



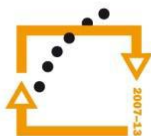
evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

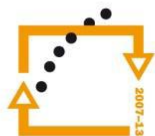
INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# „Propojení výuky oborů Molekulární a buněčné biologie a Ochrany a tvorby životního prostředí“

Reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0032



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

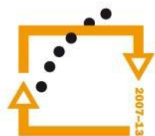
INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Dithiokarbamáty: objev a historie

1. Objev a historie solí kyseliny dithiokarbamové (dithiokarbamátů)
2. Základní chemie dithiokarbamátů
3. Komplexní sloučeniny dithiokarbamátů s kovy
4. Využití sloučenin odvozených od dithiokarbamátů v medicíně



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

## Program dnešní přednášky

- Základní literatura k chemii a využití různých dithiokarbamátů je kniha Thorna a Ludwiga *The Dithiocarbamates and Related Compounds*, která byla vydána Elsevierem v roce 1962 v New Yorku
- Další užitečné zdroje jsou tyto:
- Cvek & Dvorak: *Targeting of NF- $\kappa$ B and proteasome by dithiocarbamate complexes with metals*, Curr. Pharm. Des. 2007
- Kragh: *From Disulfiram to Antabuse: The Invention of a Drug*, Bull. Hist. Chem. 2008



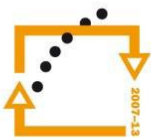
evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



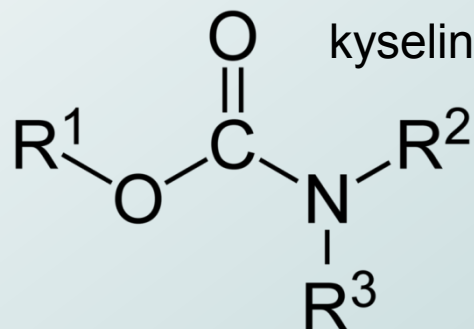
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



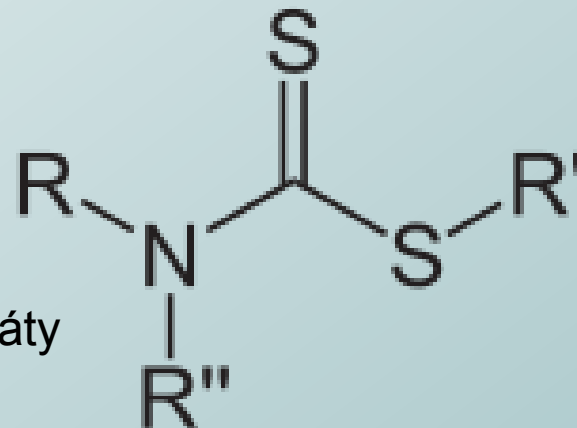
OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

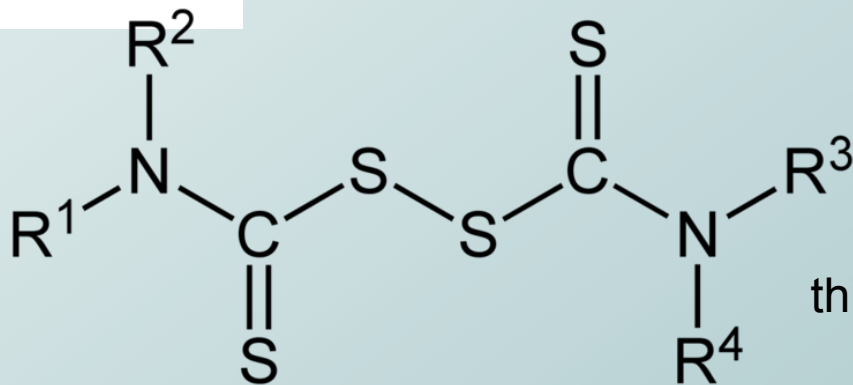
# Kyselina dithiokarbamová



kyselina karbamová a její deriváty



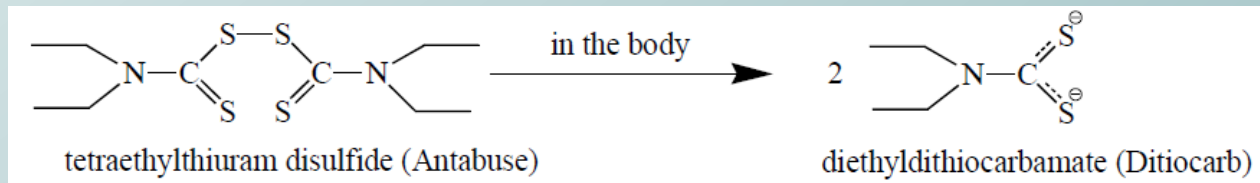
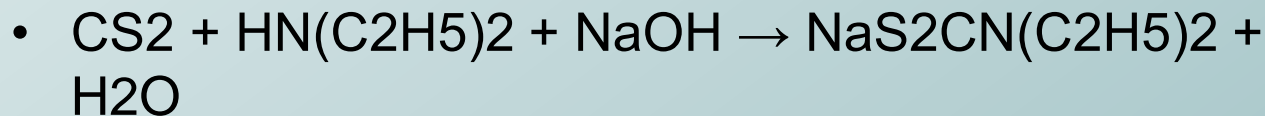
kyselina dithiokarbamová a její deriváty



