

Inhibitory proteazomu/antabus

Rok 1977

Pro možnost, že antabus je schopen potlačovat některá onkologická onemocnění, svědčí několik roztroušených klinických pozorování. V jednom zapadlém článku z roku 1977 ^[1] doktor E. F. Lewison z Johns Hopkins Hospital (http://www.hopkinsmedicine.org/the_johns_hopkins_hospital/index.html) popisuje případ ženy, která v roce 1956 ve svých 35 letech byla operována kvůli agresivní rakovině prsu. O tři roky později se u ní objevila vážná bolest zad, čehož příčinou se ukázaly rozsáhlé metastázy v páteři, žebrech a pánevní kosti. V roce 1961 se pacientka stala alkoholičkou a musela užívat antabus. Během následujících deseti let došlo k úplnému vymizení všech metastáz. Žena umřela v roce 1971 díky pádu z okna v těžké opilosti, z hlediska onkologického však naprosto zdravá. Lewison spekoval o protirakovinné aktivitě antabusu v důsledku jeho základní schopnosti inhibovat enzym acetaldehyd dehydrogenázu.

Ditiocarb

Na přelomu 80./90. let se stala populární látka, nazývaná **ditiocarb** nebo také immuthiol. Tato látka vzniká v těle z antabusu po jeho požití a vyznačuje se vysokou reaktivitou, mj. je schopna reagovat s mědí, obsaženou v krvi, a vytvářet komplex, který si označme zkratkou CuEt.

Vliv na HIV

Věřilo se, že ditiocarb je schopen mít příznivý vliv na imunitu a mohl by tedy být vhodným lékem proti HIV/AIDS. Některé klinické testy publikované v prestižních lékařských časopisech (Lancet (<https://secure.jbs.elsevierhealth.com/action/getSharedSiteSession?redirect=http%3A%2F%2Fwww.thelancet.com%2F&rc=0&code=lancet-site>), JAMA (<https://jamanetwork.com/>)) ukázaly na podivuhodnou účinnost ditiocarbu proti tomuto onemocnění. Další klinické testy však selhaly a když se zjistilo, že ditiocarb nemá na imunitu pacientů s HIV/AIDS žádný vliv, upadl celý příběh do zapomnění. Úspěch klinických testů ditiocarbu proti HIV/AIDS zůstal dodnes nevysvětlen. Zdá se však, že jeho účinnost mohla být výrazně ovlivněna množstvím mědi ve stravě pacientů a vůbec nesouvisela s vlivem na imunitu, nýbrž se schopností CuEt inhibovat proteazom^[2].

Vliv na karcinom prsu

Pro nás je však podstatné, že ditiocarb byl ještě v době své slávy využit také v klinickém testu na 64 pacientkách (fáze 2) s rakovinou prsu (nezávisle na Lewisonovi). Výsledky byly velmi pozitivní: po šesti letech žilo ve skupině, beroucí ditiocarb, 81% pacientek, zatímco ve skupině s placebem pouhých 55% pacientek^[3]. Autoři vycházeli v tomto testu z předpokladu, že ditiocarb příznivě ovlivňuje imunitní systém. Když se tento předpoklad však ukázal mylný, získaná data přestávala dávat smysl a další výzkum byl opuštěn.

Na půdě University of Utah

Potom se antabus začal znovu vnučovat pozornosti lidských dějin na základě experimentů, jež provedla skupina profesora T. P. Kennedyho na University of Utah (<http://www.utah.edu/>). Tito výzkumníci nezávisle na obou již zmíněných publikacích objevili, že antabus má silnou protinádorovou aktivitu, když vytváří komplexy s kovy, zejména se zinkem a mědí. Rozhodli se aplikovat své výsledky u beznadějně nemocné pacientky s velkou metastázou melanomu v játrech. Pacientka brala antabus a glukonát zinečnatý, každý zvlášť, denně. Po třech měsících metastázy zmizela a došlo k úplnému obnovení zdraví, takže nebylo již zapotřebí žádné hospitalizace. Až do publikování výsledků v roce 2004 žila žena s každodenní dávkou antabusu a zinku po dobu 55 měsíců bez zhoršení zdravotního stavu^[4]. Důvod této pozoruhodné protinádorové aktivity bylo však obtížné najít až do objevu, který udělal profesor Q. P. Dou v Detroitu (Michigan) se svým týmem. Při experimentování v jeho laboratoři se totiž ukázalo, že **CuEt je silný inhibitor proteazomu**, a to dokonce in vivo v myších, kde efektivně potlačoval xenografty odvozené od lidské prsní nádorové linie^[5].

