



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2013, 1, 1-10
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

LEKI WIELOCELOWE - NOWY PARADYGMAT W PROJEKTOWANIU LEKÓW

Piotr Bojanowski^{1*}, Piotr F.J. Lipiński², Paweł Czekala¹, Dariusz Plewczyński¹

¹ Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

² Pracownia Spektroskopii i Modelowania Molekularnego, Instytut Chemii Przemysłowej im. prof. Ignacego Mościckiego
ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa

* autor korespondujący, tel: 0048 664 424 922, e-mail: bojanowski.piotr@gmail.com

Otrzymano 9.08.2012, zaakceptowany 5.09.2012, zamieszczony 28.02.2013

STRESZCZENIE

Przez co najmniej ostatnie 20 lat w chemii leków panował paradygmat „jedna choroba, jeden gen, jeden cel molekularny, jeden lek”. Rozwój biologii systemów i pogłębienie wiedzy o złożoności molekularnej chorób istotnie przesuwają proces terapeutyczny w kierunku leków oddziaływających na wiele celów molekularnych, tj. leków wielocelowych. W niniejszym artykule przedstawiamy teoretyczne i historyczne podstawy zamierzonej wielocelowości, w tym korzyści wypływające ze stosowania takich leków, oraz omawiamy zagadnienia poszukiwania związków wiodących wraz z optymalizacją parametrów farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Następnie przedstawiamy przegląd najnowszej literatury na temat różnych obszarów zastosowań leków wielocelowych oraz bieżących trendów teoretycznych.

SŁOWA KLUCZOWE: biologia systemów, polifarmakologia, leki wielocelowe, choroba Alzheimera, nowotwory, bioinformatyka, chemoinformatyka

ABSTRACT

MULTITARGET DRUGS - A NEW PARADIGM IN DRUG DESIGN

For at least recent 20 years, nearly all medicinal chemistry efforts have been governed by the paradigm "one disease, one gene, one molecular target, one drug". However, our understanding of systems biology and molecular complexity of human diseases substantially shifted current therapeutic thinking towards drugs acting upon many molecular targets, i. e. multitarget drugs. In present paper we discuss theoretical and historical background of intended multitargeting, including benefits of such drugs. The issues of lead-seeking approaches are covered along with the detailed description of pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters optimization. We review recent literature in multitarget drugs field and present current conceptual trends.

KEYWORDS: systems biology, polypharmacology, multitarget drugs, Alzheimer's disease, cancers, bioinformatics, chemoinformatics

Wstęp

Przemysł farmaceutyczny aktualnie przeżywa kryzys innowacyjności [1]. Pomimo rozwoju zaawansowanych technik badawczych, oraz nakładów finansowych na poszukiwanie nowych leków, liczba wprowadzanych na rynek substancji leczniczych pozostaje na stałym, stosunkowo niskim poziomie. Wymienia się wiele przyczyn takiego stanu rzeczy: od zbyt ścisłych regulacji dotyczących wprowadzania leku do obrotu [2], przez niesprzyjającą innowacyjności strukturę wielkich korporacji [3], aż po błędne przekonanie o nadzwyczajnej skuteczności pewnych pojedynczych technik naukowych (np. chemii kombinatorycznej). Na podstawie osiągnięć dynamicznie rozwijającej się w ostatnim czasie biologii systemów można twierdzić, że slogan: „jedna choroba, jeden gen, jeden cel molekularny, jeden lek” jest błędny.

Zaobserwowano, że selektywne substancje lecznicze, które skutecznie blokują zadany pojedynczy cel molekularny, bywają mało skuteczne w przypadku złożonych chorób,

do których należą choroby cywilizacyjne, takie jak: cukrzyca, nowotwory, choroby neurodegeneracyjne, a więc choroby o dużych kosztach społecznych. Molekularną etiologię tych chorób można opisać skomplikowaną siecią oddziaływań pomiędzy różnymi białkami i cząsteczkami sygnałowymi. W większości tych sieci mamy do czynienia ze zjawiskiem niewrażliwości fenotypowej (ang. *phenotypic robustness*), czyli takiej właściwości topologii sieci, dzięki której zablokowanie bądź usunięcie jednego z jej elementów nie powoduje wyłączenia całego szlaku, ale tylko (często chwilowe) zmniejszenie jego wydajności oraz następnie dostosowanie się choroby do nowych warunków [4].

W nowotworach prostaty głównym podejściem farmakologicznym jest tzw. „chemiczna kastracja”, która polega na blokowaniu wytwarzania 5 α -dihydrotestosteronu (DHT), głównego androgenu prostaty, bądź na blokowaniu oddziaływania DHT z receptorem androgenowym, którego aktywacja prowadzi do wzrostu prostaty. Dostępne leki początkowo powodują zahamowanie przerostu, w pewnym jednak

momencie nowotwór uwalnia się spod ich działania i przestaje być farmakologicznie kontrolowalny. Blokada jednego z elementów sieci powoduje zwiększenie transkrypcji innych białek, które wcześniej występowały w prostatie w niskim stężeniu bądź wcale [5].

Biologia systemów proponuje całościowe spojrzenie na chorobę - podejście sieciowe, zgodnie z którym lek ma blokować lub aktywować więcej niż jeden cel molekularny, będący elementem danego szlaku sygnałowego. Hopkins, w swojej pracy z 2008 roku opublikowanej w *Nature Chemical Reviews* [6] stwierdza, że farmakologia systemowa (ang. *network pharmacology*) ma szansę być nowym i przełomowym paradygmatem w projektowaniu leków, interdyscyplinarnie łączącym w sobie dorobek chemii medycznej, nowoczesnych metod komputerowych i biologii systemów.

O ile podstawy teoretyczne tej dziedziny są dopiero rozwijane, to przeświadczenie o konieczności celowania w więcej niż jedno białko jest już dość rozpowszechnione wśród naukowców i coraz więcej zespołów badawczych pracuje nad lekami wielocelowymi. W prezentowanej pracy przedstawione zostaną niektóre zagadnienia wiążące się z projektowaniem leków wielocelowych, w tym stosowane strategie oraz przykłady z literatury ostatnich lat.

Definicja i rys historyczny

Wcześniej wspomniany tradycyjny paradygmat w projektowaniu leków, tj. „jedna choroba - jeden cel”, polegający na opracowywaniu leków na jeden, starannie wybrany cel molekularny, dominował w nauce przez co najmniej ostatnie 20 lat będąc spełnieniem idei „magicznej kuli” Ehrlicha. Tymczasem, w leczeniu wielu schorzeń, aby lepiej kontrolować stan pacjenta, bądź uniknąć możliwej oporności, zaleca się podawanie kilku leków równocześnie. Przykładowo, w różnych schematach leczenia nadciśnienia, łączy się inhibitory konwertazy angiotensyny z lekami diuretycznymi, a klasycznym przykładem mieszanej farmakoterapii jest podawanie antybiotyków β -laktamowych z inhibitorami bakteryjnych β -laktamaz.