thiuramdisulfidy a jejich deriváty

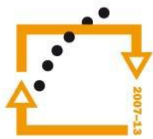
## První zmínky

- Debus v roce 1850 zmiňuje v *Liebigs Annalen der Chemie* syntézu kyseliny dithiokarbamové.
- Nejjednodušší dithiokarbamát vzniká reakcí čpavku (NH<sub>3</sub>) a sirouhlíku (CS<sub>2</sub>) ve vodě.
- Jedním z běžně používaných dithiokarbamátů se záhy stal diethyldithiokarbamát (ditiocarb), který vzniká podle rovnice:





MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

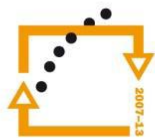
INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

## Historie využití

- Už na začátku 20. století popsal francouzský chemik Délepine schopnost dithiokarbamátů tvořit velmi stabilní komplexy s těžkými kovy. Tato jejich vlastnost je dodnes široce využívána v analytické chemii, v medicíně (antidota proti těžkým kovům) a zejména pak v zemědělství.
- Nejprve se ale dithiokarbamáty začaly ve velkém používat v gumárenském průmyslu jako vulkanizační činidla a antioxidanty, tedy pro svou schopnost tvořit S-S můstky.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

## Svrab, hmyz, houby...

- Postupně byla pozorována aktivita těchto látek proti kožním parazitům (např. svrab) a staly se součástí mýdel.
- V letech 1936-7 se objevily první zmínky o schopnosti dithiokarbamátů a jejich sloučenin s kovy odpuzovat hmyz, požírající listy rostlin.
- Nejvýznamněji se však uplatnil objev jejich fungicidní aktivity (30.-40. léta).
- Podle zprávy WHO z Vammalu (1988) byla globální spotřeba dithiokarbamátů asi 30 tisíc tun ročně.



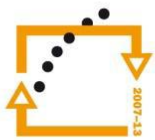
evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



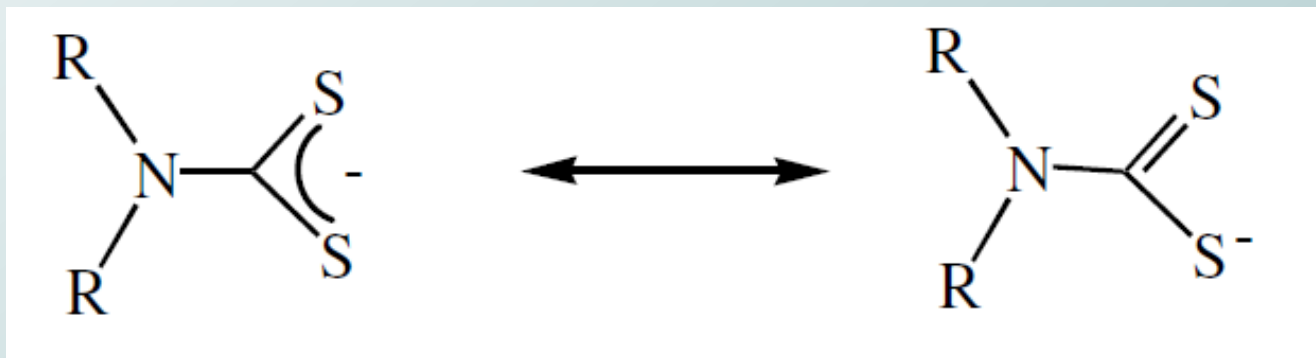
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Mezomerie dithiokarbamátů



