

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2025

Tat'ána Borovcová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Inhibitory monoaminoxidáz
Bakalářská práce

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Monoamine oxidase inhibitors
Bachelor Thesis

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2024/2025

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Taťána Borovcová**
Osobní číslo: **C22443**
Studijní program: **B0914P360019 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**
Téma práce: **Inhibitory monoaminoxidáz**
Téma práce anglicky: **Monoamine Oxidase Inhibitors**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši na téma inhibitorů monoaminoxidáz.
2. V úvodních kapitolách popsat strukturu enzymu a mechanismus katalytického působení.
3. Dále uvést dvě základní formy monoaminoxidázy a jejich distribuci a funkci v lidském organismu.
4. Stěžejní část práce věnovat inhibitorům jednotlivých forem monoaminoxidázy, uvést konkrétní příklady inhibitorů a mechanismus jejich účinku.
5. V závěru zmínit klinické aplikace inhibitorů monoaminoxidáz.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2024**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2025

Prohlašuji:

Práci s názvem *Inhibitory monoaminoxidáz* jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 29. 6. 2025

Taťána Borovcová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucí své bakalářské práce Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za ochotu, laskavý přístup a cenné rady, které mi při zpracování této práce věnovala.

ANOTACE

Monoaminoxidázy představují enzymy katalyzující oxidativní deaminaci biogenních aminů, čímž regulují hladinu důležitých neurotransmiterů v centrálním nervovém systému. Vzhledem k jejich zásadní roli v neurochemické rovnováze se staly terapeutickým cílem při léčbě celé řady neurologických a psychiatrických onemocnění, včetně deprese, Parkinsonovy choroby či Alzheimerovy choroby. Tato bakalářská práce se zaměřuje na charakteristiku izoenzymů MAO-A a MAO-B, jejich strukturu, lokalizaci a biologickou funkci. Dále podává přehled inhibitorů MAO, členěných dle reverzibility a selektivity, včetně jejich farmakologických vlastností, mechanismů účinku, klinického využití a nežádoucích účinků.

KLÍČOVÁ SLOVA

Monoaminoxidáza, MAO-A, MAO-B, inhibitory MAO, neurodegenerace, Parkinsonova choroba, antidepressiva

TITLE

Monoamine oxidase inhibitors

ANNOTATION

Monoamine oxidases are enzymes that catalyze the oxidative deamination of biogenic amines, thereby regulating the levels of important neurotransmitters in the central nervous system. Due to their essential role in neurochemical balance, they have become a therapeutic target in the treatment of a wide range of neurological and psychiatric diseases, including depression, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. This bachelor thesis focuses on the characterization of MAO-A and MAO-B isoenzymes, their structure, localization and biological function. It also provides an overview of MAO inhibitors, categorized according to reversibility and selectivity, including their pharmacological properties, mechanism of action, clinical uses and side effects.

KEYWORDS

Monoamine oxidase, MAO-A, MAO-B, MAO inhibitors, neurodegeneration, Parkinson's disease, antidepressives

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	11
ÚVOD.....	13
1 MONOAMINOOXIDÁZY	14
1.1 STRUKTURA	14
1.1.1 STRUKTURA AKTIVNÍHO MÍSTA	16
1.2 MECHANISMUS OXIDACE	18
1.3 GENETIKA	21
1.4 LOKALIZACE ENZYMŮ V LIDSKÉM TĚLE	23
1.5 PATOLOGIE	23
1.5.1 PARKINSONOVA CHOROBA	24
1.5.2 ALZHEIMEROVA CHOROBA.....	25
1.5.3 DEPRESE	26
1.5.4 KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ	27
2 INHIBICE MONOAMINOOXIDÁZ.....	28
3 INHIBITORY MAO-A	31
3.1 KLORGYLIN	32
3.2 MOKLOBEMID	32
3.3 FENELZIN	33
3.4 VYUŽITÍ INHIBITORŮ V LÉČBĚ RAKOVINY PROSTATY	34
4 INHIBITORY MAO-B	36
4.1 SELEGILIN	36
4.2 RASAGILIN.....	37
4.3 SAFINAMID	38
4.4 LADOSTIGIL.....	39
ZÁVĚR	41
POUŽITÁ LITERATURA.....	43