Równoczesne stosowanie kilku leków wiąże się jednak z wieloma niedogodnościami dla pacjenta i personelu medycznego, dlatego też powstały preparaty zawierające kilka leków w określonych dawkach zawartych w jednej tabletki, lub w innej postaci leku (ang. *fixed dose combinations, FDCs*) [7]. Firmy farmaceutyczne chętnie wprowadzają na rynek FDC, gdyż pozwala to na przedłużenie posiadanej przez nie ochrony patentowej starych związków, oraz przynosi duże zyski finansowe przy względnie niskim nakładzie środków.

Równoległe do FDC rozwinęło się poszukiwanie leków wielocelowych (ang. *multitarget drugs, MTD*). Definicyjnie są to leki zawierające substancję czynną działającą jednocześnie na więcej niż jeden cel molekularny (enzym, receptor itp.).

W praktyce większość związków leczniczych spełnia tę definicję, ponieważ zazwyczaj oprócz zasadniczego działania terapeutycznego posiadają one jedno lub więcej działań ubocznych, wywoływanych przez inne niż główne cele molekularne [8]. Jednak w przypadku właściwych leków wielocelowych nie są to działania niepożądane, ale takie, które pozytywnie wpływają na przebieg terapii.

Warto tutaj nadmienić, iż w literaturze spotyka się również inne określenia leków wielocelowych: leki selektywnie nieselektywne (ang. *selectively non-selective drugs*), podwójne ligandy (ang. *dual ligands*), potrójne blokery

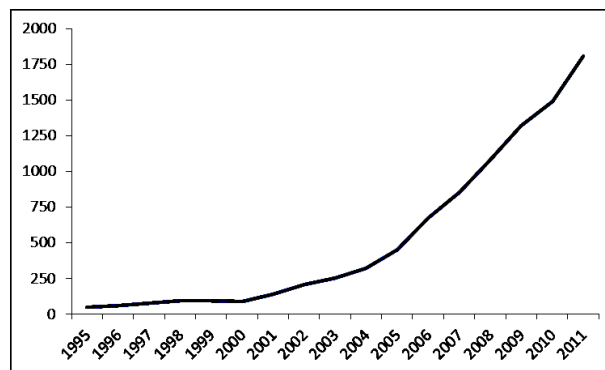
(ang. *triple blockers*), heterodimery (ang. *heterodimers*), leki wielofunkcyjne (ang. *multifunctional drug*), zaprojektowane wielokrotne ligandy (ang. *designed multiple ligands, DML*) etc.

Jedno z tych określeń - leki selektywnie nieselektywne - dobrze opisuje istotę zagadnienia. MTD są precyzyjnie wycelowane w kilka białek, dzięki czemu możliwe jest jednocześnie wpływanie na kilka istotnych mechanizmów składających się na chorobę.

Spośród zarejestrowanych leków, działających właśnie w ten sposób (przykładowe zestawiono w Tabeli 1), część, jak choćby zsyntetyzowany przez Paula Janssena haloperidol [9], odkryto w testach fenotypowych (behawioralnych) na zwierzętach laboratoryjnych, dopiero zaś później ustalono profil molekularny ich działania. Wielocelowość nie była więc wyraźnie zamierzona, ale niejako wyłoniła się jako podstawa molekularna korzystnego profilu leczniczego. Novum ostatnich lat stanowi zastosowanie metod projektowania i poszukiwania leków selektywnych do prac nad lekami typu MTD.

Korzyści z projektowania leków wielocelowych

Obserwowany wzrost (Ryc. 1) zainteresowania lekami wielocelowymi wiąże się z dostrzeżeniem wielu związanych z nimi korzyści.



Ryc. 1. Liczba artykułów zawierających zwrot „multitarget drug” w poszczególnych latach. Według Google Scholar. Statystyka ta nie uwzględnia innych stosowanych określeń, ale i tak dobrze obrazuje wzrost zainteresowania tematyką MTD.

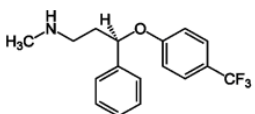
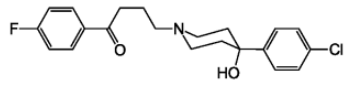
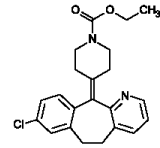
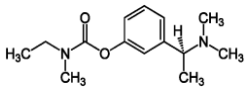
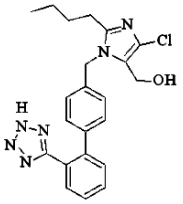
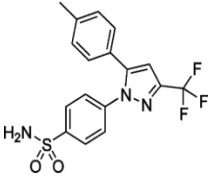
Leki wielocelowe działają kompleksowo, dlatego że uwzględniają złożoność molekularnego mechanizmu choroby i dają większe szanse na wyleczenie pacjenta oraz powstrzymanie procesu chorobowego.

Dodatkowo, w przypadku leków wielocelowych istnieje mniejsze ryzyko wystąpienia interakcji między różnymi podawanymi lekami, niż podczas terapii złożonej, co jest istotnym zyskiem wobec terapii mieszanej. Przyjęcie jednego leku jest wygodniejsze dla pacjenta, zmniejsza się również ryzyko błędnego dawkowania.

Kolejnym zyskiem jest mniejsza ilość działań niepożądanych. W terapii złożonej efekty uboczne kumulują się, co pogarsza stan chorego.

Koszt zaprojektowania leku wielocelowego zasadniczo jest taki sam jak leku jednocelowego, zatem nie wymaga dodatkowych nakładów finansowych i czasu [7].

Tabela 1. Przykłady leków działających na kilka celów molekularnych.

