vitro* o *in vivo*, revisiones sistemáticas y estudios aleatorizados. Los resultados de esta revisión destacan siete grupos celulares que han sido utilizados en la producción de exosomas y que cuentan con indicación biológica en el manejo de la enfermedad discal degenerativa.

Cada uno de estos grupos ha sido estudiado en modelos *in vivo* e *in vitro*, y aunque solo el plasma rico en

ABSTRACT

Low back pain is a common and debilitating health issue that affects a significant portion of the global population. One of the primary factors contributing to this pain is the degenerative deterioration of the intervertebral discs, which is characterized by an imbalance between anabolic and catabolic processes, leading to the degradation of the extracellular matrix, inadequate hydration of the nucleus pulposus, and cell death due to inflammation and oxidative stress. While various treatments for low back pain are available, none of them is entirely curative. Thus, new therapeutic options have been developed to halt and reverse the degenerative processes involved, such as the use of exosomes.

To assess the efficacy of these innovative therapies, an extensive review of the existing English-language literature was conducted, encompassing experimental studies *in vitro* or *in vivo*, systematic reviews, and randomized controlled trials. The results of this review revealed seven distinct cell groups that have been employed in the production of exosomes, demonstrating promising biological indications in the management of degenerative disc disease.

Each of these cell groups has been thoroughly investigated in both *in vivo* and *in vitro* models, and while only platelet-rich plasma has been subjected to clinical trials,

Recibido: 06-04-2023

Aceptado: 08-10-2023

plaquetas cuenta con un ensayo clínico, los resultados experimentales y clínicos son alentadores.

Es importante mencionar que aún faltan muchos estudios que permitan depurar esta información y establecer protocolos de uso. Sin embargo, es necesario cambiar nuestra mentalidad al tratar a los pacientes con dolor lumbar; reconociendo que solo una modificación en los factores de riesgo, acompañada de terapias regenerativas, podrían permitir obtener mejores resultados a largo plazo.

Finalmente, es necesario llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados controlados para evaluar a fondo la eficacia de estos tratamientos y establecer su efectividad en el manejo de la enfermedad discal degenerativa.

Palabras clave: Células madre, exosomas, disco intervertebral, enfermedad discal degenerativa.

the experimental and clinical results are encouraging.

It is important to acknowledge that further studies are required to refine this information and establish optimal protocols for clinical use. Nonetheless, it is essential to adopt a new perspective when treating patients with low back pain, recognizing that only the implementation of regenerative therapies and a modification of risk factors could enable improved long-term outcomes.

In conclusion, randomized controlled clinical trials are needed to evaluate comprehensively the effectiveness of these treatments and determine their appropriate role in the management of degenerative disc disease.

Key words: Stem cells, exosomes, intervertebral disc, degenerative disc disease.

INTRODUCCIÓN

No existe ninguna duda respecto a la alta incidencia y prevalencia del dolor de espalda en la población general y su repercusión económica multifactorial sobre los gobiernos, las instituciones y las familias [1]. La persistencia de los síntomas y de las secuelas sensitivas, motoras y sobre todo dolorosas, a pesar del avance en todos los campos del tratamiento, se cree que podría existir una orientación equivocada o incompleta. A pesar de que surjan nuevas moléculas farmacológicas para el manejo del dolor, de que se hayan popularizado los tratamientos percutáneos, de que hayan surgido las técnicas de cirugía mínimamente invasiva y las opciones endoscópicas, persisten unas cifras de prevalencia, incidencia y secuelas, muy altas.

La interpretación de estos resultados, que pueden parecer incompletos, transitorios o mal comprendidos, podría estar relacionada con el hecho de que la mayoría parcial de los dolores localizados en la región lumbar tienen su origen en los procesos de envejecimiento del organismo. Adquirir una comprensión profunda de la estructura del disco intervertebral y de su estabilidad fisiológica nos permite direccionar estas líneas de investigación hacia la restauración y regeneración del disco. De hecho, diversos estudios están actualmente enfocados en esta perspectiva, la cual se perfila como el camino a seguir en el tratamiento del dolor de espalda y en la reducción de los preocupantes niveles de frecuencia sintomática. En esta secuencia de eventos originados por el proceso de envejecimiento, el punto de partida suele ser, en la mayoría de los casos, la evolución en el disco intervertebral [2-4].

