

Podíl imunogenetických faktorů na vzniku a rozvoji periprotetické osteolýzy

Involvement of Immunogenetic Factors in the Development of Periprosthetic Osteolysis

J. GALLO¹, F. MRÁZEK², M. PETŘEK²

¹ Ortopedická klinika, LF UP a FN Olomouc

² Ústav imunologie, LF UP a FN Olomouc

SUMMARY

Aseptic loosening and osteolysis are the most frequent causes of total hip or total knee arthroplasty failure. Osteolysis is induced predominantly by polyethylene particles that are produced by adhesive wear of the prosthesis. The particles trigger a complex host's reaction varying in intensity even in response to the same number of particles. These differences indicate that individual predisposition may have an important role in the pathogenesis of osteolysis. The major key mediators of wear-induced osteolysis include the cytokines RANKL, TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8. The inter-individual differences in the extent of bone destruction may therefore be related to variation in the amount and/or activity of these cytokines based on their gene polymorphism. Our pilot study suggests an association of some variants of the cytokine genes (e.g., IL1A-889) with a predisposition to development of severe osteolysis. If this assumption is confirmed by future investigations, this approach can facilitate the pre-operative identification of patients at risk of the development of severe periprosthetic osteolysis and premature failure of the implant.

Key words: osteolysis, total joint replacement, failure, polyethylene disease, cytokines, gene polymorphism, genetic risk.

ÚVOD

Nahrazení poškozeného kloubu jeho technickým analogem je dnes všeobecně přijímanou metodou, která zásadně zlepšila kvalitu života velkému počtu pacientů (6). Přestože totální endoprotézy kyčle a kolena patří mezi vůbec nejúčinnější léčebné postupy v medicíně, provázejí je také komplikace. Jedním z nejvýznamnějších problémů je aseptické uvolnění, které bývá sdruženo s periprotetickou osteolýzou (dále „PPOL“) – ta se navíc může vyskytovat i kolem stabilních implantátů (13). PPOL lze považovat za iatrogenně navozenou situaci, která mimo jiné zkracuje trvanlivost endoprotézy a ničí kostní lůžko hostitele (16). Selhání endoprotézy má také psychologické, sociální, ekonomické a léčebné souvislosti. Revizní operace je zatížena vyšší četností komplikací, vyšší mortalitou a morbiditou a je i finančně nákladnější.

PPOL definujeme jako vystupňovanou resorpci kosti související s působením značného množství velmi malých částic (0,1 až 10 μ m) uvolňovaných z povrchů kloubní náhrady (32). Tyto částice vznikají normálním „provozováním“ endoprotézy a jsou tedy neodstranitelnou součástí fungování této léčebné metody. Volbou vhodného materiálu můžeme počet částic

i jejich biologickou aktivitu významně měnit, nikoliv však zcela odstranit (5, 7). V tomto smyslu je každá endoprotéza „generátorem“ cizorodých částic. Naopak implantát jako celek až na výjimky nevyvolává v organismu hostitele větší odezvu.

Zmiňované částice spouští celou kaskádu reakcí, na jejichž konci jsou především zralé osteoklasty a metalloproteinázy, které realizují kostní resorpci (12). Proto se celý proces označuje jako „částicová nemoc“ (17). Teorie částicové nemoci však nedokáže vysvětlit značné individuální rozdíly ve velikosti PPOL pozorované v praxi; do tohoto konceptu zjevně nezapadají případy se stejnou endoprotézou, podobnou expozicí polyetylenovým (dále „PE“) částicím ale výrazně odlišným osudem. Aby byla teorie uvolnění a PPOL v souladu s klinickými zkušenostmi, bude nutné do ní začlenit také faktor individuální predispozice k této komplikaci. Na základě analogie s jinými chorobami se zánětlivou složkou lze předpokládat, že se na predispozici jedince k PPOL a aseptickému uvolnění mohou podílet také genetické faktory. Odhalení těchto faktorů (predisponujících či rizikových genových variant) by v budoucnu mohlo přispět ke snížení celkového počtu revizních operací s výrazným benefitem nejen pro pacienty, ale i nemocnice (snížení nákladů), potažmo celou společnost.

Na národním kongresu ČSOT v roce 2006 jsme prezentovali výsledky pilotní studie souvislosti některých genových polymorfismů (konkrétně cytokinových genů) s vnímavostí k PPOL, které naznačily určitý potenciál tohoto přístupu (14). V následné diskusi se objevila řada názorů, z nichž některé nás přivedly k myšlence nabídnout širší odborné veřejnosti podrobnější informace.