Lek	Wzór	Choroba	Cel główny	Cele poboczne
Fluoksetyna		Depresja	SERT	5HT1a, 5HT1d, α 2, DET, NET, NK1
Haloperidol		Schizofrenia	D2	D4, 5HT1a, 5HT1d, SERT
Loratadyna		Alergie	H1	5-LO, B1, H3, D4, NK1, PAF, TX-A2
Riwastygmina		Choroba Alzheimerera	AChE	SERT, MAO
Losartan		Nadciśnienie tętnicze	AT-1	AT-2, ET _A
Celekoksyb		Stany zapalne	COX-2	5-LO, GR, uwalnianie NO

5HT - receptor dla serotoniny, **α 2** - receptor α 2, **DET** - transporter dopaminy, **NET** - transporter noradrenaliny, **NK1** - receptor dla neurokininy 1, **PAF** - czynnik aktywujący płytki, **D4** - receptor dopaminowy D4, **D2** - receptor dopaminowy D2, **H1** - receptor histaminowy H1, **H3** - receptor histaminowy H3, **SERT** - transporter serotoniny, **5-LO** - 5-lipooksygenaza, **B1** - receptor bradykininy, **TX-A2** - receptor A2 dla tromboksanu, **AT-1** - receptor dla angiotensyny 1, **AT-2** - receptor dla angiotensyny 2, **ET_A** - receptor dla endoteliny A, **COX-2** - cyklooksygenaza 2, **GR** - receptor glukokortykoidowy.

Wyzwania

Z drugiej jednak strony, opracowanie leku wielocelowego jest procesem trudnym i złożonym, ponieważ należy:

1. uzyskać związek wiodący działający na dwa lub na więcej celów molekularnych;
2. uzyskać odpowiedni stosunek aktywności wobec różnych celów molekularnych;
3. uzyskać odpowiednią selektywność względem innych podobnych celów molekularnych, na które lek nie powinien oddziaływać;
4. zachować odpowiednie właściwości fizykochemiczne, które pozwolą na doustne stosowanie przy dobrej farmakokinetyce.

Wybór związków wiodących

Podstawowym etapem prac nad nowym lekiem, także lekiem wielocelowym, jest wybór związku wiodącego. Jest to etap o fundamentalnym znaczeniu, gdyż zły związek wiodący skazuje cały projekt na porażkę. Morphy wyróżnił [10] dwa podejścia w poszukiwaniu związków wiodących dla leków wielocelowych: oparte na przesiewaniu (ang.

screening-based), lub oparte na wiedzy (ang. *knowledge-based*).

W pierwszym z nich, przesiewa się zestawy związków wobec wybranych kilku celów molekularnych *in vitro*, ustalając w ten sposób, które z nich będą wobec nich jednocześnie aktywne. Biblioteki poddane przesiewowi mogą być bardzo obszerne i zróżnicowane chemicznie, albo też bardziej wyspecjalizowane, zawierające konkretną klasę związków chemicznych.

W przypadku poszukiwania leków wielocelowych, przesiewy dużych baz związków nie zdają egzaminu [7], natomiast z powodzeniem stosuje się przesiewanie wybranej grupy związków z wcześniejszych badań dla których znana jest aktywność wobec pierwszego celu molekularnego, drugiego i następnych. Związek mający najkorzystniejszy profil receptorowy wybierany jest jako związek wiodący do dalszych prac.

Drugie podejście, oparte na wiedzy, nazywane jest też metodą łączenia szkieletów (ang. *framework combination*). Typowo, wybiera się dwa związki, z których każdy jest dobrym ligandem dla jednego z dwóch różnych celów molekularnych, a następnie próbuje się połączyć cechy

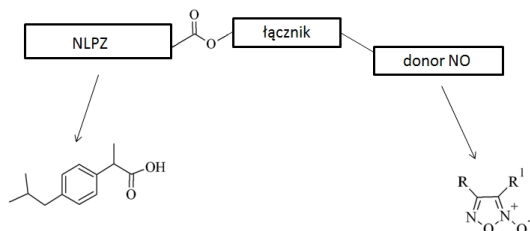
strukturalne obu cząsteczek w jednej molekuie chemicznej w celu otrzymania związku o podwójnej aktywności. Dużą zaletą takiego podejścia jest możliwość skorzystania z obfitej wiedzy strukturalnej dostępnej zazwyczaj z poprzednich badań skoncentrowanych na pojedynczych celach terapeutycznych.

Połączenie elementów cząsteczek przeprowadza się na trzy sposoby: przez łączenie (ang. *link*), stopienie (ang. *fuse*) lub zlanie (ang. *merge*) obu cząsteczek ze sobą, co ilustruje Tabela 2 [7].

Tabela 2. Sposoby łączenia szkieletów. Przykłady według [3].

Ligandy złączone		<p style="text-align: center;">Łącznik</p> <p style="text-align: center;">Grupa uwalniająca NO NLPZ</p>	[11]
Ligandy stopione		<p style="text-align: center;">Związek aktywny wobec receptora gastryny Antagonista receptora H2 Antagonista receptora H2 aktywny wobec receptora gastryny</p>	[12]
Ligandy zlane		<p style="text-align: center;">Rywastygmina Fluoksetyna</p> <p style="text-align: center;">Dalsza optymalizacja</p>	[13]

Łączenie polega na opracowaniu łącznika (ang. *linker*), który może być metabolicznie niestabilny lub stabilny. Jeden koniec związku oddziałuje na pierwszy z celów molekularnych, drugi zaś na kolejny z nich. Jeśli łącznik jest niestabilny, to mamy do czynienia z substancją podobną do proleku - po przedostaniu się do organizmu chorego, lek rozpada się na dwie cząsteczki, które działają niezależnie na swoje indywidualne cele molekularne.



Ryc. 2. Ilustracja połączenia klasycznego leku z grupy NLPZ z donorem tlenu azotu [11].

Doskonałym przykładem łączenia farmakoforów są prace Gasco i wsp. [11]. Zespół ten, za pomocą alkilowego łącznika, kombinował ze sobą klasyczny NLPZ ibuprofen i furoksanowe ugrupowania uwalniające tlenek azotu (Ryc. 2, Tabela 2). W ten sposób uzyskano związki o działaniu zarówno przeciwzapalnym jak i przeciwplatekciowym, ale znacznie mniej uszkadzające śluzówkę żołądka. Dzięki zastosowaniu NLPZ atakującego kaskadę kwasu arachidonowego i jednocześnie donora NO, który powoduje wzrost produkcji śluzu oraz zwiększenie przepływu krwi w śluzówce, możliwe jest stworzenie leku do stosowania w profilaktyce miażdżycy bez obawy o uszkodzenie śluzówki żołądka przy długotrwałym podawaniu.

Drugie podejście łączenia szkieletów polega na bezpośrednim łączeniu („stapianiu”, ang. *fuse*) cząsteczek, bez użycia łącznika. Ishihara i wsp. [12] połączyli w ten sposób ze sobą hydrofilowego antagonistę receptorów histaminowych H₂ i hydrofobowy związek aktywny wobec receptora gastryny (Tabela 2). Ponieważ farmakofory obu receptorów nie nakładają się, konieczne było poszukiwanie możliwego miejsca wprowadzenia drugiej cząsteczki. Ostatecznie ustalono, że najkorzystniejsze będzie połączenie przez grupę metylową. Uzyskany związek wykazywał wysoką aktywność wobec receptora H₂ i całkiem dobrą wobec receptora gastryny.