El disco intervertebral (DI) es una estructura fundamental en el soporte de la columna vertebral y representa 1/3 de su altura. Es una estructura avascular que se encuentra compuesta por el núcleo pulposo (NP), el anillo fibroso (AF) y el platillo cartilaginosa (PVC). Al ser avas-

cular, su nutrición se realiza exclusivamente por gradientes de concentración que permiten una difusión pasiva de oxígeno y otras partículas, así como eliminación de sustancias desecho, a través de la placa vertebral cartilaginosa (PVC) [2]. El núcleo pulposo es una estructura blanda y central, envuelta por el anillo fibroso (AF). Está conformada principalmente por proteoglicanos y colágeno tipo II, los cuales le permiten cumplir su función de retener agua, soportar las cargas de compresión en la columna y distribuir la presión hidrostática generada por el esfuerzo. Los proteoglicanos pueden ser agregados grandes especializados en retener agua y proteoglicanos pequeños que al unirse a la leucina dan estabilidad. Posee además células notocordales (células madre derivadas del núcleo pulposo-NPSC) parecidas a los condrocitos que tienen la importante función recientemente descrita de producir los componentes de la matriz extracelular y permitir la consistencia gelatinosa del núcleo importante desde el punto de vista biomecánico [2-4].

El anillo fibroso son laminillas de tejido conectivo fibroso (fibroblastos alargados) rico en colágeno tipo I, unidas por puentes translaminares, estructuralmente importante por dar estabilidad y permitir la difusión. La alteración de la matriz extracelular del disco intervertebral ha tomado esencial importancia en el proceso de envejecimiento. Tiene una capacidad mayor de soporte mecánico favorecido por las redes de colágeno tipo I y II, que proporcionan resistencia a la tracción. Existe un movimiento bioquímico importante en la ME. Su funcionamiento es dinámico y cambiante de acuerdo con las condiciones del NP y del AF [5-7].

A pesar de ser una estructura anatómica simple, en el disco intervertebral suceden cambios de envejecimiento que son los que inician las modificaciones biomecánicas que se reflejan directamente en los síntomas dolorosos. Es esencial en ese proceso patológico la pérdida de la estructura y la modificación del núcleo, el anillo y la matriz extracelular. Ese cambio en la estructura es producido

por la pérdida de equilibrio en los procesos anabólicos y catabólicos, manifestado con la disminución en los nutrientes y la acumulación de los productos de desecho. Enzimas catalizadoras como las proteinasas se liberan por las células del disco y producen descomposición de la matriz celular. Los procesos de apoptosis y muerte celular empeoran la evolución con la pérdida de las células madres derivadas del NP, pérdida de proteoglicanos, glucosaminoglicanos y la estructura de la matriz extracelular.

En los últimos años se han realizado estudios sobre terapias biológicas las cuales buscan lograr una regeneración de la matriz extracelular del disco intervertebral, estabilizando los componentes de dicha matriz y aumentando el contenido de las células madre. La mayoría de estas terapias se encuentran en fases experimentales realizando estudios *in vitro* e *in vivo*. Dentro de estas estrategias, destacan los exosomas, los cuales son diminutas vesículas extracelulares liberadas por diversas células en el organismo que desempeñan un papel fundamental en la comunicación intercelular y en la transferencia de moléculas bioactivas, como proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, entre células vecinas y a través de sistemas distantes [2,5].

