

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

CHEMOTERAPEUTIKUM DAPSON – ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA A ZAJÍMAVÉ VÝSLEDKY KLINICKÝCH STUDIÍ

Miloslav Salavec¹, Vanda Boštíková²✉, Nora Boštíková³, Pavel Boštík²

¹ Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK, Hradec Králové

² Fakulta vojenského zdravotnictví v Hradci Králové, Univerzita obrany v Brně

³ Lékařská fakulta UK, Hradec Králové

Přijato 17. července 2017.

Zrevidováno 26. července 2017.

On-line 4. srpna 2017.

Abstrakt

Následující přehledový článek se souhrnně zabývá informacemi o chemoterapeutiku Dapson, a to z hlediska jeho chemické struktury, farmakologických vlastností, stejně jako informacemi čerpanými z klinických studií Dapsonu a jeho působení na zánětlivé procesy.

Klíčová slova: Dapson; chemická struktura; farmakologie; antimikrobiální aktivita; protizánětlivé účinky

ÚVOD

Spojení antimikrobiálních/antiprotozoálních a antiflogistických účinků v široké škále indikací humánní medicíny staví Dapson do jedinečné pozice ve spektru nesteroidních antiflogistických léků [1].

V současné době není v medicíně popsáno jiné léčivo, s takovým množstvím prospěšných vlastností pro pacienta. V první řadě je to kombinace antimikrobiálních/antiprotozoálních účinků (využito, např. v léčbě oportunních infekcí u nemocných s AIDS), dále pak bezpečnost dlouhodobé léčby (např. doživotní terapie u lepry, dlouhodobá nebo chronicky intermitentní léčba zánětlivých dermatóz), stejně jako jedinečné a potentní antiflogistické aktivity specifické pro určitá onemocnění (např. promptní redukce pruritu a schopnost kontroly vývoje kožních lézí *dermatitis herpetiformis*; rychlé zlepšení stavu po kousnutí pavoukem koutníkem jedovatým). Velmi významný je fakt, že nasazení Dapsonu má ve svém důsledku kortikoidy spořicí efekt (např. dlouhodobá léčba autoimunitních puchýřnatých chorob či adjuvantní léčba bronchiálního astmatu)[1, 2, 14, 33].

Dapson je dnes doslova nepostradatelným lékem dermatologie a z výzkumného hlediska fascinujícím lékem [1]. Tabulka č. 1 ukazuje široké spektrum jeho možného použití v dermatologii.

Poprvé byl tento sulfon úspěšně syntetizován již v roce 1908 Frommem a Whitmannem [3].

V roce 1933 byla užitá první efektivní sulfonamidová sloučenina v klinických studiích a na trh přišla pod označením Prontosil, o dva roky později v roce 1935. Za vším stálo obrovské úsilí Gerharda Domagky, který detekoval

✉ Univerzita Obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra epidemiologie, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové, Česká republika

Salavec a kol.: Derivát anilinu Dapson – známý, neznámý

Tabulka č.1 Indikace dapsonu v dermatologii

Klinická jednotka	Lék volby	Doporučená alternativa	Lze užít v rámci klinické studie	Nedoporučeno
Acropustulosis infantilis	X			
Acne vulgaris				X
Acne fulminans		X		
Behçetova choroba			X	
Bulózní pemphigoid			X	
Jizvící pemphigoid	X			
Eosinofilní fasciitis		X		
Eosinofilní folliculitis Ofuji		X		
Epidermolysis bullosa acquisita	X			
Dermatitis herpetiformis	X			
Erythema elevatum diutinum	X			
Kaposiho sarkom				X
Lepra	X			
LABD dospělých	X			
LABD – dětská forma	X			
Lupus erythematosus DLE			X	
Lupus erythematosus SCLE		X		
Lupus erythematosus SLE – bulózní forma	X			
Lupus erythematosus SLE – urtikariální vasculitis		X		
Mycetoma		X		
Panniculitis (deficit alfa -1-anti trypsin)		X		
Pemphigus vulgaris				X
Pemphigus herpetiformis	X			
IgA pemphigus	X			
Pyoderma gangrenosum				X
Prurigo pigmentosa	X			
Relapsující polychondritis	X			
Kousnutí pavoukem	X			
Subkorneální pustulózní dermatóza Sneddon-Wilkinson	X			
Sweetův syndrom		X		
Psoriasis pustulosa				X
Urticaria vasculitis		X		
Vasculitis leucocytoclastica		X		