Najciekawszym podejściem łączenia szkieletów wydaje się „zlewanie” związków (ang. *merge*), poprzez nałożenie podobnych elementów należących do obu cząsteczek w celu uzyskania pojedynczego aktywnego terapeutycznie związku. Jest to szczególnie efektywne, gdy obie substancje mają kilka wspólnych elementów strukturalnych, np. pierścień heterocykliczny, grupę hydroksylową itp. Kogen i wsp. [13] zastosowali ten schemat w pracy nad podwójnym inhibitorem acetylocholinoesterazy (AChE) i białka transportującego serotoninę (SERT) (Tabela 2).

Podstawą pracy był szkielet rywastygminy, będącej inhibitorem AChE. Analizując dane na temat jej aktywności stwierdzono, że posiada ona trzy istotne elementy farmakoforowe warunkujące jej aktywność jako inhibitora AChE, ale brakuje jej czwartego hydrofobowego elementu oddziałującego z SERT. Zauważono również, że fragment fenoksyetylowy z cząsteczki fluoksetyny, będącej inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), może uzupełnić powyższy brak. Związek powstały w wyniku złączenia obu farmakoforów był następnie usztywniony konformacyjnie

przez wprowadzenie siedmioczłonowego pierścienia. Zoptymalizowana cząsteczka charakteryzuje się bardzo wysokim powinowactwem do obu celów molekularnych.

Tabela 3. Porównanie dwóch sposobów projektowania cząsteczki leku wielocelowego.

Cechy charakterystyczne podejścia opartego na przesiewie i na łączeniu szkieletów w projektowaniu leków wielocelowych.

<u>Podejście przesiewowe.</u>	<u>Podejście oparte na łączeniu szkieletów.</u>
Może dostarczyć nowych, dotychczas nieznanymi farmakoforów.	Ma zastosowanie gdy znane są ligandy dla każdego celu molekularnego.
Może dostarczyć ligandów o kompleksowym działaniu, które są nieosiągalne w łączeniu szkieletów.	Wykorzystując znane dane dotyczące zależności struktura-aktywność pozwala ocenić możliwości projektu i ułatwić dalszą optymalizację.
Może dostarczyć ligandów o lepszych parametrach fizykochemicznych i farmakokinetycznych.	Pozwala z łatwością dostarczyć leków wielocelowych podawanych dożylnie lub używanych jako narzędzia biochemiczne, nawet przy dużej różnicy obu farmakoforów.
Szansa powodzenia jest mała dla niepowiązanych celów molekularnych.	Dodanie drugiej aktywności może być trudne przy jednoczesnym utrzymaniu dobrych parametrów farmakokinetycznych i pierwszej aktywności.

Optymalizacja profili aktywności i selektywności leków wielocelowych

Po uzyskaniu podwójnego ligandu, należy zoptymalizować wartość stosunku aktywności na oba cele molekularne. W zależności od potrzeb terapeutycznych, stosunek aktywności może być wyrównany lub zróżnicowany.

Duloksetyna (lek przeciwdepresyjny), będąca jednocześnie inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, działa na oba cele mniej więcej z takim samym powinowactwem chemicznym, dlatego też jest lekiem lepiej działającym w porównaniu do wcześniej opracowanej wenlafaksyny, która cechowała się aż 30-krotną różnicą *in vitro* aktywności wobec obu celów molekularnych [14].

Zróżnicowanie aktywności jest szczególnie ważne, jeśli w obu celach molekularnych wymagany jest inny poziom nasycenia w celu otrzymania korzystnego efektu terapeutycznego. Na przykład klozapina (atypowy neuroleptyk) działa najlepiej przy 60% wysyceniu receptorów D₂, dlatego jej aktywność wobec receptorów D₂ i 5-HT_{2A} w odpowiednio niskim stosunku pozwala na uzyskanie atypowego efektu neuroleptycznego [15].

Poza uzyskaniem odpowiedniego stosunku aktywności, ważna jest jeszcze selektywność danego związku chemicznego. Najczęściej problem ten dotyczy sytuacji, kiedy oba cele opracowanego związku chemicznego są ze sobą spokrewnione, np. należą do jednej rodziny białek, takich jak GPCR, czy kinazy. Powstaje wtedy niebezpieczeństwo, że przy poszukiwaniu związku wiodącego zachowano takie cechy strukturalne, które predysponują związek do aktywności na więcej niż tylko dwa (lub kilka wybranych) białek z danej rodziny.

Właściwości fizykochemiczne

Jednym z istotnych elementów procesu projektowania i odkrywania leków jest optymalizacja właściwości farmakokinetycznych opracowywanej substancji czynnej. W 1997 roku Christopher Lipiński na podstawie analizy wielu struktur zarejestrowanych leków ogłosił w jednej z prac tzw. regułę Lipińskiego (ang. *Lipinski's Rule of Five, RO5*) opisującą zasadnicze cechy fizykochemiczne, którymi charakteryzują się znane leki o dobrej biodostępności przy podaniu doustnym [16].

Według niej, aby substancja mogła wykazywać korzystną farmakokinetykę po jej podaniu doustnym, nie powinna łamać więcej niż jednej z poniższych reguł:

1. Nie więcej niż 5 donorów wiązań wodorowych;
2. Nie więcej niż 10 akceptorów wiązań wodorowych;
3. Masa molowa poniżej 500 daltonów;
4. Współczynnik podziału oktanol-woda (logP) poniżej 5.

Pomimo wykazania pewnych niedoskonałości powyższych kryteriów, ich modyfikacji czy rozszerzenia, RO5 jest powszechnie przyjmowana jako standard przy projektowaniu leków, zatem dotyczy również leków wielocelowych.

Należy zauważyć, że najczęściej leki wielocelowe są cięższe i bardziej lipofilowe od typowych obecnie dostępnych leków doustnych. Wynika to z zastosowania strategii łączenia szkieletów molekularnych. W wielu przypadkach udaje się bowiem uzyskać tylko bardzo niewielki stopień ich nałożenia, co powoduje znaczny wzrost rozmiarów tak opracowanej cząsteczki, a w efekcie spadek jej biodostępności.