Estos compuestos permiten una comunicación precisa entre células al transportar moléculas bioactivas, con menor riesgo de desencadenar respuestas inmunológicas adversas. Su estabilidad y facilidad de almacenamiento simplifican su uso clínico. Al ser componentes naturales del cuerpo, pueden enfrentar requisitos regulatorios menos restrictivos [8]. Si bien se deben abordar desafíos, como la estandarización y la validación clínica, los exosomas destacan como una herramienta innovadora en el campo de la medicina regenerativa.

Todo este análisis ha reorientado la investigación básica del dolor lumbar y se ha dirigido hacia una terapia de restauración temprana. En esa nueva orientación el papel de las células madre liberadas por el NP es muy importante y dentro de esta, el estudio de los exosomas.

En el siguiente artículo, se presenta una revisión de la literatura sobre la nueva estrategia terapéutica para el manejo de la enfermedad discal degenerativa basada en el uso de exosomas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión de la literatura

Se realizó una revisión bibliográfica a partir de los principios recomendados por PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis). La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PUBMED y EMBASE. Se utilizaron los términos de búsqueda: "Nucleus pulposus", "Stem cells" "low back pain, exosomes" y "transplanted tissue", utilizando conectores lógicos como "AND", "NOT", y "OR". Se uso el programa "Rayyan" para recopilar la información y facilitar el proceso de análisis. La aplicación Rayyan es una plataforma que permite una manipulación fácil de la información obtenida. De una manera independiente, por cada uno de los autores, se hizo la revisión del resumen de cada uno de los artículos encontrados y se le aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión y exclusión establecidos fueron (Tabla I).

TABLA I
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

| Inclusión | Exclusión |
|--|---|
| Estudios experimentales <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i> | Artículos teóricos |
| Revisiones sistemáticas de la literatura | Estudios en idiomas diferentes a inglés |
| Ensayos clínicos | Artículos publicados antes de 2019 |
| Artículos en inglés | |

Selección de los artículos

Se encontraron 98 artículos de los cuales 11 fueron repetidos entre PUBMED y EMBASE. Los 87 artículos restantes fueron revisados de forma independiente por cada uno de los autores, se realizó una lectura del resumen y se escogieron artículos que correspondieran con estudios experimentales *in vivo* o *in vitro*, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Asimismo, se excluyeron publicaciones correspondientes a artículos teóricos. Se seleccionaron 31 artículos, los cuales fueron leídos en su totalidad para posteriormente ser filtrados por relevancia, finalmente se incluyeron 24 artículos en nuestra revisión de la literatura (Figura 1)

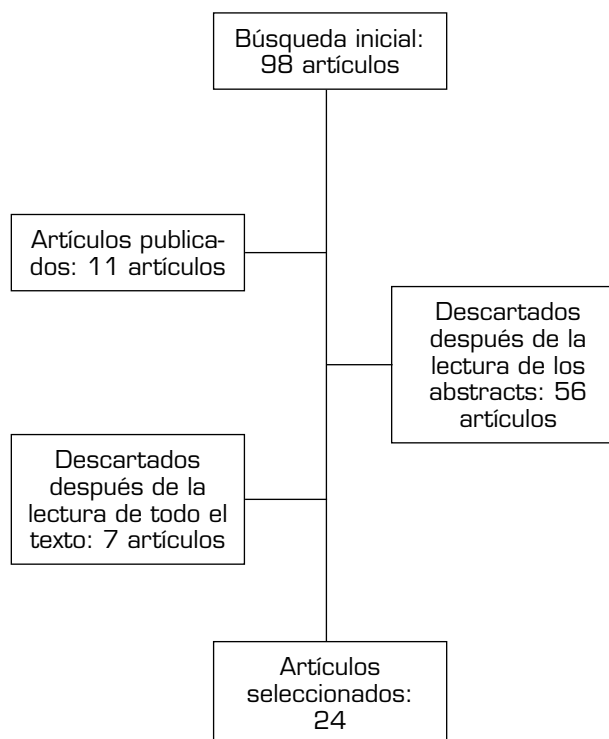


Fig. 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

RESULTADOS

Hallazgos en la literatura

De los resultados encontrados se identificaron siete grupos celulares utilizados para la producción de exosomas con indicación biológica en el manejo de la enfermedad discal degenerativa.