TEORIE VZNIKU PPOL

K PPOL dochází v důsledku souhry mechanických a biologických faktorů, z nichž je značná část vyvolána a udržována částicemi, které se uvolňují z permanentně se pohybujícího kloubu (12). V patogenezi PPOL sehrávají nejvýznamnější roli částice PE, které mají zjevně největší potenciál způsobovat PPOL, na rozdíl třeba od keramických částic (4), proto někteří autoři preferují raději termín „polyetylenová“ nežli částicová nemoc (33). Při každém kroku se může odlučovat z primárního artikulárního povrchu mikroadheze či mikroadhezí až několik set tisíc PE částic o velikosti 0,1 a 1 μm (28). Ročně přitom ujdeme průměrně několik milionů kroků (31) a k opotřebení kloubních povrchů samozřejmě přispívají i další aktivity (včetně jízdy na kole či rotopedu). Tímto způsobem se po určité době nahromadí v okolí kloubu miliardy částic (30), přičemž jde o prostou funkci času, resp. rychlosti otěru. Nahromaděné částice ovlivňují komplexně periprotetické prostředí, což může vyústit až k uvolnění implantátu a PPOL.

Předpokládá se, že k nastartování kaskády komplexní odpovědi je nutná fagocytóza PE částic makrofágy, která následně spouští expresi mnoha genů kódujících syntézu cytokinů, chemokinů, prostaglandinu E_2 a dalších biologicky aktivních substancí. Podle některých autorů postačuje k indukci odpovědi i povrchový kontakt cílových buněk s částicemi PE či jiného materiálu (29), které však musí být obaleny proteiny hostitele. Kromě makrofágů reagují s částicemi i další buňky, jako jsou například fibroblasty, osteoblasty či lymfocyty (20). Mezi klíčové charakteristiky částic schopných indukci popsanou odpověď patří jejich velikost (0,1 až 10 μm), tvar, původ (PE versus keramika) a především počet (38) – předpokládáme závislost PPOL na „dávce“ částic. Důsledkem řady výše popsaných interakcí je urychlené vyžrávání osteoklastů a prodloužení doby jejich funkční aktivity při současném utlumení činnosti osteoblastů (3). Osteoklasty vznikají pod vlivem lokální převahy RANKL (liganda pro receptor RANK, dříve diferenciací faktor osteoklastů) a TNF α signalizace (18). Přirozeným inhibitozem receptoru RANK pro RANKL je osteoprotegerin (OPG), který blokuje osteoklastogenezi. Významnou roli v patogenezi osteolýzy sehrávají také metaloproteinázy a lyzozomální enzymy (23). Kolem endoprotézy se postupně vytváří chronické prozánětlivé prostředí, jehož součástí jsou efektorové buňky, cytokiny, enzymy, kyslíkové radikály, nitrokloubní kapalina a podobně (12). Současný vliv řady „proosteolytických“

mechanismů pak vede k různě závažnému poškození kostního lůžka, jestliže k němu mají přístup.

CO NEDOKÁŽE STÁVAJÍCÍ TEORIE POLYETYLENOVÉ NEMOCI VYSVĚTLIT

Je zřejmé, že popsanými mechanismy neumíme vysvětlit celou škálu klinických nálezů, kdy dochází k různě rozsáhlé PPOL u stejně nebo podobně exponovaných nositelů (ve smyslu „stejně velkého počtu“ částic PE na jeden kloub). Nenalézáme tedy přímou úměru mezi velikostí dávky (počtem PE částic) a výslednou reakcí (PPOL). Z toho je zřejmé, že odpověď na otěr (potažmo délka přežití implantátu) je individuální, a tedy podmíněná vlastnostmi hostitele (odlišnou vnímavostí). Když jsme studovali závislost mezi otěrem PE a stupněm PPOL u nositelů jednoho typu implantátu, abychom eliminovali vliv ostatních materiálových či designových vlastností, nepodařilo se nám prokázat významné rozdíly v rychlosti otěru ani mezi případy s krajními stupni PPOL acetabula (11). Podobné výsledky jsme získali také při analýze souvislosti velikosti otěru PE s délkou přežití implantátu. Zůstává tedy nevysvětleno, proč u všech pacientů s určitou rychlostí otěru, kterou bychom mohli označit jako „prahovou“, nenacházíme přibližně stejně rozsáhlou PPOL či četnost uvolnění. Jaké jsou tedy další faktory rozhodující o individuálním osudu endoprotézy?