Mimo że leki wielocelowe uzyskane w wyniku procedury przesiewania są średnio lżejsze i mniej lipofilowe niż te powstałe przy łączeniu szkieletów, to jednak to drugie podejście jest znacznie wygodniejszą strategią optymalizacyjną. Pozwala ono bowiem na wykorzystanie informacji strukturalno-farmakologicznej o każdym z użytych szkieletów. Możliwość ścisłego nałożenia dla poszczególnych par rodzin związków chemicznych warunkuje uzyskanie w końcowym etapie leku dostępnego doustnie. Ogranicza to tym samym liczbę par celów molekularnych, na które będzie można wpływać jednocześnie, stosując lek wielocelowy. W niektórych przypadkach uzyskanie takiego związku jest zupełnie niemożliwe, albo przynajmniej bardzo utrudnione.

Nie zawsze jednak poszukujemy leku działającego doustnie. Zaletą podejścia łączenia szkieletów za pomocą łączników jest możliwość szybkiego uzyskania związków gotowych do podania dożylnego, działających na bardzo zróżnicowane cele molekularne. W takim przypadku większość rozważań fizykochemicznych dotyczących leków doustnych nie jest tak istotna.

Bieżące trendy

Najpopularniejsze obszary

Projektowanie leków wielocelowych, jako coraz popularniejsze, doczekało się wielu prac przeglądowych [10],[17-22] oraz publikacji książkowych [23-25].

Do najpopularniejszych chorób do których leczenia projektuje się leki wielocelowe, należą m. in. nadciśnienie, ból i zapalenia, zaburzenia krzepnięcia, miażdżyca, depresja, astma i cukrzyca. Najbardziej jednak perspektywiczną dla MTD dziedziną jest onkologia (Tabela 4). Spośród niedawno zatwierdzonych, bądź znajdujących się w zaawansowanych etapach badań klinicznych substancji wielocelowych, znacząca ich większość ma być stosowana w leczeniu różnego rodzaju nowotworów. Szczególna popularność tej

strategii wiąże się z możliwym unikaniem powstawania oporności nowotworów dzięki blokadzie więcej niż jednego elementu szlaku sygnałowego istotnego dla rozwoju choroby.

Dobrym przykładem jest tutaj Sunitinib, dopuszczony w 2006 roku do stosowania w nowotworze nerwowokomórkowym i nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego. Jest to lek blokujący wybiórczo receptory kinaz tyrozynowych: receptory dla płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR), receptory dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGFR), oraz białko KIT i FSM-podobną kinazę tyrozynową (FLT3) [26].

Kolejnym stosowanym od 2007 roku lekiem przeciwnowotworowym o mnogim mechanizmie działania jest Lapatinib. Ten podwójny bloker działa na wewnątrzkomórkową kinazę tyrozynową receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), oraz receptor HER2/neu komórek nowotworowych. Jest on dopuszczony do stosowania w leczeniu guzów litych sutka i płuc.

Z podobnych względów MTD zaczynają być popularne w projektowaniu leków przeciwbakteryjnych, gdzie oporność lekowa staje się coraz bardziej palącym problemem medycznym, ale też społecznym i ekonomicznym.

Z lekami wielocelowymi są związane bardzo duże nadzieje przy poszukiwaniu leku na chorobę Alzheimera. Jest to schorzenie neurodegeneracyjne o złożonej etiologii, spowodowane odkładaniem się w neuronach β -amyloidu i białka τ , wysokim poziomem stresu oksydacyjnego, dużym stężeniem jonów metali i zbyt niskim poziomem acetylocholino. W Tabeli 5 przedstawiono przykłady związków wielocelowych o potencjalnym zastosowaniu w chorobie Alzheimera, zaś w Tabeli 6 w chorobach psychicznych.

Wzrost wielocelowości

Ostatnio obserwowany jest stopniowy wzrost ilości zatwierdzanych leków wielocelowych. Według Wanga i wsp. średnia liczba celów molekularnych nowozatwierdzonych leków (analiza dotyczyła lat 2000-2009) wzrosła do 2,5 w porównaniu do 1,8 dla starszych leków (sprzed 2006 roku) [40]. Autorzy stawiają również tezę, że zyski ze sprzedaży nowego leku są proporcjonalne od ilości celów molekularnych, na które on oddziałuje [41].

Zmiany koncepcyjne

Z punktu widzenia strategii projektowania leków wielocelowych, należy wspomnieć o wzroście znaczenia projektowania opartego na fragmentach (ang. *fragment-based drug design, FBDD*). Związane jest to z dążeniem do opracowywania leków biodostępnych doustnie, a co za tym idzie o względnie niskiej masie cząsteczkowej. FBDD ma zastąpić strategię łączenia szkieletów. [42]

Hopkins zauważył, że niskocząsteczkowe fragmenty są bardzo często wielocelowymi ligandami, a ich zdolność do wiązania się z dużą liczbą celów molekularnych jest bezpośrednio związana z ich masą. Proponuje się zatem przesiew samych fragmentów, czyli cząsteczek często występujących jako podstruktury leków, wobec badanych celów molekularnych. Następnie są wybierane i optymalizowane tylko te, które najlepiej wiążą się z danymi receptorami.

Przewaga FBDD nad podejściem łączenia szkieletów polega na niższej masie wyjściowej optymalizowanej cząsteczki, a co za tym idzie większej dowolności wprowadzania modyfikacji chemicznych przez dodawanie kolejnych podstawników, pierścieni lub innych ugrupowań.

Tabela 4. Niektóre nowe leki wielocelowe stosowane w terapii nowotworów - zatwierdzone, bądź w zaawansowanych badaniach klinicznych. Według [27] i własnej kwerendy.

Lek	Choroba	Cele molekularne
AB-869	Guzy lite, ostra białaczka szpikowa	VEGFR2, FLT3, CSF1R
AMG-706	Rak tarczycy, nie-drobnokomórkowy rak płuc	VEGFR2, FLT1, FLT4, KIT
AST-487	Ostra białaczka szpikowa, rak tarczycy	FLT3, KIT
CHIR-258/TKI-258	Szpiczak mnogi, ostra białaczka szpikowa	FLT3, FGFR3
CHIR-265/RAF-265	Czerniak	VEGFR2, BRAF
Flavopiridol	Rak jelita grubego, rak wątroby, przewlekła białaczka limfatyczna, rak trzustki	CDK2, CDK9, CDK5, CDK9
Dasatinib	Białaczka szpikowa, zaawansowany rak prostaty	ABL1, SRC
GW-786034	Rak nerki, rak sutka	VEGFR2, FLT1, FLT4
Imatinib	Przewlekła białaczka szpikowa, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego	ABL1, KIT, PDGFRB
JNJ-7706621	Czerniak	CDK2, AURKB
Lapatinib	Rak sutka	EGFR
MLN-518	Ostra białaczka szpikowa,	FLT3, KIT
Roscovitine/CYC-202	Nie-drobnokomórkowy rak płuc	CDK1, CDK2, CDK5, CDK7
Sorafenib	Rak nerki, rak wątrobowokomórkowy	VEGFR2, BRAF
Sunitinib	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, rak nerki	PDGFRB, VEGFR2, KIT, FLT3
ZD-6474	Nie-drobnokomórkowy rak płuc, drobnokomórkowy rak płuc, szpiczak mnogi	EGFR, VEGFR2, RET