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Krystalová struktura lidské monoaminoxidázy B	15
Obrázek 2: Struktura lidské monoaminoxidázy A	16
Obrázek 3: Oxidace aminu katalyzovaná enzymem MAO	18
Obrázek 4: Navrhované mechanismy oxidace aminů.....	19
Obrázek 5: Schématické zobrazení genů <i>MAOA</i> a <i>MAOB</i>	22
Obrázek 6: Mechanismus ireverzibilní inhibice MAO.....	29
Tabulka 1: Vybrané druhy reversibilních a ireverzibilních inhibitorů MAO.....	30

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AD	Alzheimerova choroba (Alzheimer's disease)
A β	amyloid beta
APP	amyloidový prekurzorový protein
bp	páry bazí (base pair)
CNS	centrální nervová soustava
Cys	cystein
EPR	elektronová paramagnetická rezonance
FAD	flavinadenindinukleotid
GABA	kyselina γ -aminomáselná (γ -aminobutyric acid)
Ile	izoleucin
L-DOPA	levodopa
Lys	lysin
MAO	monoaminoxidáza
MAO-A	monoaminoxidáza A
MAO-B	monoaminoxidáza B
MAOI	inhibitor monoaminoxidáz
NLRP3	typ inflamasomu
PCa	karcinom prostaty (prostate cancer)
PD	Parkinsonova choroba (Parkinson's disease)
PEH	β -fenylethylidenehydrazin (β -phenylethylidenehydrazine)
PLZ	fenelzin (phenelzin)
RAS	rasagilin
RIMA	reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy A
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)

SEL	selegilin
Sp1	specifický protein 1
Tyr	tyrosin
VNTR	variabilní počet tandemových repetit (variable number of tandem repeats)

ÚVOD

Monoaminy, jako jsou serotonin, dopamin a noradrenalin, patří mezi klíčové neurotransmitery zajišťující správné fungování centrální nervové soustavy. Jejich hladina je přísně regulována řadou enzymatických systémů, z nichž významnou roli hrají monoaminoxidázy (MAO). Tyto flavoproteinové enzymy lokalizované na vnější mitochondriální membráně katalyzují oxidativní deaminaci širokého spektra biogenních aminů, čímž se podílejí nejen na terminaci synaptického přenosu, ale také na udržování neurochemické homeostázy.

Zvýšená nebo naopak snížená aktivita MAO je spojována s řadou neuropsychiatrických a neurodegenerativních onemocnění, včetně deprese, Parkinsonovy choroby (PD), Alzheimerovy choroby (AD) či kardiovaskulárních patologií. Význam těchto enzymů vedl k rozvoji celé řady inhibitorů (MAOI), které jsou již desítky let využívány v klinické praxi, a zároveň představují cenný nástroj základního výzkumu.

Cílem práce je podat komplexní teoretické informace o inhibitech monoaminoxidáz. Tato bakalářská práce se zaměřuje na detailní popis struktury, funkce a mechanismu účinku monoaminoxidáz, a především na jejich farmakologickou inhibici. Práce poskytuje přehled současně známých inhibitorů obou izoenzymů MAO-A a MAO-B, diskutuje jejich selektivitu, klinické využití i potenciální nežádoucí účinky. Zvláštní pozornost je věnována také molekulárním mechanismům inhibice a novým terapeutickým směrům v oblasti léčby neurodegenerativních onemocnění.

1 MONOAMINOOXIDÁZY

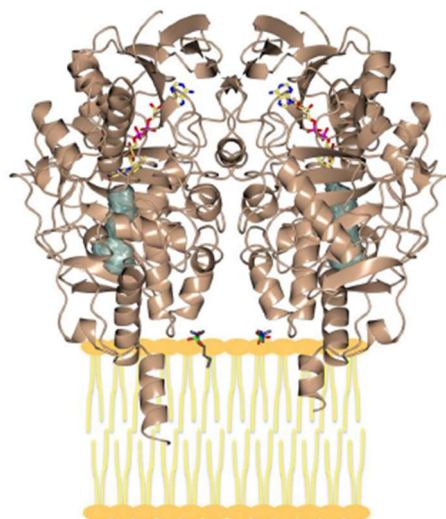
Monoaminoxidázy (MAO) jsou savčí flavoenzymy vázané na vnější mitochondriální membránu, které obsahují kovalentní kofaktor flavinadeninindinukleotid (FAD). V lidském organismu se vyskytují ve dvou izoformách, monoaminoxidáza A (MAO-A) a monoaminoxidáza B (MAO-B). Tyto enzymy mají přibližně 70% shodu v aminokyselinové sekvenci, hlavní rozdíly se nacházejí v aktivním místě, což zajišťuje substrátovou specifitu. Hlavní funkcí těchto enzymů je katalýza oxidativní deaminace biogenních aminů a monoaminových neurotransmiterů. MAO-A se vyznačují vysokou afinitou k serotoninu a noradrenalinu, zatímco MAO-B primárně katalyzují fenylethylamin, benzylamin a dopamin. Exprimace enzymů je v orgánech a tkáních odlišná, MAO-A jsou jedinečně exprimovány např. v placentě a MAO-B v krevních destičkách (Santin et al. 2021; Edmondson, Binda 2018).