Literatura k tomuto tématu je zatím poměrně sporná; důvodem jsou zejména metodologické obtíže spojené s vedením relevantních klinických studií. Ze všeho nejdříve byl zmíněn možný podíl imunopatologických mechanismů na vzniku aseptického selhání, např. jako reakce pozdní přecitlivělosti na složky endoprotézy (např. kov, cement), (10). Teorie patogeneze PPOL však předpokládá uplatnění celého spektra prozánětlivých a proosteolytických mediátorů (zejména cytokinů), jejichž aktivita nezávisí nutně na výše uvedeném „alergickém“ podkladu (22). Vezmeme-li navíc v úvahu četné studie prokazující genetickou složku řady imunopatologických (zánětlivých) onemocnění (34), nabízí se možnost uplatnění genetických faktorů také v patogenezi PPOL.

GENETICKY PODMÍNĚNÁ VNÍMAVOST KE VZNIKU PPOL – PODÍL IMUNOGENETICKÝCH FAKTORŮ

Na základě uvedených klinických zkušeností ve vztahu k teorii „částicové nemoci“ považujeme za plně opodstatněnou hypotézu o účasti genetické variability na individuální vnímavosti k rozvoji PPOL a aseptického uvolnění. Je-li tento koncept správný, můžeme PPOL považovat za komplexní „onemocnění“ s genetickou složkou (34). Lze proto předpokládat, že mezi pacienty existují jedinci „konstitutivně“ citlivější ke vzniku PPOL (schéma 1). Otázkou zůstává, jaké geny (genové varianty) se na vnímavosti k PPOL podílejí. Z pohledu genetiky by to mohly být všechny geny, jejichž produkty se účastní v patogenezi sledované cho-

roby či komplikace. Mezi takové „kandidátní“ geny v případě PPOL rozhodně patří geny pro cytokiny a jejich receptory, neboť tyto molekuly sehrávají klíčovou úlohu v rozvoji PPOL (27).

Cytokiny jsou malé proteiny zajišťující komunikaci mezi imunitními buňkami navzájem, resp. mezi imunitním aparátem a ostatními systémy těla. Působí přes specifické receptory a jsou klíčovými mediátory zánětu, ovlivňují mj. proliferaci, diferenciaci a migraci leukocytů. Mají extrémně krátký poločas rozpadu a řadu dalších vlastností, které je činí zajímavými z hlediska regulačních vztahů a PPOL. V kostní tkáni stimulují cytokiny dozrávání pre-osteoklastů v osteoklasty. Lokálně zvýšený počet zralých aktivních osteoklastů je vnímán, společně s proteinázami a kloubní kapalinou, jako jeden ze základních mechanismů vedoucích k vystupňované kostní resorpci (12). Produkce a také funkce cytokinů je ovlivňována variantami jejich genů, tj. genovým polymorfismem. Příkladem takového polymorfismu mohou být varianty promotoru genu pro cytokin TNF α : záměna jediného nukleotidu (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) v pozici -238, resp. -308 promotoru genu pro TNF α je sdružena se zvýšením transkripční aktivity, tedy i množství produkovaného TNF α (8).

DŮKAZY TÝKAJÍCÍ SE VÝZNAMU CYTOKINOVÉHO POLYMORFISMU U ENDOPROTÉZ

Z revmatologické i jiné literatury je známo, že existují „silní“ a „slabí“ producenti pro zánětlivých a pro-osteolytických cytokinů (2). Je proto jen otázkou času, kdy budou tyto vědomosti využity i v teorii vysvětlující selhávání endoprotéz či PPOL. Řada studií upozorňuje na vztah mezi zvýšenými hladinami některých cytokinů v séru či kloubním aspirátu a aseptickým uvolněním. Byly např. zjištěny vyšší hladiny cytokinů TNF α , IL-1, IL-6 a IL-8 (36). Potvrzením výše uvedených nálezů je i studie Waddelové a spol. (37), kteří po inkubaci periferních lymfocytů s PE částicemi naměřili u pacientů s PPOL 3krát až 4krát vyšší hladiny cytokinů (TNF α , IL-1, IL-6) než u kontrolní skupiny. Pro úplnost je třeba uvést i to, že jiní významné rozdíly v sérových hladinách nezjistili (9, 35).