El primer grupo celular fue el plasma rico en plaquetas, del cual se encontraron dos estudios experimentales donde se probaron exosomas *in vivo* e *in vitro* de manera simultánea en modelos animales [9-11]. El segundo grupo fueron las células madre mesenquimales utilizadas en cuatro estudios experimentales, el primero, en el que se obtuvo una muestra de aspirado de médula ósea de cinco donantes para posteriormente aislar los exosomas, caracterizarlos y realizar el ensayo *in vitro* sobre un tejido de núcleo pulposo [12,13], así como dos ensayos

experimentales donde se tomaron muestras de ratones y conejos respectivamente para posteriormente llevar a cabo estudios *in vitro* [14,15]. Finalmente, se utilizaron marcadores de inmunohistoquímica, inhibidores de interferencia y señalizadores de RNA para estudiar las vías involucradas [16].

Las células del núcleo pulposo fueron estudiadas *in vitro* usando como modelo células de ratas [17] y en humanos [18]. Los condrocitos del platillo vertebral fueron estudiados *in vivo* e *in vitro* utilizando muestras tomadas de ratas, las cuales fueron sometidas a estrés oxidativo [19,20]. Las células madre mesenquimales derivadas de la placenta fueron estudiadas mediante ambos métodos usando células de humano como muestra [21], mientras que las células de la notocorda fueron estudiadas con muestras de cerdo [22], así como las células madre mesenquimales derivadas de los adipocitos [23] (Tabla II).

TABLA II
GRUPOS CELULARES USADOS EN LA PRODUCCIÓN DE EXOSOMAS PARA EL MANEJO DE LA DEGENERACIÓN DEL DISCO INTERVERTEBRAL

| <i>Tipo celular</i> | <i>Mecanismo de acción</i> | <i>Referencias</i> |
|---|---|--------------------|
| Plasma rico en plaquetas | Inactivación de la pirólisis, la apoptosis y la inflamación mediante la liberación del exosoma miR-141-3p activando la vía Keap1-Nrf2. Adicionalmente promueven la degradación autofágica del inflammasoma NLRP3 | 9, 10 |
| Células madre mesenquimales | Inactivación de la piroptosis y la apoptosis celular en el núcleo pulposo mediada por el inflammasoma NLRP-3 a través de la vía AKT/ERK, así como la inactivación del TNF alfa regulando la vía PI3K/Akt/PTEN | 12, 13, 14, 15, 16 |
| Células del núcleo pulposo | Promueven la diferenciación de las células madre hacia células de núcleo pulposo aumentando la formación de matriz extracelular y llevando a diferenciación condrogénica. Actúan sobre las vías Notch1 y PI3K/Akt & Wnt3a/ β catenina | 17, 18 |
| Condrocitos del platillo vertebral | Disminuyen la apoptosis de las células del núcleo pulposo gracias a la activación de las vías PI3K y AKT, así como vías de autofagia. Otras de las vías que podría estar involucrada es la miR-31-5p/ATF6/ER la cual inhibe el estrés oxidativo | 19, 20 |
| Células madre mesenquimales derivadas de la placenta | Aumenta la proliferación y la migración celular, así como la síntesis de matriz extracelular mediante aumento de la actividad en la vía ZNF 121. Inhiben la actividad de miR-4450 disminuyendo inflamación y apoptosis | 21 |
| Células de la notocorda | Inhiben la angiogénesis mediante la liberación de miR-140-5p el cual causa una regulación a la baja de la vía Wnt/ β catenina | 22 |
| Células madre mesenquimales derivadas de los adipocitos | Inactivación de la piroptosis celular mediada por el inflammasoma NLRP-3, así como aumento de la producción de membrana extracelular mediante la vía MMP | 23 |

Todos los estudios analizados detallaron exhaustivamente la viabilidad biológica de cómo la utilización de estos compuestos podría influir en la modificación del curso natural de la degeneración discal. Sin embargo, dado que se trata de investigaciones experimentales realizadas *in vivo* o *in vitro*, se debe considerar la limitación inherente de que el comportamiento de estos elementos podría variar en comparación con los ensayos clínicos realizados en seres humanos.