Bylo prokázáno, že inhibice enzymů MAO má obecně neuroprotektivní účinek, který jednak souvisí s modulací hladin specifických neurotransmiterů a dále také se snížením oxidačního stresu díky snížení hladiny peroxidu vodíku, který při enzymové reakci vzniká jako vedlejší produkt (Edmondson, Binda 2018).

1.1 STRUKTURA

První krystalová struktura monoaminoxidáz byla popsána v roce 2002, konkrétně se jednalo o izoenzym MAO-B s navázaným ireverzibilním inhibitorem pargylinem. O dva roky později, v roce 2004, byla objasněna také struktura druhého homologního izoenzymu MAO-A (Binda et al. 2002; De Colibus et al. 2005).

Analýza krystalové struktury odhalila, že se enzym MAO-B vyskytuje jako dimer, přičemž přibližně 15 % povrchu každého monomeru se účastní tvorby oligomerní struktury. Stabilita dimeru je zajištěna vodíkovými vazbami, které propojují horní i dolní části globulárního proteinu. Každý monomer obsahuje doménu vázající FAD-kofaktor lokalizovanou v apikální části dimeru, substrátovou doménu s dutinou aktivního místa a C-koncový segment tvořený α -helixem, který vychází ze spodní části proteinu. Vzhledem ke své hydrofobní povaze a orientaci slouží tento helix jako kotva v membráně (Iacovino, Magnani, Binda 2018). Na obrázku 1 je tato struktura vyobrazena ve formě stužkového diagramu.



Obrázek 1: Krystalová struktura lidské monoaminoxidázy B znázorněná jako stužkový diagram. Kofaktor FAD je nakreslen jako tyčový model, tmavě šedými atomy uhlíku jsou znázorněny molekuly detergentů. Jako světle modrá plocha je vyobrazena dutina aktivního místa, žlutou barvou je znázorněn předpokládaný způsob zasunutí do mitochondriální membrány (Iacovino et al., 2018).

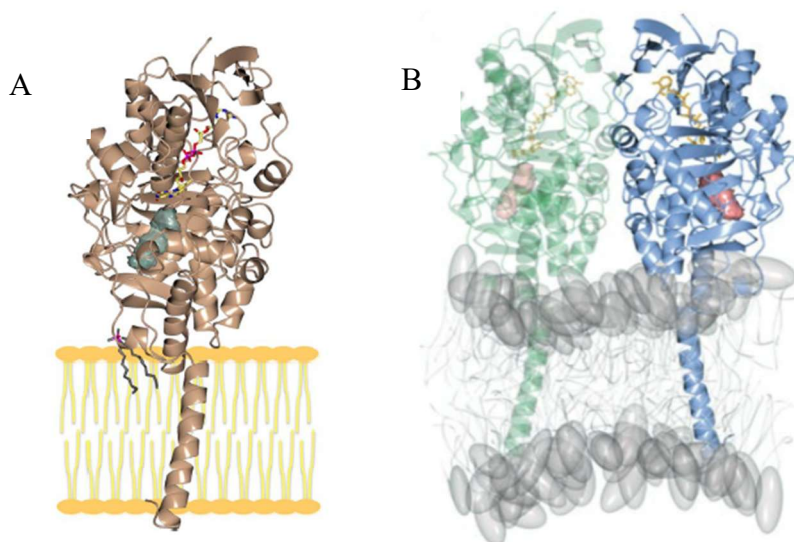
Ukázalo se, že krystalizace lidské monoaminoxidázy A je mnohem složitější, navzdory vysoké sekvenční identitě s izoenzymem B. Proto byla první publikována krystalová struktura potkaní monoaminoxidázy A v komplexu s klorgylinem. Pozdějším studiem bylo zjištěno, že lidská MAO-A je z přibližně 90 % shodná s potkaní MAO-A, a proto může být použita jako model ke studiu struktury. Avšak i přes tento vysoký stupeň sekvenční homologie vykazují tyto dva enzymy odlišné povrchové elektrostatické vlastnosti, které ovlivňují jejich interakce s inhibitory a substráty (Wang, Edmondson 2009; Ma et al. 2004).