VEGFR-receptor dla śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń, FLT3-fsm podobna kinaza tyrozynowa, CSF1R- receptor czynnika stymulującego powstawanie kolonii, KIT-białko KIT, FGFR3-receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów, BRAF-białko odpowiedzialne za regulację ścieżki sygnałowej kinaz MAP/ ERK, ABL1- pro onkogen, cytoplazmatyczne i jądrowe białko o aktywności kinazy tyrozynowej, SRC-kinaza tyrozynowa SRC, CDK-kinazy zależne od cyklin, PDGFRB-receptor dla płytkowego czynnika wzrostu typu B, AURKB-kinaza Aurory B, EGFR-receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu, RET-receptor dla czynników neurotropowych.

Tabela 5. Przykłady cząsteczek wielocelowych o potencjalnym zastosowaniu w chorobie Alzheimera.

Cząsteczka	Cele molekularne - mechanizm działania	Źródło
AP2238	AChE i indukowana acetylocholiną agregacji β -amyloidu	[28]
12k	MAO, AChE	[29]
Lipocrine	AChE, ROS, indukowana acetylocholiną agregacji β -amyloidu	[30]
1-BYT	ROS, chelatacja jonów	[31]
T6FA	AChE, ROS	[32]
Ladostigil	AChE, MAO-B	[33]
Caproctamine	AChE, receptor M2	[34]

AChE - acetylocholinoesteraza, MAO - monoaminooksydaza, ROS - reaktywne formy tlenu, M2 - receptory muskarynowe 2.

Tabela 6. Przykłady cząsteczek wielocelowych o potencjalnym zastosowaniu w chorobach psychicznych.

Cząsteczka	Choroba	Cele molekularne -mechanizm działania	Źródło
Wenlafaksyna	Depresja	SERT, NET, DAT	[7]
JNJ-7925476	Depresja	SERT, NET, DAT	[35]
Związek 2	Depresja	SERT, 5-HT12	[36]
Związek 6	Depresja	SERT, NK1	[37]
VP1.15	Schizofrenia	PDE4, GSK-3	[38]
Lurasidone	Schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa	α 2, D2, 5HT2a, 5HT7, 5HT1a	[39]
Blonanserin	Schizofrenia	5HT2, D2, α 1	[39]
Cariprazine	Schizofrenia i choroba afektywna dwubiegunowa	D2 i D3	[39]

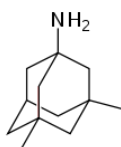
SERT-transporter serotoniny, NET- transporter noradrenaliny, DAT-transporter dopaminy, 5HT- receptory serotoninowe, NK1- receptor neurokininy 1, PDE4- fosfodiesteraza 4, GSK-3-kinaza 3 syntazy glikogenu, D2, D3- receptory dla dopaminy.

Poszukiwanie ligandów wielocelowych o umiarkowanej wiązalności

Postępy biologii systemów wskazują jeszcze jeden potencjalny kierunek rozwoju dla leków wielocelowych, a mianowicie poszukiwanie ligandów wielocelowych o umiarkowanej wiązalności.

Dotychczas pożądane były raczej leki selektywnie nie-selektywne, ale o wysokim powinowactwie dla zadanych celów molekularnych. Tymczasem prace Csermely'ego i wsp. [43] nad zachowaniem sieci metabolicznych i sygnałowych sugerują, że częściowa blokada kilku, najlepiej dość rozproszonych, elementów ścieżek sygnałowych daje najlepszy efekt systemowy, lepszy niż ten uzyskany przez ścisłą blokadę wybranego, nawet najważniejszego pojedynczego celu molekularnego. Mamy tu do czynienia ze zjawiskiem leżącym np. u podstaw synergizmu niektórych połączeń terapeutycznych, gdzie do leku dodaje się bardzo małą dawkę innej substancji leczniczej (np. morfina i kanabinoidy), uzyskując spotęgowany efekt leczniczy.

Powyższe obserwacje tłumaczą wzrastającą popularność w naukach farmaceutycznych stosowania małych, ale wysoce wielocelowych cząsteczek leczniczych. Interesującym przykładem potencjalnej skuteczności takich leków jest memantyna - cząsteczka o masie zaledwie 179 u oraz nietypowej, „nie-lekopodobnej” budowie (adamantan z grupą aminową) (Ryc. 3). Wiązalność memantyny z receptorem NMDA jest raczej niska ($IC_{50} \sim 1 \mu M$), ale mimo to uzyskano dobre wyniki w leczeniu choroby Alzheimer'a, przy dużo niższej toksyczności w porównaniu do innych, bardziej „klasycznych” leków [44].



Ryc. 3. Wzór memantyny.

Podsumowanie

Powyżej opisane przykłady pokazują, że projektowanie leków wielocelowych jest obecnie bardzo popularnym tematem wielu prac badawczych. Obserwujemy powolne przesuwanie się paradygmatu chemii medycznej w stronę świadomego wykorzystania zebranej do tej pory wiedzy na temat złożoności szlaków sygnałowych i metabolicznych w organizmach żywych.

Wyzwania stojące przed naukowcami dotyczą przede wszystkim rozwinięcia odpowiednich narzędzi (w tym nowych i interdyscyplinarnych metod obliczeniowych [45]), które pozwolą na skuteczne osiąganie zamierzonych profili aktywności leków wielocelowych.

Prace nad metodami *in silico* i doświadczalnymi, prowadzące do skutecznego rozwiązywania problemów wielocelowości, będą wymagały wiele wysiłku, przede wszystkim koncepcyjnego. Nasza grupa badawcza na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego stawia sobie za cel interdyscyplinarne prace łączące nauki chemiczne, biologiczne i systemowe w celu jak najlepszego zrozumienia złożonych procesów odpowiedzialnych za powstanie i przebieg chorób cywilizacyjnych. Przykłady już osiągniętych sukcesów krajowych i zagranicznych pokazują możliwości nowego paradygmatu, zachęcając badaczy oraz

firmy farmaceutyczne do poszukiwania już nie magicznej kuli Ehrlicha ale - według określenia Rotha [46] - magicznej dubeltówki (ang. *magic shotgun*), która jednym strzałem trafi w złożoną etiologię choroby.