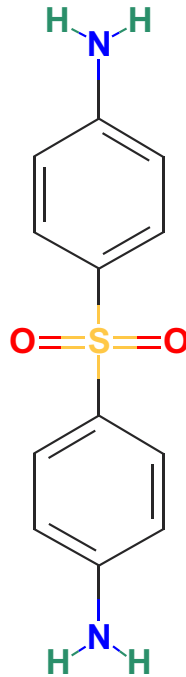
antibakteriální potenciál určitých sulfonamidů vyvinutých spolupracovníky, chemiky Klarerem a Mietzeschem. V roce 1939 pak význam objevu potvrdilo udělení Nobelovy cenu za medicínu a fyziologii [3].

V roce 1937 ve Francii Fournau a spol., a v Anglii Buttle a spol. objevili v rámci výzkumu sulfonamidů anti-mikrobiální účinek právě u Dapsonu. Nicméně faktem zůstává, že pozdější aplikace Dapsonu v terapii neinfekčních onemocnění nebylo výsledkem systémově prováděného výzkumu, ale spíše virtuálně řízeno náhodou [3].

Při hodnocení mechanismu účinku je Dapson charakterizován dvoji funkcí. Kombinuje jak antimikrobiální/antiprotozoální vlastnosti, tak protizánětlivý efekt, který je podoben efektu při nasazení nesteroidních protizánětlivých léků. V posledních desetiletích to byly především hematologické vedlejší účinky, které vedly k intenzivním snahám o zlepšení poměru riziko/prospěch při nasazení sulfonů [1].

Paralelně s tímto výzkumem probíhaly pokusy o syntézu parenterálních aplikačních forem. Nicméně do dnešního dne je perorální aplikace jedinou systémovou terapií všech sulfonů [4,13].

K pochopení mechanismu účinku a při zvažování indikací specificky v dermatologii, stejně jako při hodnocení terapeutických konsekvencí, je znalost farmakologie a metabolismu v zánětlivých buňkách a v humánní populaci nezbytná. Podívejme se proto alespoň ve zkratce na tuto problematiku blížeji.



Obr. č. 1. Chemická struktura Dapsonu ($C_{12}H_{12}N_2O_2S$)
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=2955>)

Chemická struktura a farmakologie Dapsonu

Chemicky je Dapson definován jako derivát anilinu. Jako sulfon vykazuje strukturu atomu síry navázaného na 2 uhlíkaté atomy (Obr. č. 1).

Rozpustnost sulfonů závisí na užitém rozpouštědle a vykazuje poměrně široké rozmezí (u vody 0,2 mg/ml; u methanolu 52 mg/ml).

Po orálním podání je Dapson téměř kompletně a rychle vstřebán ze střeva s biologickou dostupností přesahující 86 %. Vrcholy sérové koncentrace jsou dosaženy po dvou až osmi hodinách. Průměrný poločas eliminace je 20 až 30 hodin. Při požití jednotlivé dávky v rozsahu 50-300 mg Dapsonu, kolísají maximální sérové koncentrace od hodnot 0,63 až ke 4,82 mg/l. Běžná dávka 100 mg/den dosahuje za stálých podmínek sérové koncentrace maximálně 3,26 mg/l. Po 24 hodinách jsou hodnoty okolo 1,95 mg/l. Při interpretaci výsledků vyšetřování *in vitro* musíme mít na paměti dosažené sérové koncentrace Dapsonu *in vivo* [3,5].