Jeden z prvních pokusů o studium genového polymorfismu cytokinů byl realizován na univerzitě v Leedsu (www.yahoo.com: Biological Threshold in Reaction to UHMWPE Wear Debris). Výzkumníci nejprve v pokusech *in vitro* zjišťovali odezvu mononukleárních fagocytů získaných od dárců s implantovanou endoprotézou kyčelního kloubu na přítomnost relevantního množství PE částic. Sledovali také korelaci hladiny TNF α po indukci komerčně dostupnými PE částicemi s výskytem promotorové alely TNF-308*A u jednotlivých případů. Asociace uvedené varianty genu pro TNF α s produkcí tohoto cytokinu však nebyla zjištěna. Nevýhodou této studie je však malý počet pacientů se selhávající TEP kyčle (n=22), dalším omezením byla absence kontrolní skupiny.

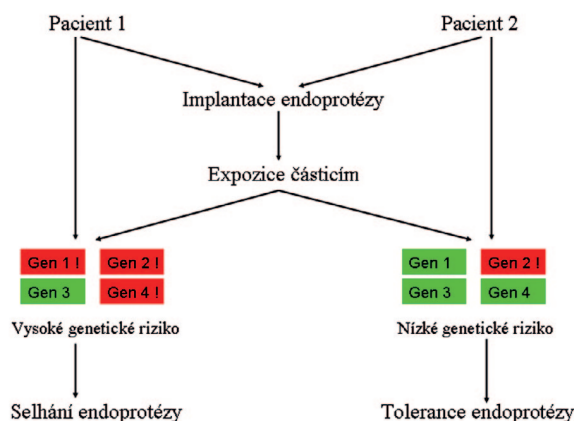


Schéma 1. Variabilita genetické vnímavosti k osteolýze (časnému selhání) po implantaci totální endoprotézy (TEP). Pacienti exponovaní téměř typu TEP za srovnatelných klinických podmínek vykazují odlišnou úroveň tolerance TEP v závislosti na genetické výbavě. Převaha „rizikových“ variant genů (pacient 1) vede k časnému selhání. „Rizikové“ varianty genů jsou znázorněny červeně, „neutrální“, příp. „ochranné“ varianty zeleně.

Přibližně ve stejné době realizoval tým z Manchesteru, resp. z Wiganu (UK), sérii studií na téma vlivu genových polymorfismů na aseptické a septické selhání TEP kyčelního kloubu (24). Podle jednoho z abstraktů autoři ve skupinách 44 případů s časným selháním a 85 případů s dlouhodobým přežitím náhrady kyčelního kloubu vyšetřili celkem 9 jednonukleotidových (SNP) polymorfismů genu pro TNF α . Nejsilnější asociace našli mezi alelami -238A ($p<0,05$) -863C ($p<0,05$) a časným aseptickým uvolněním TEP kyčle (26). Význam polymorfismu genu pro TNF α studovali také Wilkinson a spol. (39). V době organizované studie s rozsáhlým souborem (481 cementovaných kyčlí) zjistili, že nositelé alely -238A měli signifikantně vyšší pravděpodobnost PPOL (odds ratio 1,7); navíc šlo o faktor nezávislý na ostatních rizicích. Ko- nečně pak byla zcela nedávno publikována studie týkající se polymorfismu molekul signalizační dráhy RANKL/RANK/OPG (25). U případů s aseptickým selháním byla zjištěna častější alela A, resp. genotyp A/A na pozici 163 promotoru genu pro OPG. Podobně se u aseptických uvolnění častěji vyskytovala alela T genu kódujícího syntézu RANK receptoru (RANK+575).

Podle současných prací je zřejmé, že částice uvolněné z endoprotézy spouští najednou, resp. po sobě, expresi celé sestavy genů (15), nikoli pouze TNF α či RANKL/RANK dráhy. Lze tedy předpokládat, že okruh „kandidátních“ genových variant s možným uplatněním v patogenezi PPOL je podstatně širší než jsme výše naznačili.