Analýza této krystalové struktury potkaní MAO-A odhalila, že se jedná o dimer, který je podobný struktuře lidské MAO-B. Ukázalo se, že je zachováno i doménové uspořádání jednotlivých monomerů a že hlavní rozdíly se nacházejí ve struktuře dutiny aktivního místa enzymu. Bylo objeveno, že některé interakce jsou plně konzervované, zatímco jiné jsou založeny na stejném zbytku, ale zahrnují různé aminokyseliny na druhém monomeru. U obou enzymů se adenosinová část kofaktoru FAD nachází v blízkosti oblasti zapojené do konzervované interakce, tzv. Rossmanův ohyb (Iacovino, Magnani, Binda 2018).

Krystalová struktura lidské MAO-A v komplexu s klorgylinem byla poprvé popsána v roce 2004. Analýza ukázala, že celkové doménové uspořádání vykazuje vysokou podobnost s již známými strukturami lidské MAO-B a potkaní MAO-A. Hlavním rozdílem však je, že lidská MAO-A krystalizuje ve formě monomeru. O několik let později byla publikována další krystalová struktura lidské MAO-A, tentokrát navázána v komplexu s reverzibilním

inhibitorem harminem, a i tato struktura se vyznačovala monomerním uspořádáním, viz obr. číslo 2 (Iacovino, Magnani, Binda 2018; De Colibus et al. 2005; Son et al. 2008).

Následné studie elektronové paramagnetické rezonance (EPR) využívající spinem značený kovalentní inhibitor prokázaly, že izoenzym A, podobně jako lidská MAO-B, je asociován s membránou ve formě dimeru. S největší pravděpodobností je dimer lidské MAO-A méně stabilní než dimer MAO-B, přičemž během extrakce z membrány pomocí detergentů dochází k disociaci jeho monomerů. Celkové složení lidské MAO-A je velmi podobné složení MAO-B a na základě superpozice monomeru A na podjednotky dimeru MAO-B byl vytvořen model dimerní formy MAO-A. Tuto hypotézu o dimerním uspořádání MAO-A dále podporuje i konformace potkaního enzymu (Upadhyay, Wang, Edmondson 2008; Edmondson, Binda 2018).



Obrázek 2: Struktura lidské monoaminoxidázy A, A) Krystalová struktura lidské monoaminoxidázy A v komplexu s harminem zobrazená stužkovým modelem (Iacovino, Magnani, Binda 2018), B) Předpokládaný model struktury dimeru monoaminoxidázy A, který byl vytvořen na základě vysoké sekvenční identity s izoenzymem monoaminoxidázou B (Edmondson, Binda 2018).

1.1.1 STRUKTURA AKTIVNÍHO MÍSTA

Z hlediska obecné architektury se aktivní místo monoaminoxidáz vyznačuje hydrofobní dutinou, která se rozpíná od středu globulárního těla k povrchu proteinu. Tvar a vlastnosti této dutiny jsou do značné míry určovány vstupní smyčkou, jež reguluje přístup substrátu, a další smyčkou, která ovlivňuje samotný tvar dutiny. Většina aminokyselinových zbytků tvořících tuto oblast je mezi izoformami konzervována, přičemž odlišnosti vycházejí pouze z několika drobných strukturních variací. Pro stabilizaci struktur obou enzymů má poté důležitou roli vazba kofaktoru FAD, která je mezi izoenzymy také zachována. U MAO-B se

jedná o vazbu přes 8 α -methylen na Cys397, u MAO-A se jedná o stejnou vazbu na Cys406 (Iacovino, Magnani, Binda 2018; Shi et al. 2019; Duarte, Cuadrado, León 2021).

MAO-B se vyznačuje plochou a protáhlou dipartitní dutinou, která se člení na vstupní dutinu a dutinu reaktivního místa. To, zda aktivní místo tvoří jednu souvislou dutinu, nebo je rozděleno na dvě části, závisí na konformačním uspořádání zbytku Ile199 a odráží tak strukturální flexibilitu katalytického místa. Důležitou strukturou pro katalytickou funkci enzymu je přítomnost Tyr398 a Tyr435, které se řadí paralelně vedle sebe před flavinovým kruhem, čímž vytvářejí aromatický sendvič, který je podstatný pro stabilizaci vazby substrátu (Duarte, Cuadrado, León 2021; Edmondson, Binda 2018; Iacovino, Magnani, Binda 2018).