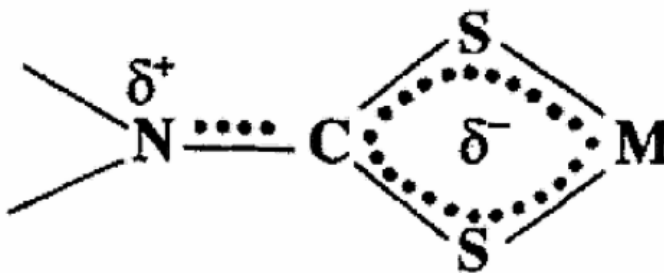


# Chemická reaktivita

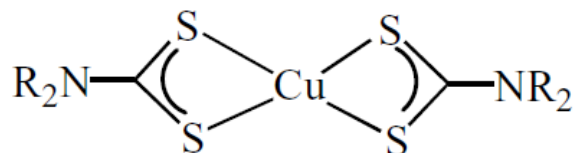
- Dithiokarbamáty se vyznačují dvěma typy chemické reaktivity:
- 1. vytvářejí *disulfidové vazby*, oxidací mohou přecházet na thiuramdisulfidy
- 2. vytvářejí velmi stabilní *komplexy s těžkými kovy*, kdy fungují většinou jako bidentátní ligandy (tedy ligandy, které se vážou na kov dvěma vazbami)
- Stabilita těchto komplexů je dána také tzv. chelátovým efektem, tedy vytvářením cyklické struktury, v níž se účastní kov

# Delokalizace elektronů

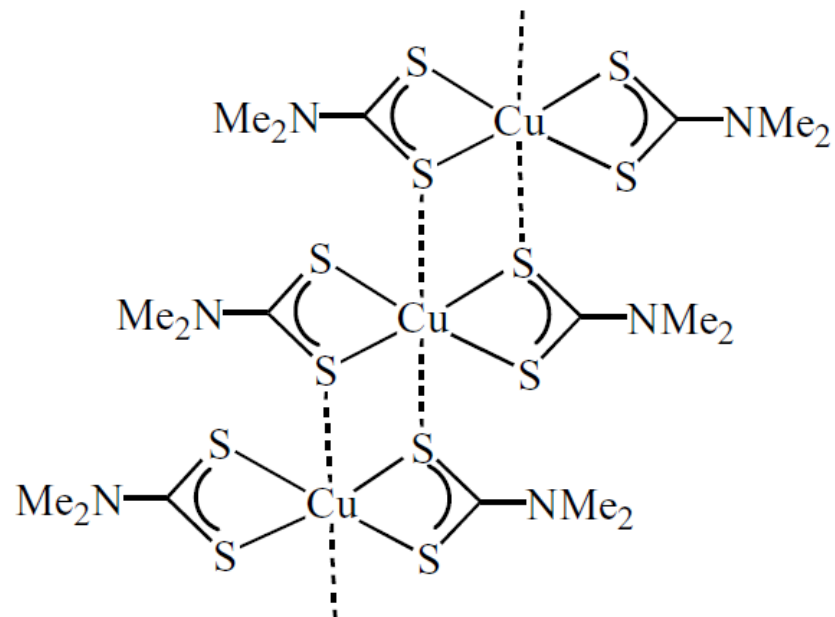
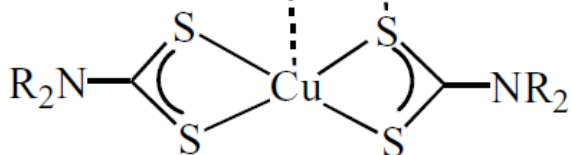
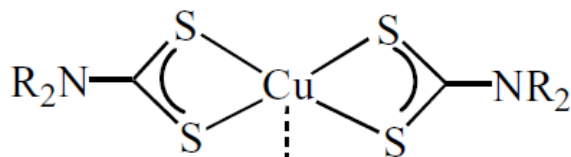
*Schematické znázornění delokalizace  $\pi$  elektronů dle autorů práce [93] (srv. Heteronukleární komplexy).*



# Příklady komplexů



438





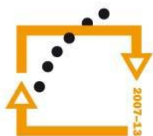
evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE

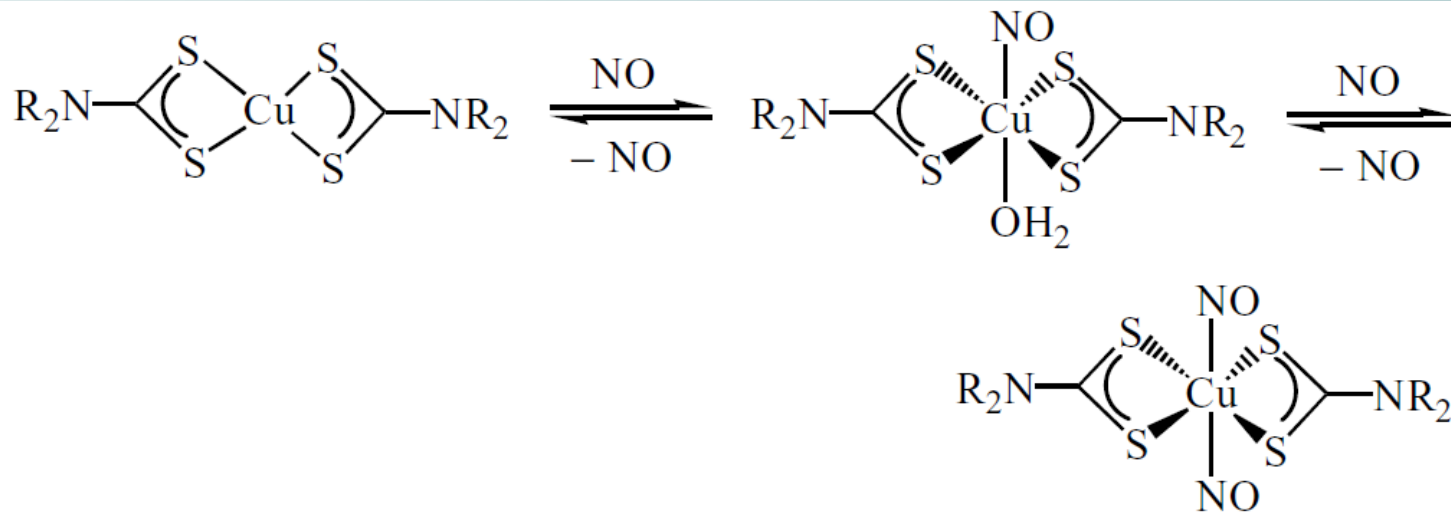
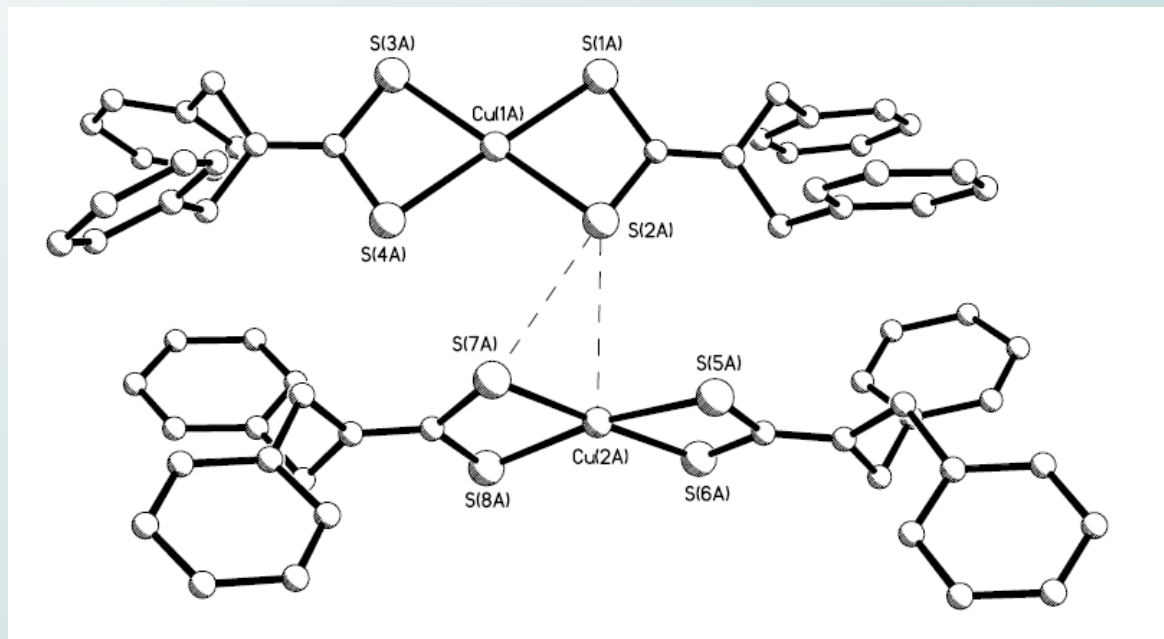


MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ





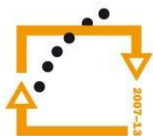
evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE

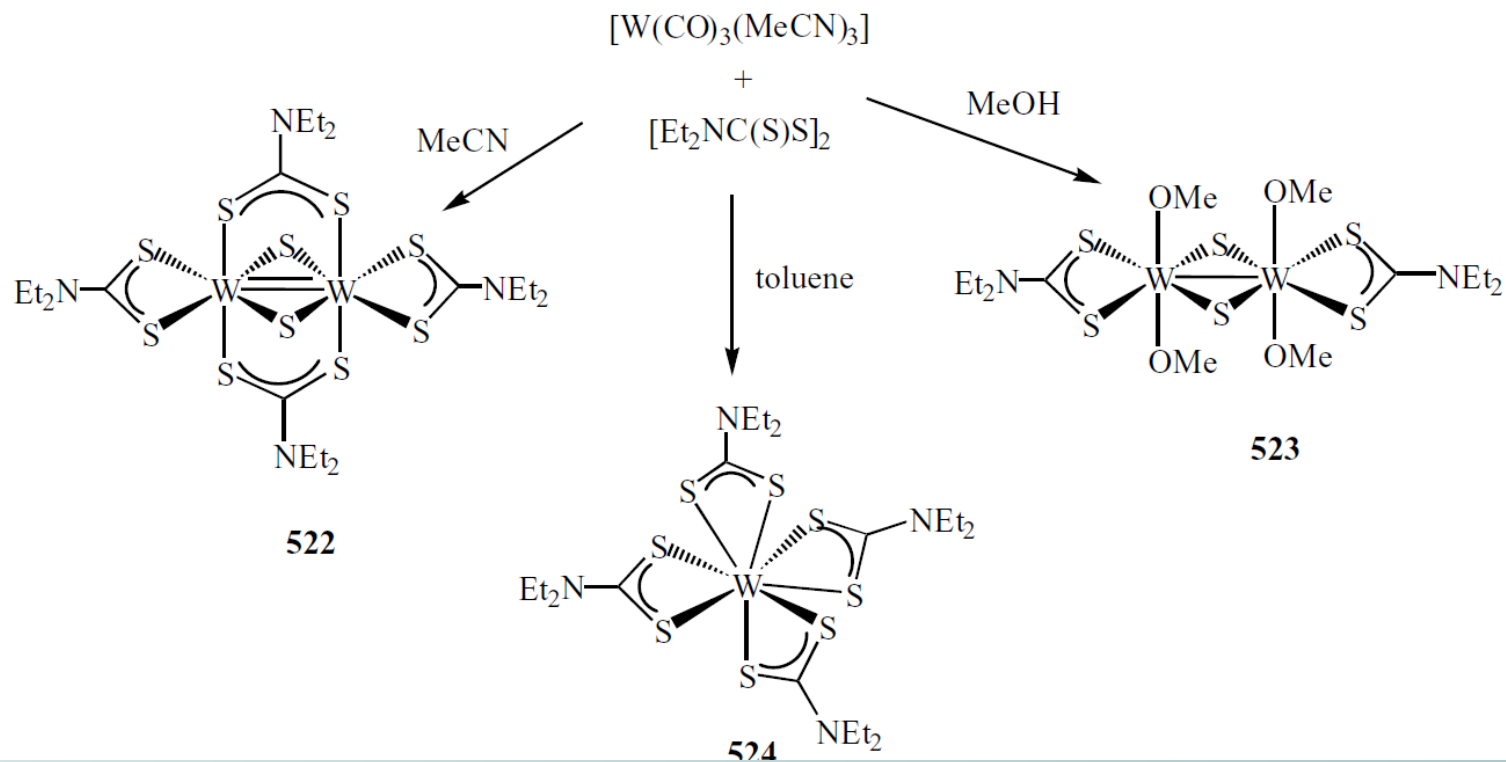


MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ





evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE

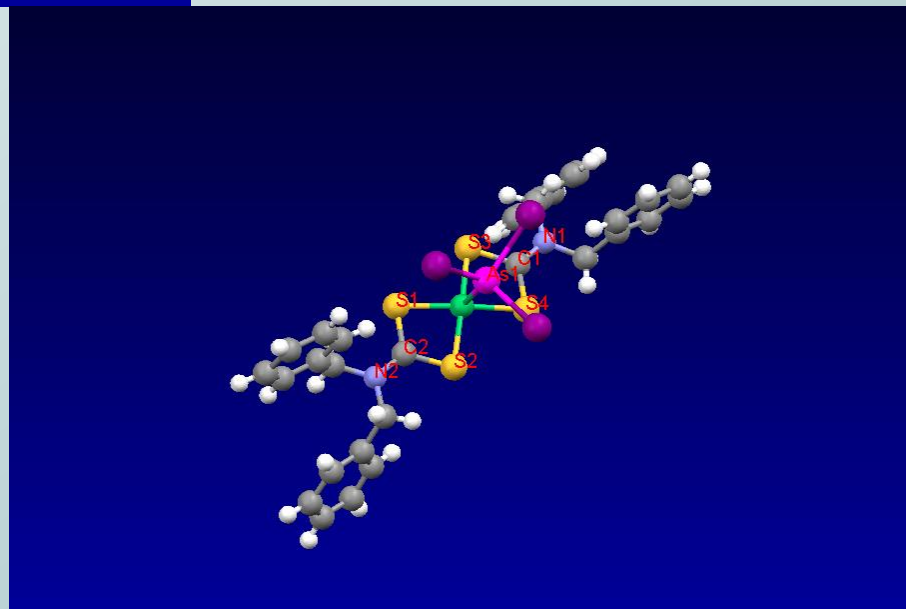
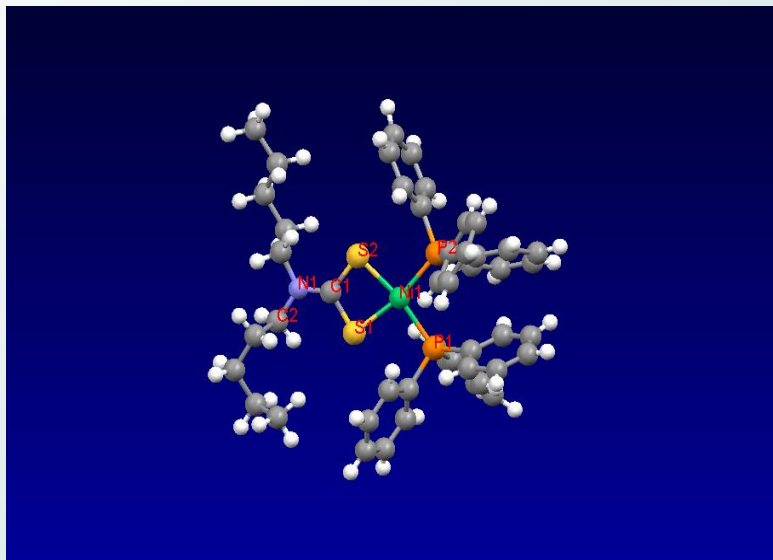


MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



**OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost**

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ



# Využití dithiokarbamátů v medicíně

- V roce 1881 berlínský chemik Grodzki publikoval v časopise *Berichte* článek o nové sloučenině, kterou syntetizoval, a jejíž stechiometrický vzorec byl tento:  $C_{10}H_{20}NS_4$ .
- Tehdy takových syntéz nových látek bylo nepočítaně, takže to neupoutalo pozornost.
- Již o dvacet let později se ovšem tato látka pod názvem *disulfiram*, používala v průmyslu k vulkanizaci kaučuku (zmíněno výše).
- V roce 1937 si americký lékař Williams, který ošetřoval dělníky v gumárnách, všiml divné věci. Své pozorování poslal do JAMA.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

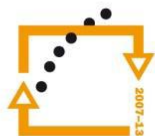
## Pozorování Dr. Williamse

Even beer will cause a flushing of the face and hands, with rapid pulse, and some of the men describe palpitations and a terrible fulness in the face, eyes and head. After a glass of beer (6 ounces) the blood pressure falls about 10 points, the pulse is slightly accelerated, and skin becomes flushed in the face and wrists. In fifteen minutes the blood pressure falls another 10 points, the heart is more rapid, and the patient complains of fulness in the head. There doesn't seem to be any other effect of the chemical; men have worked here for years without any complaint other than their inability to drink. They have become involuntary total abstainers.





MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

## Další evidence

- Dr. Williams navrhl využití svého pozorování k léčbě alkoholismu, ale to zapadlo. Podobné zkušenosti, jaké měli američtí dělníci v gumárenství měli i dělníci švédští, nikoho ale nenapadlo se tím podrobněji zabývat.
- První využití disulfiramu v medicíně bylo spojeno s léčením svrabu a s jeho působením proti střevním parazitům. Tyto experimenty byly dělány na začátku 40. let v Británii, ve Švédsku a nakonec i v Dánsku.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

## Firma Medicinalco

- Výzkumníci dánské firmy Medicinalco, Hald a Jacobsen, zjistili, že disulfiram zabíjí parazity tak, že váže měď z jejich dýchacích enzymů. Na základě tohoto objevu provedli pokusy s králíky, infikovanými střevními parazity, a disulfiram se ukázal jako efektivní lék.
- Když přistoupili k pokusům na sobě, objevili nežádoucí reakci ve spojení s alkoholem a brali to jako *negativní* vedlejší efekt této léčby.
- Napadlo je použít disulfiram jako lék proti alkoholismu, ale nezdálo se jim, že by mohl být o takový lék v Dánsku vůbec zájem.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Martensen-Larsen