Por tanto, es prematuro afirmar su aplicabilidad en la práctica médica. No obstante, estos hallazgos señalan una perspectiva novedosa que merece ser explorada en futuros estudios.

DISCUSIÓN

Patogénesis de la degeneración del disco intervertebral

El dolor de espalda es una de las patologías que comprometen de manera global los sistemas de salud y la sociedad. Desde inicios de la historia de la humanidad se ha buscado su tratamiento eficaz. Los griegos fueron los primeros en acuñar el término ciática, aunque desconocían su relación específica con la columna y las raíces nerviosas. Lo confundían con dolor renales, perineales, genitales, gota, entre otros. Esos primeros tratamientos griegos incluyeron mezclas de mejorana, hoja de romero, vino y aceite de oliva, mezclado con cera y almacenado en recipientes que se enterraban varias semanas para luego ser usados como emplastos. Este tratamiento fue propuesto y ampliamente usado por Octavia, hermana de Augusto y primera esposa de Marco Antonio. Durante muchos años la ciática fue conocida como la enfermedad de Cotugno por ser el primer libro dedicado a esta patología, publicado en 1764 por Domenico Cotugno. Fue solo hasta 1929 cuando Dandy estableció la relación patológica entre el cartilago y el nervio como causa del dolor. En ese momento para Dandy ese cartilago era anormal y lo denominó encondroma. Fue posteriormente Mixer y Barr quienes revisaron las patologías de esos encondromas y vieron cómo se trataba de cartilago normal desgastado y herniado. El primer paciente tratado con cirugía se realizó en el Massachusetts General Hospital en 1933. Desde ese momento han sido muchos los esfuerzos y muchas las tendencias para controlar y curar el dolor lumbar, la enfermedad degenerativa del disco intervertebral y de la columna vertebral. Sin embargo, a pesar de múltiples avances terapéuticos los tratamientos son no curativos. No pueden curar porque van orientados a corregir el daño producido por el envejecimiento y no a prevenir ese envejecimiento. Hoy en día se sabe que dicho proceso de desgaste inicia en edades tempranas y se convierte en una cascada imparable de alteraciones. Inicialmente en el disco intervertebral y posteriormente en toda la columna, repercutiendo, por análisis biomecánicos, hasta en la posición y en la pérdida de la mirada vertical. Las líneas de investigación que buscan determinar el origen de ese proceso de envejecimiento han estado orientadas hacia el disco intervertebral, al núcleo pulposo, los proteoglicanos y el colágeno. Sin embargo, ha tomado una mayor relevancia en los últimos años la matriz extracelular, la cual con sus redes de colágeno tipo I y II

proporcionan una importante resistencia a la tracción. Esta matriz extracelular depende de manera directa del equilibrio anabolismo/catabolismo que se sucede dentro del disco y depende directamente de las células notocordales y condrocitos del núcleo pulposo que son las que van a producir los elementos de la matriz. Esas células madre pluripotenciales del núcleo pulposo son blanco directo de análisis para evaluar la posibilidad de frenar el proceso de envejecimiento de la columna [24-27].

En los últimos años se ha demostrado la estrecha relación entre la degeneración del disco intervertebral con un microambiente inflamatorio. Este microambiente se asocia a múltiples condiciones paralelas como envejecimiento, estrés, hipoxia o privación de nutrientes. La suma de estos factores lleva a activación de macrófagos M1 que penetran al núcleo pulposo, estas células liberan compuestos inflamatorios como el TNF- α y la IL-1 β , los cuales actúan como agentes quimiotácticos sobre otros macrófagos M1, perpetuando el daño sobre las células madre del núcleo pulposo causando degeneración de la matriz extracelular e impidiendo la regeneración y reparación, con posterior afectación de la arquitectura del disco [2,4,9,10].