Po vstřebání prochází Dapson enterohepatickou cirkulací. Je metabolizován játry, ale také aktivovanými polymorfonukleáry (PMN) a mononukleáry. V játrech je Dapson primárně metabolizován dvěma různými způsoby: acetylací N-acetyltransferázou na monoacetyldapson (MADDS) a hydroxylací enzymy cytochromu P-450. To vyústí ve vznik tzv. Dapson hydroxylaminu (DDS-NOH) [6].

Podání Dapsonu bylo také užíváno k určení acetylačního fenotypu: rychlá versus pomalá acetylace. Při analýze efektu, ale i indukce nežádoucích účinků, je právě klíčový vznik DDS-NOH. K tomuto metabolickému pochodu dochází také v postižené kůži zánětlivých dermatóz a zdá se být zprostředkován aktivovanými PMN [3,7].

Dapson je vychytáván je kůži, svalech, ledvinách a játrech. Stopové koncentrace mohou být přítomny v těchto tkáních až po dobu 3 týdnů po ukončení terapie. Látka je také distribuována do potu, slin, sputa, slz a do žluče. Z 50-90 % se Dapson váže na plazmatické bílkoviny, zatímco MADDS je téměř kompletně navázan na plazmatické bílkoviny. Proniká hematoencefalickou bariérou a placentou a lze jej prokázat i v mateřském mléku. Byly popsány případy neonatální hemolýzy a cyanózy dětí matek, které užívaly Dapson. Asi 20 % Dapsonu je vyloučeno v nezměněné podobě močí, zatímco 70-85 % je eliminováno jako ve vodě rozpustné metabolity konjugované s glukuronovou kyselinou. Tento krok je zprostředkován uridin difosfát glukuronosyltransferázou (UDP). Menší množství léku může být vyloučeno stolicí včetně dosud neidentifikovaných metabolitů [3,8].

Metabolismus Dapsonu v buněčných kulturách nebyl extenzivně studován, nicméně určitá data k dispozici jsou. Z části to lze vysvětlit chemickými vlastnostmi této látky, která je pojímána jako sloučenina obtížně zpracovatelná. Prvé nálezy týkající se metabolismu Dapsonu v buněčných kulturách byly představeny Drayerem a spol. [9] a Utrechtem a spol. [10]. Po inkubaci polymorfonukleárů a zymosanem aktivovaných lidských PMN Dapsonem byla zjištěna produkce Dapson-hydroxylaminu (-NO₂) a derivátu Dapsonu se substitucí chlóru (chlorodapson), pomocí metod vysokotlaké kapalně chromatografie a plynové chromatografie/hmotnostní spektroskopie. Ani DDS-NOH, ani nitroderiváty nebyly detekovatelné bez předchozí stimulace. Aktivace leukocytů vyústí v indukci respirační metabolické cesty s následnou produkcí reaktivních kyslíkových species (ROS) jako H₂O₂ nebo OH⁻ a 1O₂ (O₂ singlet, singletový kyslík). Během tohoto procesu využívá myeloperoxidáza (MPO) Dapson jako substrát, což vyústí ve vznik DDS-NOH oxidační cestou [11].

Konečně dalším neenzymatickým procesem vzniká nitroderivát Dapsonu. Naopak, přidání katalázy nebo azidu sodného vedlo k inhibici oxidace Dapsonu v závislosti na dávce. Autoři nebyli schopni prokázat předpokládanou alternativní enzymatickou cestu hydroxylace Dapsonu pomocí prostaglandinového cyklu, protože klasičtí inhibitoři jako kyselina acetylosalicylová nebo indomethacin neindukovali snížení oxidace. Metabolismus Dapsonu v lidských mononukleárních buňkách prokázal velmi obdobné charakteristiky [11].