- Disulfiram by byl jako lék zapomenut, kdyby oba zmínění výzkumníci nepotkali lékaře Martnensena-Larsena, který měl zkušenosti s léčbou alkoholismu a vlastnosti disulfiramum uměl klinicky použít.
- Během pokusů náhodně vypožorovali, že disulfiram má mnohem větší účinnost, když se bere ve formě prášku (větší povrch).
- Objev byl patentován, lék nazván „Anti-Abus“, tedy Antabuse/Antabus a už v roce 1949 o této látce psal švédský deník *Dagen*: „Antabus triumfálně pochoduje světem!“



evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE

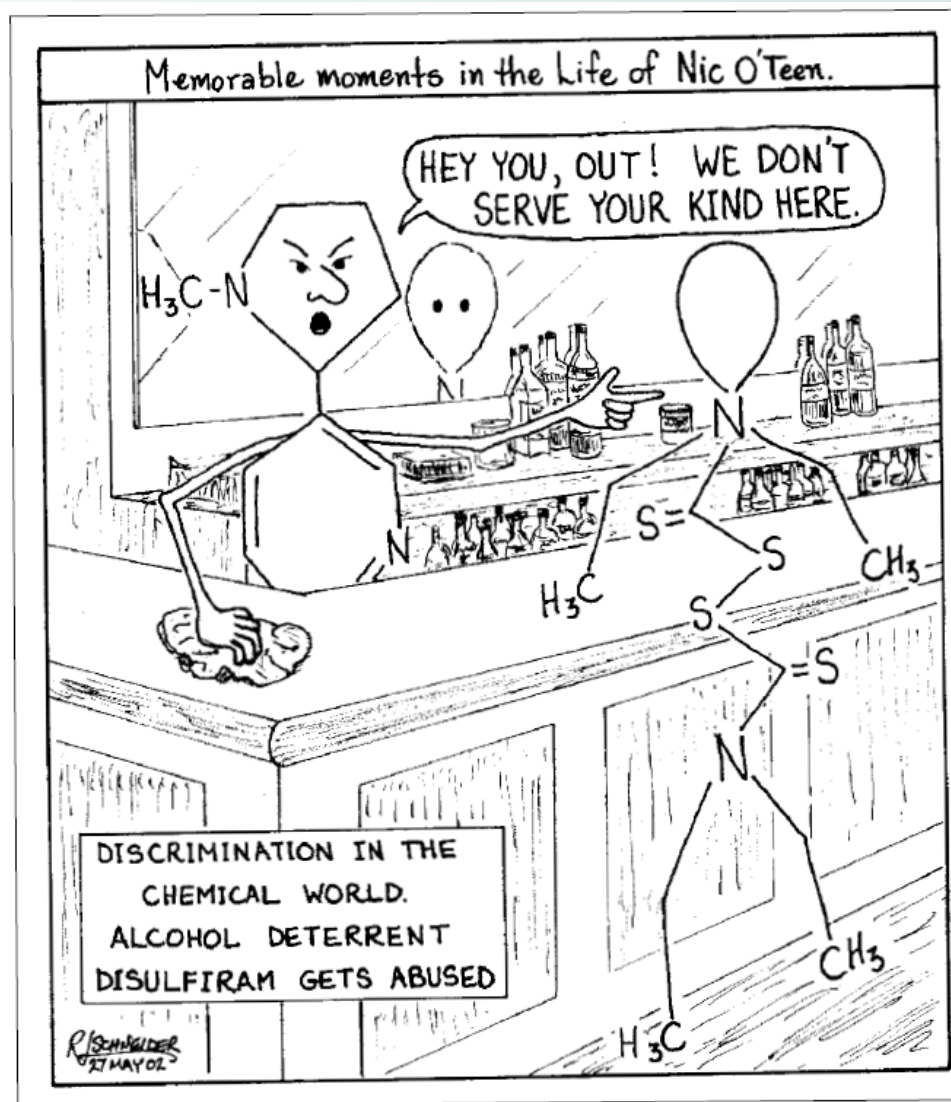


MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ





MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

## Antabus dnes

- Tento lék se dodnes celosvětově používá jako lék proti alkoholismu, již více než 60 let. Nejvíce léčených antabusem je dodnes v Dánsku, asi 25 tisíc osob, což tvoří asi pětinu všech pacientů na antabusu na světě.
- Dnes se používá disulfiram ještě proti závilosti na kokainu a uvažuje se o jeho použití také u gamblerů.
- Zdá se, že disulfiram může mít i další využití v medicíně: proti houbovým onemocněním, malárii, proti nemoci AIDS a také proti rakovině. Zmíním se o těch posledních dvou.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

## Pozorování Dr. Lewisona

V roce 1977 Dr. Lewison zveřejnil zajímavý případ jedné pacientky:

"35letá žena byla roku 1956 operována kvůli rakovině prsu. Byla zdravotně v pořádku po dobu tří let, tedy do roku 1959. V té době se u ní objevily silné bolesti zad v důsledku metastází do páteře, žeberech a pánve s kolapsem T-5. Byla tedy nasazena léčba ooforektomií, radioterapií a hormonální terapií a zdravotní stav pacientky se na další dva roky zlepšoval. Avšak roku 1961 se st...ala těžkou alkoholičkou a bylo nutné přerušit veškerou hormonální terapii a začít s léčbou antabusem (Disulfiram). Během následujících 10 let--v letech 1961 až 1971--došlo postupně ke kompletnímu vymizení všech kostních lézí v páteři, lebce, pánvi a žebrech a pacientka zůstala klinicky bez rakoviny a bez jakékoli hormonální terapie, chemoterapie a radioterapie. Byla zapotřebí častá psychiatrická péče a tato žena setrvala opakovaně na antabusové terapii kvůli přetrvávajícímu problému s pitím. Žena zemřela roku 1971 při nehodě - pádu z okna ze třetího patra. Ve zprávě soudního lékaře byla prokázána vysoká hladina alkoholu v krvi a zbytková hnízda metastazujícího karcinomu v kostní dřeni."