Wykaz skrótów

5HT	receptor dla serotoniny
5-LO	lipooksygenaza
ABL1	proonkogen, cytoplazmatyczne i jądrowe białko o aktywności kinazy tyrozynowej
AChE	acetylocholinoesteraza
AT-1	receptor dla angiotensyny 1
AT-2	receptor dla angiotensyny 2
AURKB	kinaza Aurory B
B1	receptor bradykininy
BRAF	białko odpowiedzialne za regulację ścieżki sygnałowej kinaz MAP/ ERK
CDK	kinazy zależne od cyklin
COX-2	cyklooksygenaza
CSF1R	receptor czynnika stymulującego powstawanie kolonii
D2,D4	receptory dla dopaminy
DET	transporter dopaminy
DHT	5 α -dihydrotestosteron
DML	zaprojektowane wielokrotne ligandy, ang. <i>designed multiple ligands</i>
EGFR	receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu
ETa	receptor dla endoteliny
FBDD	projektowanie leków oparte na fragmentach, ang. <i>fragment-based drug design</i>
FDC	preparaty zawierające kilka leków w określonych dawkach zawartych w jednej tabletkie lub innej postaci leku, ang. <i>fixed dose combinations</i>
FGFR3	receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów
FLT3	fsm podobna kinaza tyrozynowa
GR	receptor glukokortykoidowy
GSK-3	kinaza 3 syntazy glikogenu
KIT	białko KIT
M2	receptor muskarynowy
MAO	monoaminioksydaza
MTD	leki wielocelowe, ang. <i>multitarget drugs</i>
NET	transporter noradrenaliny
NK1	receptor dla neurokininy
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
PAF	czynnik aktywujący płytki
PDE4	fosfodiesteraza 4
PDGFRB	receptor dla płytkowego czynnika wzrostu typu B
RET	receptor dla czynników neurotropowych
RO5	reguła Lipińskiego
ROS	reaktywne formy tlenu
SERT	transporter serotoniny
SRC	kinaza tyrozynowa SRC
TX-A2	receptor A2 dla tromboksanu
VEGFR	receptor dla śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń
$\alpha 2$	receptor alfa 2