Po podání Dapsonu dochází k rovnováze mezi acetylací a deacetylací. To umožňuje, že PMN v periferní krvi jsou exponovány jak Dapsonu, tak jeho metabolitům. Tyto metabolity jako DDS-NOH jsou farmakologicky aktivní, nicméně jsou považovány jako zodpovědné faktory nejen protizánětlivých mechanismů (např. inhibice chemotaxe), ale také za řadu vedlejších účinků. To bylo do současnosti jasně dokumentováno u DDS-NOH [3,11,12].

Antimikrobiální aktivita Dapsonu

Dapson vykazuje bakteriostatický účinek. Inhibuje syntézu kyseliny dihydrolistové kompeticí s kyselinou para-aminobenzoovou v aktivním místě dihydropteroát syntetázy a podobá se takto účinku sulfonamidů. Sulfony potlačují růst různých patogenních bakterií jako streptokoků, stafylokoků, pneumokoků, mykobakterií a dalších kmenů [2].

Mechanismus účinku lokálně aplikovaného Dapsonu v léčbě *acne vulgaris* může vzniknout kombinací antimikrobiálních a protizánětlivých efektů.

In vitro vykazuje Dapson určitou antibakteriální aktivitu proti *Propionibacterium acnes*.

Z hlediska klinického využití těchto vlastností můžeme shrnout, že Dapson hraje zcela jasně i důležitou roli v léčbě infekčních onemocnění, např. lepry, toxoplazmózy, HIV, mnoha dermatologických onemocnění (Tabulka č. 1) [11, 15, 16, 33].

Protizánětlivé mechanismy účinku Dapsonu-studie na zvířecích modelech

Účinky Dapsonu jsou dlouhodobě studovány na zvířecích zánětlivých modelech (myš, krysa, morče). Výsledky vykazaly řadu variací v protizánětlivém působení. Většina autorů popsala protizánětlivý účinek lišící se od účinku nesteroidních protizánětlivých léčiv.

Podle japonské studie z roku 1983 má Dapson schopnost „úklidu“ volných kyslíkových radikálů v organismu. Jako volný radikál označujeme jakoukoliv chemickou entitu, která má ve vnější sféře svého elektronového obalu alespoň jeden nespárovaný elektron a je přitom schopna samostatné existence. Reaktivní formy reagují s mastnými kyselinami, lipidy, aminokyselinami, proteiny a polynukleotidy, s koenzymy a s řadou nízkomolekulárních metabolitů. Jsou významnými prostředníky přenosu energie, faktory imunitní obrany, signální molekuly buněčné regulace. Tyto experimenty mimo jiné poprvé ukázaly, že experimentálně stimulované buňky bez fagocytárních vlastností jsou schopné produkce reaktivní formy kyslíku (ROS, Reactive Oxygen Species). Pokusy proběhly i s mitochondriálním komplexem a zjistily pokles hladin bílkovin u Dapsonem léčených zvířat. Dapson inhiboval uvolnění H_2O_2 indukované herbicidem. Autoři byli schopni reprodukovat stejné výsledky v savčích svalových buňkách a potvrdili tak, že Dapson neinhibuje pouze stimulované zánětlivé buňky, jež mohou produkovat ROS [17,18].

Všeobecně se dává za pravdu faktu, že část protizánětlivé aktivity Dapsonu je dána (reverzibilní) inhibicí myeloperoxidázy (MPO). Inhibice MPO vede ke vzniku neaktivních intermediátů enzymu. Protože kyselina hypochloritová je integrální součástí nejenom antibakteriální a antiprotozoální výzbroje PMN a eozinofilů, ale stejně tak může vést k poškození tkáně u neinfekčních stavů, může se inhibice MPO Dapsonem podílet na potenciálu protizánětlivé aktivity sulfonů [17].