Toto pozorování bylo zapomenuto.

## Ditiocarb a HIV výzkum

- Koncem 80. let se z nějakého důvodu (a jak se později ukázalo i *nesprávně*) začalo věřit, že ditiocarb (půlka disulfiramu, která vzniká v těle po požití disulfiramu) má schopnost zlepšit imunitu člověka.
- Nebylo ovšem vůbec bráno v potaz, že vlastně jde o látku již v medicíně používanou ve formě disulfiramu. Tato souvislost chyběla.
- Proběhly poměrně úspěšné klinické testy ditiocarbu proti HIV (publikovány ve velmi prestižních lékařských časopisech), ale širší klinické testy selhaly. Nakonec se ukázalo i to, že ditiocarb nemá žádný vliv na imunitu.

# Příčina neúspěchu v HIV?

*Current HIV Research*, 2009, 7, 254

254

## Failure of Ditiocarb (Diethyldithiocarbamate) Therapy: Was Diet the Reason?

Boris Cvek\*

*Department of Cell Biology and Genetics Palacky University Olomouc, Slechtitelu 11, Olomouc 78371, Czech Republic*

It was the exciting message for HIV patients that inexpensive drug ditiocarb (diethyldithiocarbamate) was able to suppress the disease progression in clinical trials published 20 years ago in Lancet [1, 2]. Moreover, subsequent study (available in JAMA) confirmed ditiocarb as a potent drug against opportunistic infections in patients with symptomatic HIV disease [3]. Of course, such findings stimulated a larger trial which was, however, fatal for ditiocarb therapy [4]. Ditiocarb had no positive effect on HIV patients. Even more, the authors ended their study as follows: “A remote hypothesis is that two different compounds might have been used in the various studies. Against this possibility are the facts that the production of ditiocarb has not changed, that the American and the present study overlapped in time, that the same

plain astonishing success of trials published in Lancet and JAMA about 20 years ago.

### ACKNOWLEDGEMENT

The author is supported by grant GACR 303/08/P137 from the Grant Agency of the Czech Republic.

### REFERENCES

- [1] Lang JM, Touraine JL, Trepo C, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ditiocarb sodium (Imuthiol) in human immunodeficiency virus infection. *Lancet* 1988; 332: 702-6.
- [2] Reisinger EC, Kern P, Ernst M, Bock P, Flad HD, Dietrich M. Inhibition of HIV progression by dithiocarb. German DTC Study Group. *Lancet* 1990; 335: 679-82.
- [3] Hersh EM, Brewton G, Abrams D, *et al.* Ditiocarb sodium (diethyldithiocarbamate) therapy in patients with symptomatic HIV in-





MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

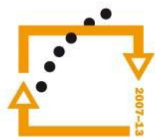
INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

## Klinický test Dufoura a kol.

- Někdy v půlce 80. let se francouzští lékaři rozhodli vyzkoušet zvýšit imunitu u pacientek s rakovinou prsu a provedli test na 64 ženách s vysoce rizikovou rakovinou prsu.
- Použili dávku (pro 70kg pacientku) 700mg týdně (disulfiram se používá až 500mg denně, což je 3500mg týdně) a srovnávali skupinu s ditiocarbem a placebo skupinu.
- Po 6 letech: 55% živých v placebo skupině, 81% živých v ditiocarbové skupině.
- V celém článku, který vyšel v roce 1993, není zmínka o pozorování Dr. Lewisona.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Antabus jako neziskový lék?

## feature

### Nonprofit drugs as the salvation of the world's healthcare systems: the case of Antabuse (disulfiram)

Boris Cvek

The effort to repurpose old drugs for new uses is not sufficient; even drugs that have been used clinically for decades must undergo expensive clinical trials. This process requires the pharmaceutical industry to fund the repatenting of old drugs. Because inexpensive drugs are necessary for people around the world, attempts should be made to develop nonprofit drugs through clinical trials of generic drugs that are funded by governments and charities. Evidence supports the use the old anti-alcoholic drug Antabuse as a new nonprofit drug for cancer.