Klinické testy CuEt

Z výsledků obou amerických týmů potom vyšel klinický test na Huntsman Cancer Institute v Utahu, zahájený v létě 2008 a trvající dodnes (investorem je University of Utah). V tomto testu (1. fáze) je pacientům s nádory jater (primárními i sekundárními, s určením původu i bez určení původu) perorálně a denně podáván antabus a glukonát měďnatý, každý zvlášť. Působí-li antabus, potencovaný mědí, tak výrazně proti pevným nádorům, zdá se, že bude inhibovat proteazom nějakým jiným způsobem než bortezomib. Způsob inhibice proteazomu pomocí CuEt je nyní tou vskutku vzrušující otázkou. Nedávno bylo prokázáno, že CuEt není schopen inhibovat 20S proteazom a jeho cílem je mnohem spíše Poh1 ve víku 26S proteazomu^[6]. Mechanismus protinádorového účinku látky CuEt, která vzniká v našem těle po požití antabusu či ditiocarbu^[7], je však dnes ještě mnohem větší otázkou než mechanismus účinku bortezomibu.

Odkazy

Související články

- Degradční systém buňky
- Ubikvitinace
- Deubikvitinace
- Proteazom a jeho inhibitory
- Studie zaměřené na Inhibitory proteazomu
- Historie inhibitorů proteazomu
- 2. generace inhibitorů proteazomu

Zdroj

- CVEK, Boris. Od ubikvitinu k antabusu. *Britské listy : deník o všem, o čem se v České republice příliš nemluví* [online]. 2011, roč. -, s. -, dostupné také z <<https://blisty.cz/legacy.blisty.cz/art/56680.html>>. ISSN 1213-1792.

Reference

1. LEWISON, E F. Spontaneous regression of breast cancer. *Prog Clin Biol Res* [online]. 1977, vol. 12, s. 47-53, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/918117>>. ISSN 0361-7742.
2. CVEK, Boris. Failure of ditiocarb (diethyldithiocarbamate) therapy: was diet the reason?. *Curr HIV Res* [online]. 2009, vol. 7, no. 3, s. 254, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442119>>. ISSN 1570-162X (print), 1873-4251.
3. DUFOUR, P, J M LANG a C GIRON, et al. Sodium dithiocarb as adjuvant immunotherapy for high risk breast cancer: a randomized study. *Biotherapy* [online]. 1993, vol. 6, no. 1, s. 9-12, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8389572>>. ISSN 0921-299X.
4. BRAR, Sukhdev S, Claude GRIGG a Kimberly S WILSON, et al. Disulfiram inhibits activating transcription factor/cyclic AMP-responsive element binding protein and human melanoma growth in a metal-dependent manner in vitro, in mice and in a patient with metastatic disease. *Mol Cancer Ther* [online]. 2004, vol. 3, no. 9, s. 1049-60, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367699>>. ISSN 1535-7163.
5. CHEN, Di, Qiuzhi Cindy CUI a Huanjie YANG, et al. Disulfiram, a clinically used anti-alcoholism drug and copper-binding agent, induces apoptotic cell death in breast cancer cultures and xenografts via inhibition of the proteasome activity. *Cancer Res* [online]. 2006, vol. 66, no. 21, s. 10425-33, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079463>>. ISSN 0008-5472.
6. CVEK, Boris, Vesna MILACIC a Jan TARABA, et al. Ni(II), Cu(II), and Zn(II) diethyldithiocarbamate complexes show various activities against the proteasome in breast cancer cells. *J Med Chem* [online]. 2008, vol. 51, no. 20, s. 6256-8, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2574941/?tool=pubmed>>. ISSN 0022-2623 (print), 1520-4804.
7. SUZUKI, Y, S FUJII a T TOMINAGA, et al. The origin of an EPR signal observed in dithiocarbamate-loaded tissues. Copper(II)-dithiocarbamate complexes account for the narrow hyperfine lines. *Biochim Biophys Acta* [online]. 1997, vol. 1335, no. 3, s. 242-5, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202186>>. ISSN 0006-3002.