A nivel intracelular, los radicales libres de oxígeno juegan un papel importante en la historia natural de la degeneración del disco intervertebral, ya que estos median la activación del inflammasoma NLRP3 el cual media la liberación de IL-1 β [2, 9-11] (Figura 2). A causa de esto, ocurren cambios de los tipos celulares, la densidad celular, así como apoptosis de múltiples células y cambios fenotípicos, llevando a disminución en las células madre del núcleo pulposo y un aumento de contenido fibroso [5].

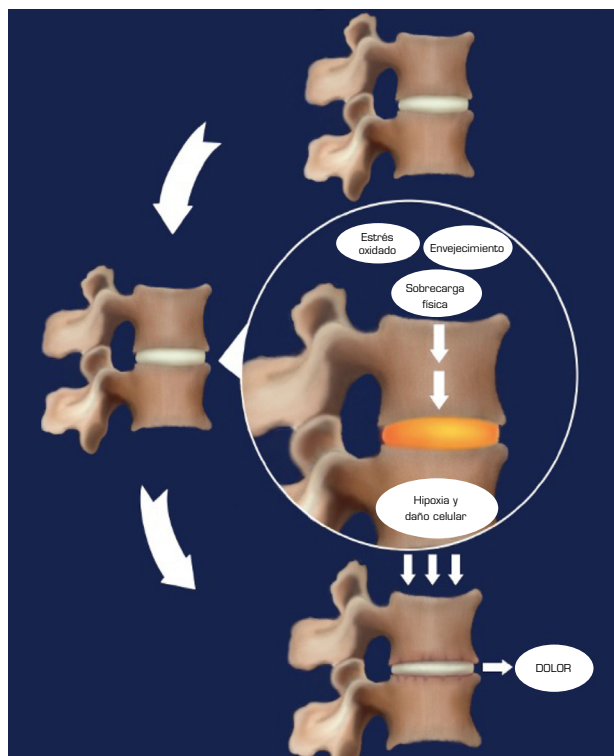


Fig. 2. Fisiopatología de la enfermedad discal degenerativa.

Mecanismos fisiopatológicos de los distintos grupos celulares

En la presente revisión se describen múltiples ensayos clínicos, los cuales se encuentran en fases de investigación *in vivo* o *in vitro*, donde se prueban exosomas derivados de distintos grupos celulares utilizados para el manejo de la enfermedad discal degenerativa.

Las células madre mesenquimales y las células derivadas de los adipocitos actúa inhibiendo la inflamación intracelular disminuyendo la actividad del inflammasoma NLRP3 gracias a la presencia de AKT en los exosomas los cuales median la vía ERK (2,6,13-15,23). Adicionalmente, los exosomas derivados de las células madre mesenquimales inactivan la producción de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF alfa) liberando PI3K e induciendo cambios en la señalización intracelular.

Otro grupo celular utilizado fue condrocitos del plátano vertebral, cuyos exosomas liberan miR-31-5p. Este se une al receptor ATF6 en el retículo endoplasmático rugoso, llevando a disminución del estrés oxidativo (20). Las células de la notocorda demostraron tener efectos anti-angiogénicos, disminuyendo así las altas concentraciones de oxígeno, causando menor estrés oxidativo y predominio de proteoglicanos sobre el colágeno (22).

La siguiente tabla evidencia las diferentes cascadas de señalización asociadas a células correspondientes, así como los estudios experimentales donde se pusieron a prueba los distintos métodos (Tabla II).

A pesar de la utilidad biológica demostrada en los estudios experimentales, solo se ha realizado un ensayo experimental llevado a cabo en la India, en donde 22 pacientes con dolor lumbar discogénico fueron sometidos a una única inyección intradiscal de plasma rico en plaquetas en uno o múltiples niveles, los resultados preliminares en los seis primeros meses de seguimiento fueron alentadores (26). A pesar de que este artículo no habla específicamente de los exosomas, se evidencia cómo el uso de este compuesto podría tener resultados prometedores. Sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados para comprobar la efectividad real.