CYTOKINOVÉ POLYMORFISMY A PPOL – VLASTNÍ PŘEDBĚŽNÉ VÝSLEDKY

V rámci přípravy výzkumného projektu, jehož cílem je hodnocení genetické vnímavosti k PPOL jsme provedli pilotní studii (14), do které bylo zařazeno 40 pacientů se závažnou PPOL, 20 pacientů se stejným typem endoprotézy, avšak bez závažné PPOL (I. kontrola) a 100 zdravých jedinců bez endoprotézy (II. kontrola). U všech jedinců bylo vyšetřeno 22 vybraných polymorfismů genů pro cytokiny a jejich receptory. Údaje o frekvencích vyšetřovaných polymorfismů v normální zdravé české populaci byly již publikovány (21). Mezi naše nejzajímavější výsledky patří zjištění vztahu mezi závažnou PPOL a jednou z variant genu pro IL-1 α (1). Konkrétně se u pacientů se závažnou PPOL vyskytovala častěji alela IL1A-889*T (47 %) ve srovnání s kontrolní skupinou I. (15 %, $p < 0,005$) i kontrolní skupinou II. (28 %, $p < 0,005$). Signifikantní rozdíly mezi pilotními soubory pacientů a kontrol jsme pozorovali i v případě distribuce dalších cytokinových polymorfismů. Uvedená data je však nezbytné ověřit na dostatečně rozsáhlých souborech, případně také v dalších studiích (populacích).

VYUŽITÍ POZNATKŮ O POLYMORFISMU CYTOKINOVÝCH GENŮ V PRAXI – PERSPEKTIVA

Klinické aplikace poznatků o genových polymorfismech ve vztahu ke komplexním chorobám nebo jejich komplikacím musí být založeny na závěrech získaných a prokázaných v dobře organizovaných studiích. Vzhledem k dosavadním zkušenostem z oblasti výzkumu asociací genetických faktorů s nemocemi je nezbytné nezávislé ověření (replikace) výsledků různými týmy, event. na různých populacích. Tyto principy jsou samozřejmě platné pro případné využití genetických testů v oblasti ortopedické endoprotetiky.

Určování profilu relevantních cytokinových (či jiných) genových polymorfismů u pacientů před implantací kloubní náhrady se v blízké budoucnosti může stát podkladem pro určení „indexu genetického rizika“ komplikace (např. uvolnění endoprotézy či PPOL; schéma 2). Tento index může být využíván k optimální volbě protézy (protéza „šitá na míru“), např. pacientům s vysokým genetickým rizikem by byla primárně implantována endoprotéza bez PE (19). Testuje se i farmakologická blokáda klíčových patofyziologických drah PE nemoci (např. inhibice prozánětlivého cytokinu TNF α), avšak její širší klinické využití nepřipadá prozatím v úvahu (22).

Léčebná opatření (zejména výběr protézy) na podkladě vyšetření „indexu genetického rizika“ PPOL by mohla být prospěšná pro nemocné tím, že omezí četnost selhávání endoprotéz a sníží možnost vzniku rozsáhlé PPOL. Postup určování rizikového indexu bude třeba aktualizovat podle nově získaných dat. Je také třeba publikovat výsledky studií, které nezjistily signifikantní asociace mezi cytokinovými polymorfismy a klinickými

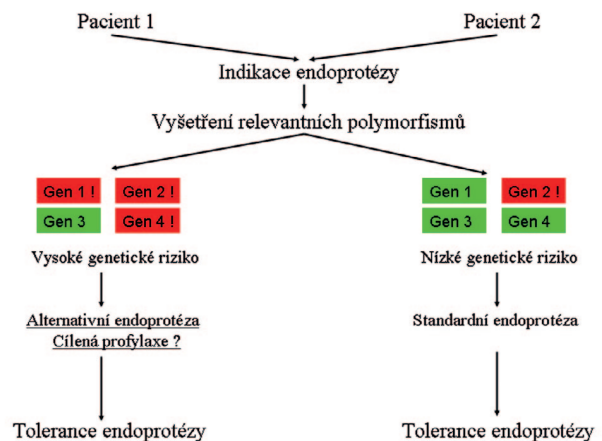


Schéma 2. Perspektivní využití vyšetření genových polymorfismů (např. cytokinů) pro předpověď rizika osteolýzy (časného selhání) po implantaci TEP. Prospektivní vyšetření významných genových polymorfismů může identifikovat pacienty se závažným rizikem osteolýzy a časného selhání TEP. U těchto pacientů lze v budoucnu zvolit alternativní TEP (např. keramika) a snad i cílenou medikamentózní profylaxi. Rizikové varianty genů jsou znázorněny červeně, „neutrální“ popř. ochranné varianty zeleně.

stavy („negativní“ výsledky) – jen tak bude možné komplexně zhodnotit skutečný význam těchto polymorfismů pro rozvoj PPOL a časného selhání endoprotéz.