Bibliografia

1. S. M. Paul, D. S. Mytelka, C. T. Dunwiddie, C. C. Persinger, B. H. Munos, S. R. Lindborg, A.L. Schacht, How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2010, 9, 203-214.
2. M. Hu, K. Schultz, J. Sheu, D. Tschopp, The Innovation Gap in Pharmaceutical Drug Discovery & New Models for R&D Success, Kellogg School of Management, 2007.
3. L. J. S. Knutsen, Drug discovery management, small is still beautiful: Why a number of companies get it wrong, *Drug Discov. Today*, 2011, 16, 476-484.
4. B. C. Daniels, Y. J. Chen, J. P. Sethna, R. N. Gutenkunst, C. R. Myers., Sloppiness, robustness, and evolvability in systems biology, *Curr. Opin. Biotechnol.* 2008, 19, 389-395.
5. M. D. Sadar, M. Hussain, N. Bruchovsky, Prostate cancer: molecular biology of early progression to androgen independence, *Endocr. Relat. Cancer*, 1999, 6, 487-502.
6. A. L. Hopkins, Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery, *Nat. Chem. Biol.* 2008, 4, 682-690.
7. R. Morphy, Z. Rankovic, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 549-571, pod redakcją: C. G. Wermuth, M. J. Bowker, H. Kubinyi, i wsp. Elsevier 2008.
8. E. Jenwitheesuk, J. A. Horst, K. L. Rivas, W. C. Van Voorhis, R. Samudrala, Novel paradigms for drug discovery: computational multitarget screening, *Trends Pharmacol. Sci.*, 2008, 29, 62-71.
9. B. Granger, S. Albu, The haloperidol story, *Ann. Clin. Psychiatry*, 2005, 17, 137-140.
10. R. Morphy, Z. Rankovic, Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 6523-6543.
11. M. L. Lolli, C. Cena, C. Medana, L. Lazzarato, G. Morini, G. Coruzzi, S. Mananrini, R. Fruttero, A. Gasco, A New Class of Ibuprofen Derivatives with Reduced Gastrotoxicity, *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 3463-3468.
12. Y. Kawanishi, S. Ishihara, T. Tsushima, K. Seno, M. Miyagoshi, S. Hagishita, M. Ishikawa, N. Shima, M. Shimamura, Y. Ishihara, Synthesis and pharmacological evaluation of highly potent dual histamine H₂ and gastrin receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 1427-1430.
13. N. Toda, K. Tago, S. Marumoto, K. Takami, M. Ori, N. Yamada, K. Koyama, S. Naruto, K. Abe, R. Yamazaki, T. Hara, A. Aoyagi, Y. Abe, T. Kaneko, H. Kogen, A conformational restriction approach to the development of dual inhibitors of acetylcholinesterase and serotonin transporter as potential agents for Alzheimer's disease, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11, 4389-4415.
14. F. P. Bymastera, E. E. Beedlea, J. Findlayb, P. T. Gallagherb, J. H. Krushinskia, S. Mitchellb, D. W. Robertsona, D. C. Thompsona, L. Wallaceb, D. T. Wonga, Duloxetine (Cymbalta™), a dual inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 447-4480.
15. S. Nyberg, B. Eriksson, G. Oxenstierna, C. Halldin, L. Farde, Suggested Minimal Effective Dose of Risperidone Based on PET-Measured D₂ and 5-HT_{2A} Receptor Occupancy in Schizophrenic Patients, *Am. J. Psychiatry*, 1999, 156, 869-875.
16. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Freaney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1997, 23, 3-25.
17. R. Morphy, C. Kay, Z. Rankovic, From magic bullets to designed multiple ligands, *Drug Discov. Today*, 2004, 9, 641-651.
18. R. Morphy, Z. Rankovic, Design of Multitarget Ligands, in *Lead Generation Approaches in Drug Discovery*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA2010.
19. M. L. Bolognesi, M. Rosini, V. Andrisano, M. Bartolini, A. Minarini, V. Tumiatti, C. Melchiorre, MTDL Design Strategy in the Context of Alzheimer's Disease: From Lipocrine to Memoquin and Beyond, *Curr. Pharm. Des.*, 2009, 15, 601-613.
20. A. Petrelli, S. Giordano, From single- to multi-target drugs in cancer therapy: when aspecificity becomes an advantage, *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15, 422-432.
21. L. Costantino, D. Barlocco, Designed Multiple Ligands: Basic Research vs Clinical Outcomes, *Curr. Med. Chem.*, 2012, 19, 3353-3387.
22. M. Bajda, N. Guzior, M. Ignasik, B. Malawska, Multi-target-directed ligands in Alzheimer's disease treatment, *Curr. Med. Chem.*, 2011, 18, 4949-4975.
23. J. R. Morphy, C. J. Harris, *Designing Multi-Target Drugs*, RCS Publishing, 2012.
24. J. U. Peters, *Polypharmacology in Drug Discovery*, Wiley, 2012.
25. L. Kupersmidt, *Novel Multi-Target Therapies for Neurodegenerative Diseases Treatment*, Lambert Academic Publishing, 2012.
26. L. Sun, C. Liang, S. Shirazian, Y. Zhou, T. Miller, J. Cui, J. Y. Fukuda, J. Y. Chu, A. Nematalla, X. Wang, H. Chen, A. Sistala, T.C. Luu, F. Tang, J. Wei, C. Tamg, Discovery of 5-[5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-(3Z)-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic Acid(2-Diethylaminoethyl)amide, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 1116-1119.
27. X. H. Ma, Z. Shi, C. Tan, Y. Jiang, M. L. Go, B. C. Low, Y. Z. Chen, In-silico approaches to multi-target drug discovery: computer aided multi-target drug design, multi-target virtual screening, *Pharm. Res.*, 2010, 27, 739-749.
28. L. Piazzii, A. Rampa, A. Bisi, S. Gobbi, F. Belluti, A. Cavalli, M. Bartolini, V. Andrisano, P. Valenti, M. Racantani, 3-(4-[Benzyl(methyl)amino]methylphenyl)-6,7-dimethoxy-2H-2-chromenone (AP2238) inhibits both acetylcholinesterase and acetylcholinesterase-induced b-amyloid aggregation: a dual function lead for Alzheimers disease therapy, *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 2279-2282.
29. D. M. Fink, M. G. Palermo, G. M. Bores, F. P. Huger, B. E. Kurys, M. C. Merriman, G. E. Olsen, W. Petko, G. J. O'Malley, Imino 1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolecarbamates as dual inhibitors of acetylcholinesterase and monoamine oxidase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6, 625-630.
30. M. Rosini, V. Andrisano, M. Bartolini, M. L. Bolognesi, P. Hrelia, A. Minarini, A. Tarozzi, C. Melchiorre, Rational Approach To Discover Multipotent Anti-Alzheimer Drugs, *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 360-363.
31. H.F. Ji, H.Y. Zhang, A new strategy to combat Alzheimers disease. Combining radical-scavenging potential with metal-protein-attenuating ability in one molecule, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, 21-24.
32. R. Pi, X. Mao, X. Chao, Z. Cheng, M. Liu, X. Duan, M. Ye, X. Chen, Z. Mei, P. Liu, W. Li, Y. Han, Tacrine-6-Ferulic Acid, a Novel Multifunctional Dimer, Inhibits Amyloid-b-Mediated Alzheimer's Disease-Associated Pathogenesis In Vitro and In Vivo, *PLoS ONE*, 2012, 7, 1-8.
33. O. Weinreb, S. Mandel, O. Bar-Am, M. Yogev-Falach, Y. Avramovich-Tirosh, T. Amit, M.B. Youdim, Multifunctional neuroprotective derivatives of rasagiline as anti-Alzheimer's disease drugs, *Neurotherapeutics*, 2009, 6, 163-174.
34. C. Melchiorre, V. Andrisano, M. L. Bolognesi, R. Budriesi, A. Cavalli, V. Cavarini, M. Rosini, V. Tumiatti, M. Recanatini, Acetylcholinesterase noncovalent inhibitors based on a polyamine backbone for potential use against Alzheimer's disease, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 4186-4189.
35. B. P. Guiard, M. El Mansari, P. Blier, Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors, *Curr. Drug Targets*, 2009, 10, 1069-1084.
36. M. B von Neil, M. S. Beer, J. L. Castro, S. K. F. Cheng, D. C. Evans, A. Heald, L. Hitzel, P. Hunt, R. Mortishire-Smith, D. O'Connor, A.P. Watt, A. M. MacLeod, Parallel synthesis of 3-aryloxy-2-propanolamines and evaluation as dual affinity 5-HT_{1A} and 5-HT re-uptake ligands, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9, 3243-3248.
37. T. Ryckmans, L. Blancon, O. Berton, C. Genicot, Y. Lamberty, B. Lallemand, P. Pasau, N. Pirlot, L. Quere, P. Talaga, First dual NK1 antagonists-serotonin reuptake inhibitors: synthesis and SAR of a new class of potential antidepressants, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 12, 261-264.

38. T. V. Lipina, V. Palomo, C. Gil, A. Martinez, J. C. Roder, Dual inhibitor of PDE7 and GSK-3 α acts as antipsychotic and cognitive enhancer in C57BL/6J mice, *Neuropharmacology*, 2012, 30, 1-10.
39. E. Wong, F. I. Tarazi, M. Shahid, The effectiveness of multi-target agents in schizophrenia and mood disorders: relevance of receptor signature to clinical action, *Pharmacol. Ther.*, 2010, 126, 173-185.
40. J. J. Lu, W. Pan, Y. J. Hu, T. Wang, Multi-Target Drugs: The Trend of Drug Research and Development, *PLoS ONE*, 2012, 7.
41. S. Zhang, Y. Hu, H. Yin, Y. Wang, Drug targets and economic value: an empirical study based on new drugs marketed in US during recent ten years, *SciTech Man Res*, 2011, 31, 172-175.
42. R. Morphy, Z. Rankovic, Fragments, network biology and designing multiple ligands, *Drug Discov. Today*, 2007, 12, 156-160.
43. P. Csermely, V. Agoston, S. Pongor, The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design, *Trends Pharmacol. Sci.*, 2005, 26, 178-182.
44. C.G. Parsons, W. Danysz, G. Quack, Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist - a review of preclinical data, *Neuropharmacology*, 1999, 38, 735-767.
45. G. Bottegoni, A. D. Favia, M. Recanatini, A. Cavalli, The role of fragment-based and computational methods in polypharmacology, *Drug Discov. Today*, 2012, 17, 23-34.
46. B. L. Roth, D. J. Sheffler, W. K. Kroeze, Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2004, 3, 353-359.