Byla prokázána schopnost Dapsonu interferovat s funkcí integrinů. Experimentálně byla sledována exprese leukocytárních integrinů v různých buněčných populacích a to za podání Dapsonu v koncentracích 20, 100 a 200 $\mu\text{g/ml}$. Stimulace s PMA (Phorbol 12-Myristate 13-Acetate) indukovala zvýšenou expresi CD11a, b, c, stejně jako CD18 v PMN. Naopak Dapson v PMN inhiboval expresi β -2 integrinů, CD11a, CD11c a CD18. Dávka Dapsonu nebyla dle výsledků experimentů určující [8].

Thuong-Nguyen a spol. [21] ukázali, že Dapson inhiboval adhezenci neutrofilů k IgA a IgG v sérech pacientů s IgA lineární dermatózou a s bulózním pemphigoidem v závislosti na dávce.

Byla prokázána inhibice adheze TNF- α - nebo destičky aktivujícím faktorem (Platelet Activating Factor, PAF) – aktivovaných PMN zdravých dárců při podání Dapsonu.

Dapson dále vykazuje *in vitro* ochranný účinek α -1 inhibitor proteázy (AIP) na funkční schopnost inhibitoru elastázy; Obdobně jako fyziologický antioxidant ceruloplasmin.

Ochranný účinek na AIP je spojován s potentní supresí produkce volných kyslíkových radikálů a s inhibicí systému myeloperoxidáza/halonidy.

Vzhledem k faktu, že koncentrace Dapsonu užití v těchto studiích dosáhly dávek užívaných *in vivo*, může být tento typ účinku efektivní u nemocí s dysfunkcemi AIP.

Buněčná aktivace vytváří proces enzymaticky zprostředkovaných signálních transdukci vedoucích k uvolnění kyseliny arachidonové, zdroje biologicky aktivních mediátorů metabolických cest cyklooxygenázy (COX) a lipooxygenázy (LOX). U zdravých dárců byl studován vliv Dapsonu na cholin fosfotransferázu (ChPhTF) a na methyltransferázy I a II (MTF) za užití PMN, lymfocytů a erytrocytů. Byl zjištěn buněčně-specifický typ inhibice Dapsonem [20,21].

Inhibici syntézy a uvolnění prostaglandinů Dapsonem se věnoval Ruzicka a spol. [22,23]. Zjistili inhibici vzniku prostaglandinu D2 (PGD2) závislou na dávce. Dapson vykázal dále inhibiční efekt na IgE zprostředkovanou antigenem stimulovanou produkci PGD2. Uvolnění histaminu ale nebylo inhibováno.

Interleukin 8 (IL-8) je produkován makrofágy, lymfocyty, epiteliálními buňkami, endotheliemi. Působí na neutrofile, bazofily, lymfocyty, monocyty, hematogenní progenitorové buňky a ovlivňuje chemotaxi neutrofilů do místa zánětu, antivirové účinky a vede ke zvýšení fagocytózy. Patří do rodiny CXC chemokinů (peptidy s klasifikací dle cysteinových zbytků; CC, CXC, CX3C a C). Signální transdukce je zprostředkována receptory CXCR1 a CXCR2 a je součástí virových infekcí a progresí tumorů. Po zjištění, že ROS významně ovlivňují regulaci IL-8 byly zahájeny studie zkoumající efekt Dapsonu na IL-8. V *in vitro* modelu plné lidské krve, vykázal Dapson v terapeutických koncentracích supresivní efekt na lipopolysacharidy indukovanou hladinu IL-8 [19]. Dapson též potlačil uvolnění IL-8 z keratinocytů indukované IgG protilátkami u bulózního pemphigoidu [25] a byl schopen inhibice exprese IL-8-mRNA (1) i bloku IL-8 indukované chemotaxe [24].

Abe a spol. [26] zkoumali vliv Dapsonu na TNF- α a další prozánětlivé cytokiny jako IL-1 β a IL-8 v kontextu terapeutického využití u *lupus erythematosus*. Dapson indukoval na dávce závislou supresi TNF- α v hladině mRNA. S výjimkou IL-8 nebylo zjištěno ovlivnění hladin dalších cytokinů.