ZÁVĚR

Na základě aktuálních literárních údajů a našich předběžných výsledků můžeme předpokládat, že existuje geneticky podmíněná vnímavost k předčasně a závažné PPOL po implantaci kloubní náhrady a že tato vnímavost („genetické riziko“) může být u konkrétního pacienta určena pomocí vyšetření relevantních genových polymorfismů. Mezi takové polymorfismy s velkou pravděpodobností patří genové varianty prozánětlivých („pro-osteolytických“), resp. protizánětlivých („pro-osteolytických“) cytokinů. Přitom je nutné studovat sérii cytokinových genů a jejich variabilitu hodnotit komplexně. Jsme přesvědčeni, že porozumění geneticky podmíněným odlišnostem vnímavosti k PPOL by mohlo otevřít cestu k daleko účinnějším formám prevence závažných komplikací kloubních náhrad. Předoperační identifikace „rizikových“ pacientů by mohla být indikací k implantaci endoprotéz s tvrdými kloubními povrchy (keramika, kov). V budoucnu se snad otevře také možnost cílené farmakologické profylaxe nebo terapie (např. antagonizací mediátorů patogenetických drah PPOL).

Slovníček pojmů

Genový polymorfismus (GP). Existence více než jedné alely (varianty) genu v populaci, jednotlivé alely se liší v sekvenci DNA. Polymorfismus „kódujících“ oblas-

tí genu (viz dále) může způsobit změnu ve struktuře proteinu, polymorfismus regulačních oblastí genu pak změny v množství produkovaného proteinu.

Jednonukleotidový polymorfismus (SNP, z angl. Single Nucleotide Polymorphism). Zdaleka nejčastější typ genového polymorfismu – spočívá v záměně (event. chybění či vřazení) jediného nukleotidu. Jednonukleotidové polymorfismy se označují názvem genu a pozicí záměny nukleotidu, např. označení „IL6-174*C“ znamená, že se u daného jedince vyskytuje v promotoru genu pro interleukin 6 v pozici 174 nukleotidů před začátkem prepisované sekvence cytosinový nukleotid (C).

Kódující oblast genu. Genová sekvence, která je překládána přes mezistupeň informační RNA (mRNA) do primární struktury proteinu.

Regulační oblasti genu (např. promotor). Sekvence významné pro regulaci exprese příslušného genu, slouží k vazbě transkripčních faktorů a iniciaci transkripce (přepisu) genu či ovlivňují „sestřih“ genového produktu.

Index genetického rizika nemoci (komplikace). Vyjádření pravděpodobnosti výskytu dané nemoci (komplikace) u konkrétního jedince na podkladě vyšetření relevantních genových polymorfismů (nezahrnuje vliv nedědičných – klinických faktorů).