CONCLUSIONES

Las nuevas estrategias terapéuticas basadas en exosomas o en células madre enfocadas en el tratamiento del dolor lumbar asociado a enfermedad discal degenerativa han demostrado tener una alta respuesta biológica en los estudios experimentales, mediante las vías de inflamación y estrés oxidativo que llevan a la pérdida celular y al posterior deterioro de la matriz extracelular. Los resultados son francamente prometedores, sin embargo, existe la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados controlados evaluando los distintos tipos de terapias y comparándolos con placebo para evaluar más a fondo la eficiencia de estos tratamientos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015;49:1. DOI: 10.1590/S0034-8910.2015049005874.
2. Krut Z, Pelled G, Gazit D, Gazit Z. Stem Cells and Exosomes: New Therapies for Intervertebral Disc Degeneration. *Cells*. 2021;10(9):2241. DOI: 10.3390/cells10092241.
3. Newell N, Little JP, Christou A, Adams MA, Adam CJ, Masouros SD. Biomechanics of the human intervertebral disc: A review of testing techniques and results. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2017;69:420-434. DOI: 10.1016/j.jmbm.2017.01.037.
4. He R, Wang Z, Cui M, Liu S, Wu W, Chen M, et al. HIF1A Alleviates compression-induced apoptosis of nucleus pulposus derived stem cells via upregulating autophagy. *Autophagy*. 2021;17(11):3338-60. DOI: 10.1080/15548627.2021.1872227.
5. Li C, Bai Q, Lai Y, Tian J, Li J, Sun X, et al. Advances and Prospects in Biomaterials for Intervertebral Disk Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:766087. DOI: 10.3389/fbioe.2021.766087.
6. Wang C, Guo S, Gu Q, Wang X, Long L, Xiao C, et al. Exosomes: A promising therapeutic strategy for intervertebral disc degeneration. *Exp Gerontol*. 2022;163:111806. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111806.
7. Luo L, Jian X, Sun H, Qin J, Wang Y, Zhang J, et al. Cartilage endplate stem cells inhibit intervertebral disc degeneration by releasing exosomes to nucleus pulposus cells to activate Akt/autophagy. *Stem Cells*. 2021;39(4):467-81. DOI: 10.1002/stem.3322.
8. Maravillas-Montero JL, Martínez-Cortés I. Los exosomas de las células presentadoras de antígeno y su papel en la regulación de las respuestas inmunológicas. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(4):463-76. DOI: 10.29262/ram.v64i4.285.
9. Xu J, Xie G, Yang W, Wang W, Zuo Z, Wang W. Platelet-rich plasma attenuates intervertebral disc degeneration via delivering miR-141-3p-containing exosomes. *Cell Cycle*. 2021;20(15):1487-99. DOI: 10.1080/15384101.2021.1949839.
10. Qian J, Wang X, Su G, Shu X, Huang Z, Jiang H, et al. Platelet-rich plasma-derived exosomes attenuate intervertebral disc degeneration by promoting NLRP3 autophagic degradation in macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2022;110:108962. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108962.
11. Guerrero J, Häckel S, Croft AS, Hoppe S, Albers CE, Gantenbein B. The nucleus pulposus microenvironment in the intervertebral disc: the fountain of youth? *Eur Cell Mater*. 2021;41:707-38.
12. Zhou X, Shen N, Tao Y, Wang J, Xia K, Ying L, et al. Nucleus pulposus cell-derived efficient microcarrier for intervertebral disc tissue engineering. *Biofabrication*. 2023;15(2). DOI: 10.1088/1758-5090/acb572.
13. Cheng X, Zhang G, Zhang L, Hu Y, Zhang K, Sun X, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):261-76. DOI: 10.1111/jcmm.13316.

