

Univerzita Karlova v Praze
1.lékařská fakulta
Děkanát
Oddělení vědy – pí. Kadlecová
Kateřinská 32
121 08 Praha 2

Věc: Oponentský posudek disertační práce MUDr. Davida Veigla, lékaře 1.Ortopedické kliniky 1.LF UK a FN v Praze.

Disertační práce je sepsána na 85 stránkách včetně seznamu literatury a souhrnu. Je doplněna dvěma původními pracemi, které jsou ve vztahu k disertaci, z nichž prvá s názvem Periprosthetic Osteolysis and its Association with RANKL Expression byla publikována v časopise s IF 1,430 *Physiol. Res.* 56: 455-462, 2007 a je psána v angličtině a druhá s názvem Srovnání otěrových charakteristik polyetylénu in vivo u náhrady kolena s kovovou a keramickou femorální komponentou byla publikována v prvním čísle časopisu *Acta Chir.orthop.et Traum.čech.* 78: 49-55, 2011 (IF 1,628).

Disertační práce je vhodně rozčleněna do dvou základních kapitol. V první teoretické části se autor zabývá mechanismem vzniku otěru v kloubních náhradách, základními typy materiálů používaných pro artikulační povrchy, polyethylenovým otěrem, biologickou reakcí na otěrový materiál, transportem otěrových částic v organismu, periprotetickou osteolýzou, mechanismy, které ovládají remodelaci kosti systémem receptorů RANK /RANKL/OPG, které hrají úlohu při reakci organismu na otěrové částice. Mám připomínku k obrázku č.13 na str. 31, kde není uvedeno o jakou zobrazovací metodu a vyšetřovací sekvenci se jedná. Transversální řez na MR v oblasti kyčelního kloubu, který je na obrázku popisuje rozsáhlou cystu iliopsoatu v souvislosti s náhradou kyčelního kloubu. Domnívám se, že se jedná o vyplněnou iliopektineální burzu, která komunikuje s kyčelním kloubem nikoliv o burzu iliopsoatu jak je uvedeno v textu na str.31, protože taková burza neexistuje. V druhé experimentální části autor staví hypotézu, že aktivace systému RANK/RANKL/OPG je považována za příčinu periprotetické osteolýzy. Na klinickém souboru nemocných s asepticky uvolněnými kloubními náhradami kyčelního kloubu byla zjišťována korelace mezi klinicky zjištěných rozsahem osteolytických změn, typem otěrových částic a expresí osteoklastického mediátoru RANKL v otěrovém granulomu. Byl předpokládán zvýšený výskyt RANK pozitivních buněk u rozsáhlých periprotetických osteolýz. Klinický materiál zahrnující 59 pacientů, průměrného věku 71 let, s uvolněním implantátu kyčelního kloubu provázeného periprotetickou osteolýzou představuje dostatečně početnou a hodnotitelnou skupinu. Do souboru nebyli zavzati pacienti s podezřením na kloubní infekci. Byly srovnány dva soubory, z nichž první obsahoval komponenty cementované (výrobce Poldi Beznoska) a druhý komponenty necementované (výrobce Walter). Vzorky tkáně byly odebírány z místa kostní destrukce, po odběru byly zmrazeny a zpracovány imunohistochemicky (protilátky proti RANKL, CD 3, CD 45, CD 68, CD 14). V odebraných vzorcích byly nalézány částky polyethylenu, kovu a kostního cementu. V souboru byla nalezena převaha přítomnosti RANKL pozitivních buněk v tkáních pacienta s uvolněnou cementovou endoprotézou. Byla prokázána také korelace mezi radiologickou osteolýzou a histologickým nálezem ve tkáni. Diskuze je přiměřeně rozsáhlá a autor uvádí řadu názorů na periprotetickou osteolýzu ve vztahu k systému RANKL/ OPG. Autor se zamýšlí nad eventuálním ovlivněním periprotetické osteolýzy farmakologicky např. antagonisty TNF, COX 2 inhibitory, blokátory osteoklastů např. denosumabem.

V závěru autor shrnuje poznatky o periprotetické osteolýze, zdůrazňuje význam systému RANKL/OPG v mikroprostoru kosti, kde je převaha osteoresorpce nad osteoprodukcí, což má za následek uvolnění implantátu. Podařila se prokázat hypotéza, že aktivace systému RANKL/RANK/OPG je vyvolána přítomností otěrového materiálu v granulomu, což se projevilo zvýšenou expresí RANKL pozitivních buněk v otěrovém granulomu u rozsáhlé periprotetické osteolýzy. Naopak nepřítomnost RANKL pozitivních buněk se vyskytla v případech minimální osteolýzy. Autor předpokládá, že znalost mechanismu periprotetické osteolýzy dává do budoucna předpoklad pro ovlivnění tohoto procesu ať již mechanickými nebo farmakologickými prostředky.

Literatura obsahuje převážně recentní práce, celkem je uvedeno 178 citací.

Velmi významným kladem práce je skutečnost, že dvě původní práce, které souvisí s disertací byly již publikovány v jednom zahraničním a jednom domácím významném časopise s impakt faktorem.

Autor je publikačně velmi čilý, celkem odpublikoval jednu práci bez vztahu k tématu disertace jako hlavní autor a šest prací jako spoluautor v impaktovaných časopisech a pět prací v domácích časopisech bez impakt faktoru.

Závěr:

Práce je zpracována velmi kvalitně včetně bohaté obrazové dokumentace, je psána dobrou češtinou. Zvolené téma je vysoce aktuální. Podrobné a systematické zpracování teoretické části svědčí o skvělé orientaci autora v uvedeném problematice. Rovněž experimentální část práce je zdařilá, materiál je dostatečný a metodika vhodně zvolena. Výsledky práce a závěry jsou jasné, srozumitelné a akceptabilní. Práce splnila vytýčený cíl a potvrdila pracovní hypotézu. Předložená disertace má význam pro obor ortopedie, konkrétně pro endoprotetiku kyčelního kloubu. Autor naznačil možná řešení léčby periprotetické osteolýzy v budoucnosti.

Disertační práce splňuje podmínky dle § 47 Zákona o vysokých školách č.111/98 Sb., neboť student prokázal způsobilost k samostatné vědecké práci. Na základě výše uvedených skutečností doporučuji vážené vědecké radě předložit práci k obhajobě. V případě úspěšné obhajoby doporučuji, aby disertantovi této práce byl udělen akademický titul Ph.D.

Otázky pro disertanta:

1. Jaké konkrétní mechanické faktory by v budoucnu mohly minimalizovat periprotetickou osteolýzu u endoprotézy kyčelního kloubu?
2. Existují nějaké materiály, které by v budoucnu nahradily polyethylen?
3. Jak si vysvětluje větší výskyt granulomů v oblasti acetabulární komponenty ve srovnání s femorální komponentou (např. u cementované endoprotézy typ Poldi)?

V Plzni dne 22. 2. 2011

Prof. MUDr. Karel Koudela, CSc.
oponent disertační práce

LEKÁRSKÁ FAKULTA V PLZNI

Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí

Přednosta: Prof. MUDr. Karel Koudela, CSc.

Alejí Svobody 80, 304 60 Plzeň

Tel.: 377 103 942, fax: 377 103 955