

Oponentský posudek disertační práce k získání vědeckého titulu „PhD“.

**Autor:** MUDr. David Veigl

### **Periprotetická osteolýza**

Předložená disertační práce obsahuje 85 stran a 2 přílohy. V těchto přílohách jsou 2 publikované články *in extenso* ve *Physiological Research* a v *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca*.

Disertační práce obsahuje úvod do problematiky, který se skládá z vysvětlení mechanismu vzniku otěru v kloubních náhradách, popisu základních materiálů používaných pro artikulační povrchy, detailního rozboru polyetylenového otěru a jeho kvantifikace, vysvětlení biologické reakce na otěrový materiál, definice *effective joint space*, popisu děje periprotetické osteolýzy a teoretického vysvětlení mechanismu řízení remodelace kosti, včetně účasti systému RANK/RANK ligand/OPG. Následují kapitoly stanovující hypotézy a cíle práce, materiál a metodiku, výsledky a diskuzi.

V poměrně obsáhlém teoretickém úvodu autor vysvětluje současný stav problematiky uvolnění kloubních náhrad a soustřeďuje se na popis známých či předpokládaných důvodů periprotetické osteolýzy. Jako jeden z hlavních důvodů, nikoliv však jediný, zmiňuje především biologickou zánětlivou reakci na uvolnění otěrových částic do kloubního prostoru. Popis tohoto mechanismu je pak východiskem pro vlastní experimentální práci. V teoretické části dále autor probírá podrobně výhody a nevýhody jednotlivých materiálů používaných pro povrchy artikulujících komponent, vysvětluje rozdíly v možných důvodech otěru mezi kloubní náhradou kyčle a kolena, a věnuje se i charakteristice a kvantifikaci polyetylenového otěru. Popisuje aktivaci buněk imunitního systému, která vede k sekreci důležitých prozánětlivých cytokinů, vyúsťující do formace mnohojaderných buněk, ze kterých vznikají buňky odbourávající kost – osteoklasty. Dostí značnou část věnuje vysvětlení pojmu *effective joint space* a jeho roli při vzniku uvolnění endoprotézy. Diskutuje jednotlivé náhrady a jejich vliv na formaci *effective joint space* s příslušnými důsledky. Konečně se zabývá vysvětlením účasti rozpustných mediátorů a systému RANK/RANKL/OPG, které mají zásadní podíl na aktivaci osteoklastů a vedou k odbourání kosti.

V další kapitole se autor zabývá hypotézami a cíli své práce. Sumarizuje opět předpokládané mechanismy vzniku periprotetické osteolýzy – tedy biologickou reakci na otěrové částice, účast indukovaných rozpustných mediátorů na kostní resorpci, tvorbu kloubní tekutiny a její účast na zvýšeném nitrokloubním tlaku a konečně zvýšenou remodelaci kosti tlakem nestabilní endoprotézy. Z toho vychází cíl práce – identifikovat možnou korelaci mezi klinickým rozsahem osteolytických změn, typem zjištěných otěrových částic a expresí RANKL v otěrovém granulomu. Základní hypotézou je předpokládaný zvýšený výskyt RANKL pozitivních buněk.

Celkem autor vyšetřil 59 pacientů, kteří podstoupili revizní operaci náhrady kyčelního kloubu pro uvolnění implantátu. Původní indikací pro náhrady byla většinou osteoartróza (n=51), méně revmatoidní artritida (n=8). Autor pozoroval určité časové rozdíly v době od

původní implantace k reimplantaci mezi cementovanými a necementovanými komponentami. Odebrané vzorky byly ihned mražené a zpracovány standardními imunohistochemickými metodikami za použití řady monoklonálních protilátek identifikujících jednak jednotlivé buňky a jednak přítomnost zkoumaných molekul.

Výsledky jsou prezentovány v tabulkách, obrázcích a volném textu. Autor nepozoroval rozdíly mezi tkáněmi získanými z oblasti uvolněné acetabulární nebo femorální komponenty. RANKL pozitivní buňky našel u 23 pacientů (z 59) a celkem ve 30 vzorcích ze 73 uvolněných komponent. Nejčastěji byly pozorovány RANKL+ buňky v souvislosti s uvolněnou jamkou Poldi (v 65% z těchto případů), následovaly cementovaná femorální komponenta CF30 (v 57%), cementovaná femorální komponenta Poldi (ve 45%) a jamka Walter (v 11%). U žádné ze 7 uvolněných necementovaných femorálních komponent typu Walter nebyly RANKL+ buňky nalezeny. RANKL pozitivní buňky byly nalezeny především u lakunárního typu osteolýzy v případě jak cementovaných tak necementovaných implantátů, a u větších defektů v případě cementovaných implantátů. Autor uzavírá, že nálezy ověřují hypotézu o přítomnosti otěrového materiálu a jím indukované exprese RANKL pozitivních buněk, korelující s výraznějšími projevy osteolýzy. Diskutuje dále možnosti, jak takovému procesu zabránit.

Ve své druhé práci autor uvádí pozorování otěru u 2 případů náhrad kolena zcela identické konstrukce, odlišujících se pouze materiálem použitým pro výrobu femorální komponenty, tj. slitiny CoCrMo nebo keramiky na bázi ZrO<sub>2</sub>. K revizi endoprotéz došlo po stejné době zhruba po 7 letech od primární implantace. Pomocí sofistikovaných fyzikálních metod zjistil morfologicky velmi podobné velikosti, objem a tvar otěrových částic v obou případech. Rovněž koncentrace částic byly téměř identické. Autor uzavírá práci konstatováním, že neexistuje jednoznačná výhoda keramických femorálních komponent z hlediska morfologie a ani objemu produkovaných otěrových částic in vivo.

### **Poznámky**

V práci jsou minimální překlepy. Popis k obr. 12 na str. 29 by asi neměl hovořit o možnosti vrůstání implantátu do kosti, spíše obráceně.

### **Otázky pro předkladatele disertační práce**

1. Pacienti s revmatoidní artritidou jsou zřejmě geneticky predisponováni reagovat imunitním systémem prozánětlivě, včetně větší schopnosti tvořit na př. TNF $\alpha$  nebo IL-17, tedy cytokiny které hrají důležitou roli v aktivaci osteoklastů. Odráží se tato skutečnost v častějším či snadnějším vzniku periprotetické osteolýzy u pacientů s RA ve srovnání s těmi, kteří jsou operováni pro nezáánětlivou diagnózu?
2. Může se periprotetická osteolýza zhojit konzervativně? Např. pokud je dlouhodobě omezen tlak na kloub a použity protizánětlivé léky, jako jsou anti-TNF nebo anti-RANKL monoklonální protilátka (denosumab).
3. Řada pacientů ve vyšším věku užívá bisfosfonáty, které kromě jiného vedou ke snížené aktivitě osteoklastů (ale i osteoblastů). Je něco známo o tom, jak je periprotetická osteolýza ovlivněna u těchto pacientů, kteří již užívají bisfosfonáty dlouhodobě před implantací?

**Závěr:** Předložená disertační práce se zabývá aktuálním tématem s výrazným dopadem na klinickou praxi. Ukazuje na významný podíl aktivace imunitního systému a jeho specifických součástí ošetrovými částicemi, což vyvolává příslušné důsledky ve smyslu uvolnění implantovaných komponent totálních endoprotéz. Disertační práce je pečlivě formálně zpracována. Její obsah prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

Praha 13. 3. 2011

Prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc  
Revmatologický ústav  
Na Slupi 4  
12850 Praha 2



13. 3. 2011