14. Zhang J, Zhang J, Zhang Y, Liu W, Ni W, Huang X, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration through inhibiting pyroptosis. *J Cell Mol Med.* 2020;24(20):11742-54. DOI: 10.1111/jcmm.15784.
15. Xia C, Zeng Z, Fang B, Tao M, Gu C, Zheng L, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration via anti-oxidant and anti-inflammatory effects. *Free Radic Biol Med.* 2019;143:1-15. DOI: 10.1016/j.free-radbiomed.2019.07.026.
16. Liao Z, Luo R, Li G, Song Y, Zhan S, Zhao K, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells modulate endoplasmic reticulum stress to protect against nucleus pulposus cell death and ameliorate intervertebral disc degeneration in vivo. *Theranostics.* 2019;9(14):4084-100. DOI: 10.7150/thno.33638.
17. Lan WR, Pan S, Li HY, Sun C, Chang X, Lu K, et al. Inhibition of the Notch1 Pathway Promotes the Effects of Nucleus Pulposus Cell-Derived Exosomes on the Differentiation of Mesenchymal Stem Cells into Nucleus Pulposus-Like Cells in Rats. *Stem Cells Int.* 2019;2019:8404168. DOI: 10.1155/2019/8404168. DOI: 10.1155/2019/8404168.
18. Hingert D, Ekström K, Aldridge J, Crescitelli R, Brisby H. Extracellular vesicles from human mesenchymal stem cells expedite chondrogenesis in 3D human degenerative disc cell cultures. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):323. DOI: 10.1186/s13287-020-01832-2.
19. Luo L, Jian X, Sun H, Qin J, Wang Y, Zhang J, et al. Cartilage endplate stem cells inhibit intervertebral disc degeneration by releasing exosomes to nucleus pulposus cells to activate Akt/autophagy. *Stem Cells.* 2021;39(4):467-81. DOI: 10.1002/stem.3322.
20. Xie L, Chen Z, Liu M, Huang W, Zou F, Ma X, et al. MSC-Derived Exosomes Protect Vertebral Endplate Chondrocytes against Apoptosis and Calcification via the miR-31-5p/ATF6 Axis. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020;22:601-14. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.09.026.
21. Yuan Q, Wang X, Liu L, Cai Y, Zhao X, Ma H, et al. Exosomes Derived from Human Placental Mesenchymal Stromal Cells Carrying AntagomiR-4450 Alleviate Intervertebral Disc Degeneration Through Upregulation of ZNF121. *Stem Cells Dev.* 2020;29(16):1038-58. DOI: 10.1089/scd.2020.0083.
22. Sun Z, Liu B, Liu ZH, Song W, Wang D, Chen BY, et al. Notochordal-Cell-Derived Exosomes Induced by Compressive Load Inhibit Angiogenesis via the miR-140-5p/Wnt/ β -Catenin Axis. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020;22:1092-106. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.10.021.
23. Xing H, Zhang Z, Mao Q, Wang C, Zhou Y, Zhou X, et al. Injectable exosome-functionalized extracellular matrix hydrogel for metabolism balance and pyroptosis regulation in intervertebral disc degeneration. *J Nanobiotechnology.* 2021;19(1):264. DOI: 10.1186/s12951-021-00991-5.
24. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(3):242-8. DOI: 10.1016/j.joca.2020.01.002.
25. Lee YC, Zotti MG, Osti OL. Operative Management of Lumbar Degenerative Disc Disease. *Asian Spine J.* 2016;10(4):801-19. DOI: 10.4184/asj.2016.10.4.801.
26. Levi D, Horn S, Tyszkowski S, Levin J, Hecht-Leavitt C, Walko E. Intradiscal Platelet-Rich Plasma Injection for Chronic Discogenic Low Back Pain: Preliminary Results from a Prospective Trial. *Pain Med.* 2016;17(6):1010-22.
27. Vergara-Lago M, Acevedo-Gonzalez J. Historia de la ciática y el manejo quirúrgico del disco intervertebral lumbar herniado. *Dolor.* 2008;3(4): 85-92.