Při hodnocení funkce lymfocytů jsou výsledky vlivu Dapsonu z části protichůdné. Beiguelman a Pisam popsali inhibici PHA (Phytohemagglutinine; fytohemagglutinin)-indukované lymfocytární transformace (LZT) Dapsonem. U zdravých dárců s nasazeným Dapsonem v terapeutických dávkách po dobu 7 dnů byla pozorována signifikantní inhibice PHA stimulované LZT. Další autoři potvrdili toto pozorování při užití jiných mitogenů, jako concavalin A a lepromin.

Zvířecí studie s jaterními a slezinnými imunitními buňkami (T a B lymfocyty stimulované s concavalinem A a LPS) zjistily na dávce závislý efekt Dapsonu. V nižších koncentracích (1 μ mol) Dapson stimuloval proliferaci B a T buněk za vlivu mitogenů (concevalin A a LPS), ale inhiboval proliferaci B buněk ve vyšších koncentracích (150 μ mol). Autoři podtrhují imunostimulační efekt Dapsonu v nízkých koncentracích a imunosupresivní efekt ve vyšších koncentracích jako všeobecný princip.

Nejnovější výzkumy poukazují na schopnost Dapsonu ovlivnit funkce centrálního nervového systému. Dapson v experimentu potlačil neurotoxicitu. V pilotní studii u pacientů s iktem byl zjištěn neuroprotektivní efekt, přičítaný antioxidantnímu působení studovaného farmaka. Antikonvulzivní efekty Dapsonu byly popsány v dřívějších studiích [27].

V kontextu neurologických onemocnění publikovali japoňští autoři výsledky úspěšné terapie kortikoidy dependentního Sweetova neuro onemocnění s odpovědí při dávce 75 mg Dapsonu/den. Neurologická varianta Sweetova onemocnění je charakterizována neurologickými příznaky (meningitis, encephalitis) a dobře známými kožními projevy (např. bolestivé tuhé erytematózní plaky) v asociaci s HLA-Cw1 nebo B54 [28,29].

Některé studie vedly k výsledkům poukazujícím na protitumorózní aktivitu určitých derivátů Dapsonu [30,31].

Humánní farmakologické studie Dapsonu

Po předchozí terapii s lokálně aplikovanými metabolity Dapsonu MADDs a DDS-NOH (1% koncentrace, vehikulum aceton) po dobu 2 týdnů bylo na kůži zdravých dobrovolníků aplikováno 10 ng LTB₄. Po 24 hodinách byly provedeny biopsie a fluorometricky za užití elastázy metodou dle Lamerse a spol. [32] byly kvantifikovány PMN. MADDs nevykázal inhibiční aktivitu na PMN ve srovnání s odpovídajícími kontrolami a neléčenými oblastmi. DDS-NOH vykázal statisticky signifikantní inhibiční akumulace PMN převyšující efekt referenčního clobetasol-17-propionátu (CP). Naopak mateřská sloučenina Dapson nevykázala leukotrienem B₄ indukovanou chemotaxi PMN. Tyto výsledky *in vivo* testů jasně prokazují, že metabolity Dapsonu, zvláště DDS-NOH jsou farmakodynamicky aktivní.

Další experimenty ukazují, že metabolity Dapsonu vykazují farmakodynamické efekty při lokální aplikaci na kůži a mohou se přinejmenším vyrovnat Dapsonu v protizánětlivých vlastnostech.

Potlačená aktivita UVB erytému Dapsonem byla následně potvrzena Salomonem [8], který pozoroval významné inhibiční efekty, jak lokálně aplikovaných (0,1-10 %), tak systémově podaného Dapsonu (100 mg/den) na UV

indukovaný erytém zdravých dobrovolníků s kožním fototypem II a III. Teoretické vysvětlení pro pozorovaný supresivní efekt Dapsonu na vznik erytému může být dán inhibičním účinkem na prostaglandiny.

