

Das ist ja toll!

S Toll-like receptory (TLR) jsem se setkal při hledání možných zánětlivých počátků aortální stenózy. Jde o skupinu bílkovinných receptorů na povrchu buněk, které jsou schopny rozeznávat cizí, a tedy potenciálně nebezpečné struktury. Tyto obranné mechanismy byly objeveny před více než pětadvaceti lety u mušky octomilky (*Drosophila melanogaster*) a představují klíčový moment imunitního systému všech obratlovců, a jak se později ukázalo, nejen jich. Jakmile noxa (bakterie, plíseň nebo virus) překročí základní bariéru organismu na kůži nebo sliznici, je okamžitě detekována těmito receptory a ty pak vyvolávají řadu dalších obranných mechanismů. Tento systém, objevený u mušky octomilky více méně náhodou,¹ se ukázal posléze jako evolučně velmi stará obrana organismu, která u savců hraje obdobnou imunitní, popřípadě i vývojovou úlohu jako Toll-like receptory u octomilky.

U člověka představují jednu z prvních linií obrany proti patogenům. Navázání cizorodé molekuly na Toll-like receptor spouští složitou signální kaskádu, na jejímž konci dochází zejména k produkci cytokinů a chemokinů. Do cytokinové sítě, která zajišťuje regulaci a koordinaci různých složek obrany organismu v případě infekce, zánětu, poranění nebo stresu, je obvykle řazen i interleukin 1. Ten patří k důležitým molekulám imunitního systému a jeho zvýšená hodnota byla detekována i v buňkách chlopní aortální stenózy. K dnešnímu dni bylo objeveno více než deset různých druhů Toll-like receptorů, každý z nich se specializuje na jinou funkci. Je známo, že TLR1 + TLR2 reagují na bakteriální lipoproteiny, TLR4 pak na některé virové proteiny. Některé z uvedených Toll-like receptorů se účastní zánětlivých změn předcházejících nebo provázejících vznik aortální stenózy.

Tak například X. Meng se spoluautory z Denveru v Coloradu prokázal, že TLR2 a TLR4 byly zjištěny při zánětu cípů chlopně a při vzniku aortální stenózy.² López se spolupracovníky z Valladolidu ve Španělsku vystavil intersticiální buňky chlopní aortální stenózy virové a gram-negativní infekci a zjistil pro-zánětlivou a pro-osteogenetickou odpověď zprostředkovanou Toll-like receptory.³ A posléze J. H. Lee z kardiologického pracoviště v Auroře v Coloradu zjistil v intersticiálních buňkách stenotických chlopní zvýšené množství interleukinu v důsledku absence antagonisty jeho receptoru, která se projevila již při stimulaci Toll-like receptoru 2 a 4. Ve světle tohoto nálezu uvažuje autor o dysfunkci protizánětlivých mechanismů u aortální stenózy.⁴

Po zjištění tolika zajímavých zpráv jsem začal hledat smysl slova Toll. Pochází z roku 1985, kdy byl tento receptor objeven u mušky octomilky jako důsledek mutace genu, který hraje zásadní roli při vývoji larvy v dospělého jedince. Později se ukázalo, že tento receptor je důležitý i v ochraně mušky proti plísním a kvasinkám, tedy proti infekcím, které jsou doma v prostředí, ve kterém octomilka žije. Zajímavé bylo zjištění, že intracelulární část této mušičí receptorové molekuly se velice podobá obdobné části úplně jiného receptoru pro cytokin interleukin 1, což je důležitý hormon savčího imunitního systému.⁵ Nikde však nebyl údaj o významu slova Toll. Hledal jsem proto možné autory tohoto názvu, domýšlel jsem si, že jde o název výzkumného pracoviště či o zkratku jménem objevitelů.

Posléze jsem našel autora. Tento název vytvořila v roce 1985 paní doktorka Christiane Nüsslein-Volhard (Max-Planck-Insti-



Drosophila melanogaster

tut für Entwicklungsbiologie, Tübingen, Německo) při sledování larvy zmíněné mušky *Drosophila melanogaster* s experimentálně vyvolanou mutací genu. Larva byla podivně změněná, neměla správnou dorzoventrální polaritu, což bylo výjimečné u tvora s černým bříškem (melanogaster) a kromě těchto organických změn se i podivně pohybovala.

Paní doktorka překvapeně a spontánně zvolala „Das ist ja toll!“ („Vždyť to je ztřeštěné!“), což bylo přeloženo do angličtiny jako „wild“ nebo „weird“. Zatímco wild je jednoznačně divoký, či zdivočelý, weird skýtá celou řadu významů: podivný, nadpřirozený až příšerný. Do češtiny, zřejmě pak v závislosti na angličtině se tento výraz nejčastěji překládá jako divoký nebo ztřeštěný. A přesto německo-český slovník vydaný nakladatelstvími Langenscheidt a Aventinum z roku 1993 upozorňuje na to, že toll může mít v češtině dva rozdílné významy: první z nich je ve smyslu verrückt = ztřeštěný, šílený, druhý pak ve smyslu großartig = fantastický.

Poté, co mně bylo dopřáno nahlédnout do problematiky Toll-like receptorů, a vlastně tím i částečně do zázraku stvoření, a i když vím, že to byl pouze pohled škvírou pootevřených dveří, chtěl bych také zvolat, stejně jako Christiane: „Das ist ja toll!“ A volal bych ne jednou, ale aspoň třikrát. A na laskavém čtenáři bych pak ponechal, který český výraz si vybere.

Roman Čerbák

Prof. MUDr. Roman Čerbák, CSc.,
Centrum kardiologické a transplantační chirurgie, Brno,
e-mail: romcer@cktch.cz

Literatura

1. Anderson KV, Jürgens G, Nüsslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: genetic studies on the role of the Toll gene product. *Cell* 1985;42:779–789.
2. Meng X, Ao L, Song Y, et al. Expression of functional Toll-like receptors 2 and 4 in human aortic valve interstitial cells: potential roles in aortic valve inflammation and stenosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;294:C29–C35.
3. López J, Fernández-Pisonero I, Dueñas AI, et al. Viral and bacterial patterns induce TLR-mediated sustained inflammation and calcification in aortic valve interstitial cells. *Int J Cardiol* 2011 Jan 17. [Epub ahead of print]
4. Lee JH, Meng X, Weyant MJ, et al. Stenotic aortic valves have dysfunctional mechanism of anti-inflammation: implications for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:481–486.
5. Hořejší V. Receptory TLR – klíčové molekuly imunitního systému. *Vesmír* 2004;83:134.