Literatura

1. AMBRÚZOVÁ, Z., GALLO, J., MRÁZEK, F., KUBIŠTOVÁ, Z., ONDERKOVÁ, J., PETŘEK, M.: Association of cytokine gene polymorphisms with the expansive periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty. *Tissue Antigens*, 67:528, 2006.
2. BENNERMO, M., HELD, C., STEMME, S., ERICSSON, C.G., SILVEIRA, A., GREEN, F., TORNVALL, P.: Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? *Clin. Chem.*, 50:2136-2140, 2004.
3. BOYCE, B.F., SCHWARZ, E.M., XING, L.: Osteoclast precursors: cytokine-stimulated immunomodulators of inflammatory bone disease. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 18:427-432, 2006.
4. CAMPBELL, P., SHEN, F.W., McKELLOP, H.: Biologic and tribologic considerations of alternative bearing surfaces. *Clin. Orthop.*, 418:98-111, 2004.
5. CAPELLO, W.N., DiANTONIO, J.A., FEINBERG, J.R., MANLEY, M.T.: Alternative bearing surfaces: alumina ceramic bearings for total hip arthroplasty. *Instr. Course Lect. (AAOS)*, 54:171-176, 2005.
6. ČECH, O., DŽUPA, V.: The European school of total hip arthroplasty and 35 years of total hip arthroplasty in the Czech Republic. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 72:57-76, 2005.
7. DORR, L.D., LONG, W.T.: Metal-on-metal: articulations for the new millennium. *Instr. Course Lect. (AAOS)*, 54:177-182, 2005.
8. FARGION, S., VALENTI, L., DONGIOVANNI, P., FRACANZANI, A.L.: TNF alpha promoter polymorphisms. *Methods Mol. Med.*, 98:47-58, 2004.
9. FIORITO, S., MAGRINI, L., GOALARD, C.: Pro-inflammatory and anti-inflammatory circulating cytokines and periprosthetic osteolysis. *J. Bone Jt Surg.*, 85-B:1202-1206, 2003.
10. FITZGERALD, R.H., JR., KELLY, P.J.: Total joint arthroplasty. Biologic causes of failure. *Mayo Clin. Proc.*, 54:590-596, 1979.
11. GALLO, J., HAVRÁNEK, V., ČECHOVÁ, I., ZAPLETALOVÁ, J.: Influence of demographic, surgical and implant variables on wear rate and osteolysis in ABG I hip arthroplasty. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 150: 135-141, 2006.
12. GALLO, J., KAMÍNEK, P., TICHÁ, V., ŘIHAKOVÁ, P., DITMAR, R.: Particle disease. A comprehensive theory of periprosthetic osteolysis: a review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 146:21-28, 2002.
13. GALLO, J., KAMÍNEK, P., ZAPLETALOVÁ, J., ČECHOVÁ, I., ŠPIČKA, J., DITMAR, R.: Je osteolýza kolem stabilní TEP kyčelního kloubu asymptomatická? *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 71:20-25, 2004.
14. GALLO, J., MRÁZEK, F., AMBRÚZOVÁ, Z., PETŘEK, M.: Individuální dispozice k selhání endoprotézy. X. národní kongres ČSOT, Praha, 17.-20.5. 2006; *Kniha abstrakt*, s. 42.
15. GARRIGUES, G.E., CHO, D.R., RUBASH, H.E., GOLDRING, S.R., HERNDON, J.H., SHANBHAG, A.S.: Gene expression clustering using self-organizing maps: analysis of the macrophage response to particulate biomaterials. *Biomaterials*, 26: 2933-2945, 2005.
16. HARRIS, W.H.: Conquest of a worldwide human disease: particle-induced periprosthetic osteolysis. *Clin. Orthop.*, 429:39-42, 2004.
17. HARRIS, W.H.: Osteolysis and particle disease in hip replacement. A review. *Acta orthop. scand.*, 65:113-123, 1994.
18. INGHAM, E., FISHER, J.: The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials*, 26:1271-1286, 2005.
19. JANÍČEK, P., JANÍČEK, P., FUIS, V., PINK, T.: Necementovaná totální endoprotéza kyčelního kloubu, keramika-keramika. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 73:283-286, 2006.
20. KORENY, T., TUNYOGI-CSAPO, M., GAL, I., VERMES, C., JACOBS, J.J., GLANT, T. T.: The role of fibroblasts and fibroblast-derived factors in periprosthetic osteolysis. *Arthritis Rheum.*, 54:3221-3232, 2006.
21. KUBIŠTOVÁ, Z., MRÁZEK, F., TÜDÖS, Z., KRIEGOVÁ, E., AMBRÚZOVÁ, Z., MYTILINEOS, J., PETŘEK, M.: Distribution of 22 cytokine gene polymorphisms in the healthy Czech population. *Int. J. Immunogenet.*, 33:261-267, 2006.
22. LOONEY, R.J., SCHWARZ, E.M., BOYD, A., O'KEEFE, R.J.: Periprosthetic osteolysis: an immunologist's update. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 18:80-87, 2006.
23. MA, G., AINOLA, M., LILJESTROM, M., SANTAVIRTA, S., PODUVAL, P., ZHAO, D., CHEN, T., KONTTINEN, Y.T.: Increased expression and processing of ADAM 12 (meltrin-alpha) in osteolysis associated with aseptic loosening of total hip replacement implants. *J. Rheumatol.*, 32:1943-1950, 2005.
24. MALIK, M.H., JURY, F., ZEGGINI, E., BAYAT, A., OLLIER, W.E., KAY, P.R.: Failed total hip replacement candidate gene analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 43 (Suppl.2): p.32, 2004.
25. MALIK, M.H., BAYAT, A., JURY, F., OLLIER, W.E., KAY, P.R.: Genetic susceptibility to hip arthroplasty failure-association with the RANK/OPG pathway. *Int. Orthop.*, 30:177-181, 2006.
26. MALIK, M.H., JURY, F., SALWAY, F., PLATT, H., ZEGGINI, E., OLLIER, W.E., KAY, P.R.: Genetic susceptibility to deep infection and aseptic loosening of cemented total hip replacement. The role of the THF-alpha gene. 30th European Symposium on Calcified Tissues. Rome, Italy, May 8-12, 2003. Abstract book: p. 436.
27. MANDELIN, J., LI, T.F., HUKKANEN, M., LILJESTROM, M., SALO, J., SANTAVIRTA, S., KONTTINEN, Y.T.: Interface tissue fibroblasts from loose total hip replacement prosthesis produce receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and cathepsin K. *J. Rheumatol.*, 32:713-720, 2005.
28. McKELLOP, H.A., CAMPBELL, P., PARK, S.H., SCHMALZRIED, T.P., GRIGORIS, P., AMSTUTZ, H.C., SARMIENTO, A.: The origin of submicron polyethylene wear debris in total hip arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 311:3-20, 1995.
29. NAKASHIMA, Y., SUN, D.H., TRINDADE, M.C., CHUN, L.E., SONG, Y., GOODMAN, S.B., SCHURMAN, D.J., MALONEY, W.J., SMITH, R.L.: Induction of macrophage C-C chemokine expression by titanium alloy and bone cement particles. *J. Bone Jt Surg.*, 81-B:155-162, 1999.