ZÁVĚR

Dapson byl nejčastěji studován *in vitro* metodami za striktně definovaných experimentálních podmínek. Výsledky těchto experimentů dokreslují obraz možného mechanismu účinku léku.

K dispozici je i celá řada dat získaných *in vivo* studiemi u lidí s tzv. Dapson-senzitivními onemocněními. Přesto zůstává stále mnoho otázek týkajících se mechanismu účinku tohoto léčiva nezodpovězeno, nicméně jedná se o z hlediska kliniků-dermatologů o velmi důležitý lék. Současné směry výzkumu, které se zaměřují na vývoj molekuly obdobné Dapsonu, která s obdobně pozitivními léčebnými efekty a minimalizované nežádoucí účinky, je velmi pozitivní zprávou.

LITERATURA

1. ZHU, YL, STILLER, MJ. Dapson and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol.* **2001** Sep, 45(3), 420–34.
2. LANG, PG. Sulfones and sulfonamides in dermatology today. *J Am Acad Dermatol.* **1979**, 1, 479–492.
3. AL-SAID, MS., GHORAB, MM., NISSAN, YM. Dapson heterocyclic chemistry, part VIII: synthesis, molecular docking and anticancer activity of some novel sulfonylbiscompounds carrying biologically active 1,3-dihydropyridine, chromene and chromenopyridine moieties. *Chem Cent J.* **2012**, 6, 64.
4. WOZEL, G., BLASUM, CH. Dapson in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res.* **2014**, 306 (2), 103–124.
5. SALAVEC, M. Autoimunitní subepidermální bulózní onemocnění – část II. Ostatní subepidermální puchýřnaté autoimunitní dermatózy – dermatitis herpetiformis, lineární IgA bulózní dermatóza, epidermolysis bullosa acquisita. Referátový výběr z dermatovenerologie, Speciál **1/2013**, 35–47.
6. PARK, BK., BOOBIS, A., CLARKE, S. et al. Managing the challenge of chemically reactive metabolites in drug development. *Nat Rev Drug Discov.* **2011**, 10, 292–306.
7. BOZEMAN, PM., LEARN, DB, THOMAS, EL. Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapson. *Biochem Pharmacol.* **1992**, 44, 553–563.
8. WOLFF, K. Subcorneal pustular dermatosis is not pustular psoriasis. *Am J Dermatopathol.* **1981**, 3, 381–382.
9. NISHINA, M., SAITO, E., KINOSHITA, M. Correction of severe leukopenia and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus by treatment with dapson. *J Rheumatol.* **1997**, 24, 811–812.
10. UETRECHT, J., ZAHID, N., SHEAR, NH. et al. Metabolism of dapson to a hydroxylamine by human neutrophils and mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther.* **1988**, 245, 274–279.
11. WOZEL, G. Dapson—Pharmakologie. Thieme, Stuttgart: Wirkmechanismus und klinischer Einsatz; **1996**.
12. CHO, SC., RHIM, JH, SON, YH. et al. Suppression of ROS generation by 4,4-diaminodiphenylsulfone in non-phagocytic human diploid fibroblasts. *Exp Mol Med.* **2010**, 42, 223–232.
13. CHEN, XY, BUSCHMANN, H., BOLM, C. Sulfoximine- and sulfilimine-based DAPSON analogs: syntheses and bioactivities. *Synlett.* **2012**, 23, 2808–2810.
14. LOPEZ-GOMEZ, M., CORONA, T., DIAZ-RUIZ, A. et al. Safety and tolerability of dapson for the treatment of patients with drug-resistant, partial-onset seizures: an open-label trial. *Neurol Sci.* **2011**, 32, 1063–1067.
15. MANGELSDORF, H., WHITE, W., JORIZZO, J. Behcet's disease. Report of twenty-five patients from the United States with prominent mucocutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol.* **1996**, 34, 745–750.
16. NICOLAS, MEO., KRAUSE, PR., GIBSON, LE. et al. Dermatitis herpetiformis – Review. *Int J Dermatol.* **2003**, 42, 588–600.
17. NIWA, Y., SAKANE, T., MIYACHI, Y. Dissociation of the inhibitory effect of dapson on the generation of oxygen intermediates—in comparison with that of colchicine and various scavengers. *Biochem Pharmacol.* **1984**, 33, 2355–2360.
18. NIWA, Y., MIYACHI, Y. Inhibitor effects of dapson on enzymatic activities of membrane phospholipids in human blood cells. *Arch Dermatol Res.* **1985**, 277, 473–477.

19. DRAYER, DE, STRONG, JM., JONES, B. et al. In vitro acetylation of drugs by human blood cells. *Drug Metab Dispos.* **1974**, 2, 499–505.
20. NIIMI, Y., KAWANA, S., KUSUNOKI, T. IgA pemphigus: A case report and its characteristic clinical features compared with subcorneal pustular dermatosis. *J Am Acad Dermatol.* **2000**, 43, 546–549.
21. THUONG-NGUYEN, V., KADUNCE, DP, HENDRIX, JD. et al. Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapson: a possible therapeutic mechanism of dapson in the treatment of IgA dermatoses. *J Invest Dermatol.* **1993**, 100, 349–355.
22. RUZICKA, T., GOERZ, G. Dapson in the treatment of lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* **1981**, 104, 53–56.
23. RUZICKA, T., WASSERMAN, SI., SOTER, NA. et al. Inhibition of rat mast cell arachidonic acid cyclooxygenase by dapson. *J Allergy Clin Immunol.* **1983**, 72, 365–370.
24. JEFFES, E., AHMED, A. Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapson. *Clin Exp Dermatol.* **1989**, 14, 132–136.
25. SCHMIDT, E., REIMER, S., KRUSE, N. et al. The IL-8 release from cultured human keratinocytes, mediated by antibodies to bullous pemphigoid autoantigen 180, is inhibited by dapson. *Clin Exp Immunol.* **2001**, 124, 157–162.
26. ABE, M., SHIMIZU, A., YOKOYAMA, Y. et al. A possible inhibitory action of diaminodiphenyl sulfone on tumour necrosis factor-alpha production from activated mononuclear cells on cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* **2008**, 33, 759–763.
27. SCHADENDORF, D, HAAS, N., NURNBERGER, F. et al. Recurrent nodular panniculitis in alpha 1-antitrypsin deficiency. Successful dapson therapy [letter]. *Hautarzt.* **1993**, 44, 653–657.
28. RIOS, C., NADER-KAWACHI, J., RODRIGUEZ-PAYÁN, AJ. et al. Neuroprotective effect of dapson in an occlusive model of focal ischemia in rats. *Brain Res.* **2004**, 999, 212–215.
29. SHIBATA K., TATEISHI T., YAMASAKI R., OHYAGI Y., KIRA J. Successful treatment of a case of steroid-dependent neuro-Sweet disease with dapsone. *Rinsho Shinkeigaku.* **2010**, 50(4):257-61.
30. POULSEN, A., HULTBERG, B., THOMSEN, K. et al. Dapson in the treatment of Kaposi's sarcoma. *Acta Derm Venereol (Stockh).* **1984**, 64, 561–563.
31. LAMMERS, AM., VAN DE KERKHOF, PC, SCHALWIJK, J. et al. Elastase, a marker for neutrophils in skin infiltrates. *Br J Dermatol.* **1986**, 115, 181–186.
32. RUBAIHAYO J., TUMWESIGYE NM., KONDE-LULE J. Trends in prevalence of selected opportunistic infections associated with HIV/AIDS in Uganda. *BMC Infect Dis.* **2015**. 15: 187.