30. POKORNÝ, D., ŠLOUF, M., HORÁK, Z., JAHODA, D., ENTLICHER, G., EKLOVÁ, S., SOSNA, A.: Metodika sledování distribuce ořezových částic UHMWPE v okolních tkáních u TEP kyčelního kloubu. Acta Chir. orthop. Traum. čech., 73:243-250, 2006.
31. SCHMALZRIED, T.P., SHEPHERD, E.F., DOREY, F.J., JACKSON, W.O., DELA ROSA, M., FA'VAE, F., McKELLOP, H.A., McCLUNG, C.D., MARTELL, J., MORELAND, J.R., AMSTUTZ, H.C.: The John Charnley Award. Wear is a function of use, not time. Clin. Orthop., 381:36-46, 2000.
32. ŠLOUF, M., ŠLOUFOVÁ, I., HORÁK, Z., ŠTĚPÁNEK, P., ENTLICHER, G., KREJČÍK, M., RADONSKÝ, T., POKORNÝ, D., SOSNA, A.: New fast method for determination of number of UHMWPE wear particles. J. Mater. Sci. Mater. Med., 15: 1267-1278, 2004.
33. SOSNA, A., RADONSKÝ, T., POKORNÝ, D., VEIGL, D., HORÁK, Z., JAHODA, D.: Polyetylenová nemoc. Acta Chir. orthop. Traum. čech., 70: 6-16, 2003.
34. STEINSSON, K., ALARCON-RIQUELME, M.E.: Genetic aspects of rheumatic diseases. Scand. J. Rheumatol., 34:167-177, 2005.
35. STREICH, N.A., BREUSCH, S.J., SCHNEIDER, U.: Serum levels of interleukin 6 (IL-6), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and elastase in aseptic prosthetic loosening. Int. Orthop., 27:267-271, 2003.
36. TANAKA, R., YASUNAGA, Y., HISATOME, T., YAMASAKI, T., IWAMORI, H., OCHI, M.: Serum interleukin 8 levels correlate with synovial fluid levels in patients with aseptic loosening of hip prosthesis. J. Arthroplasty, 20:1049-1054, 2005.
37. WADDELL, J., PRITZKER, K.P., BOYNTON, E.L.: Increased cytokine secretion in patients with failed implants compared with patients with primary implants. Clin. Orthop., 434:170-176, 2005.
38. WILKINSON, J.M., HAMER, A.J., STOCKLEY, I., EASTELL, R.: Polyethylene wear rate and osteolysis: critical threshold versus continuous dose-response relationship. J. Orthop. Res., 23:520-525, 2005.
39. WILKINSON, J.M., WILSON, A.G., STOCKLEY, I., SCOTT, I.R., MACDONALD, D.A., HAMER, A.J., DUFF, G.W., EASTELL, R.: Variation in the TNF gene promoter and risk of osteolysis after total hip arthroplasty. J. Bone Miner. Res., 18: 1995-2001, 2003.

MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.,
Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc,
I. P. Pavlova 6,
775 20 Olomouc
E-mail: jiri.gallo@volny.cz

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT ČR č. MSM 6198959205 a grantem IGA MZ ČR č. NR 9490-3/2007.

Práce byla přijata 15. 1. 2007.