Analýzy několika struktur MAO-B ukazují, že ve spodní části vnitřní dutiny se nachází malé množství molekul vody. Tyto molekuly vytvářejí hydrofilnější prostředí, které může usnadňovat vazbu substrátové aminoskupiny podléhající oxidaci. Dalším charakteristickým prvkem aktivního místa je přítomnost Lys296 umístěného nad flavinovým kruhem. Tento zbytek je propojen vodíkovou vazbou s kofaktorem FAD pomocí molekuly vody. Lysin je pro katalytickou funkci aminoroxidáz nezbytný a předpokládá se, že uvedená molekula vody může imitovat pozici molekulárního kyslíku, který se účastní reoxidace flavinu po proběhlé reakci (Edmondson, Binda 2018).

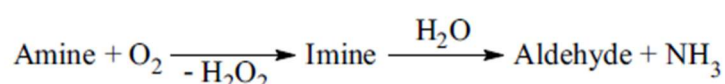
Strukturní studie MAO-B poté odhalily, že konformace Ile199 závisí na velikosti a charakteru navázaného ligandu. V přítomnosti menších ligandů se postranní řetězec tohoto zbytku stáčí do uzavřené konformace, čímž dochází k vytvoření dvoudílného aktivního místa. Naopak při navázání větších ligandů přechází Ile199 do otevřené konformace, která umožňuje propojení obou dutin. Kromě Ile199 vykazuje mírné konformační změny při vazbě ligandů také Tyr326, což naznačuje jeho podíl na strukturálním oddělení obou dutin. U MAO-A tento mechanismus není pozorován, neboť aktivní místo je tvořeno souvislou dutinou (Milczek et al. 2011).

Dutina aktivního místa MAO-A má ve srovnání s MAO-B více kompaktní vzhled, je menší a má kulovitý tvar. Většina aminokyselinových zbytků zůstává v porovnání s MAO-B zachována, včetně Lys305 v horní části flavinového kruhu, aromatických zbytků Tyr407 a Tyr444, které vytváří aromatický sendvič, a povrchové smyčky nacházející se u vstupu do dutiny. Odlišnosti se týkají zejména zbytků Phe208 a Ile335, které odpovídají Ile199 a Tyr326 v MAO-B. Tyto zbytky mají především významný vliv na tvar dutiny. Větší postranní řetězec fenylalaninu v pozici 208 zabraňuje konformačním změnám, které by jinak umožnily vznik bipartitní dutiny jako u MAO-B (Edmondson, Binda 2018; Iacovino, Magnani, Binda 2018; Binda, Mattevi, Edmondson 2011).

1.2 MECHANISMUS OXIDACE

Monoaminoxidázy katalyzují oxidaci aminů na odpovídající aldehydy. Tato reakce vyžaduje přítomnost molekulárního kyslíku a jejím výsledkem je stechiometrická produkce peroxidu vodíku a amoniaku. Samotná reakce probíhá v aktivním místě enzymu, kde je substrát orientován směrem k atomu N5 flavinového kofaktoru FAD v aromatické kleci tvořené zbytky tyrosinů. V rámci tohoto uspořádání dochází k oxidaci aminoskupiny, přičemž se kofaktor FAD redukuje pravděpodobně prostřednictvím hydridového přenosu, ačkoli přesný mechanismus stále zůstává předmětem diskusí. Vzniklý meziproduct, tedy redukovaný FADH₂, je následně reoxidován molekulárním kyslíkem za vzniku peroxidu vodíku (H₂O₂), zatímco iminový meziproduct se hydrolyticky štěpí na příslušný aldehyd a amoniak (NH₃). Tento hydrolytický krok však zpravidla probíhá až po uvolnění substrátu z enzymu (Ostadkarampour, Putnins 2021; Ramsay, Albreht 2018; Wang et al. 2013).

Ačkoli některé detaily katalytického mechanismu monoaminoxidáz nejsou dosud plně objasněny, převládající model popisuje reakci ve třech základních krocích: i) oxidace aminu na imin, doprovázená redukcí FAD na FADH₂, ii) neenzymová hydrolyza iminu na aldehyd a amoniak a iii) reoxidace FADH₂ na FAD za současné tvorby peroxidu vodíku, viz obrázek 3. Zajímavostí je, že některé kinetické studie naznačují, že by mohly existovat odlišnosti v mechanistickém průběhu těchto reakcí mezi izoformami MAO-A a MAO-B. Tyto rozdíly však mohou být způsobeny jednak typem použitého substrátu, tak původem a metodou izolace konkrétní formy enzymu (Tipton 2018; Kolla, Bortolato 2020).

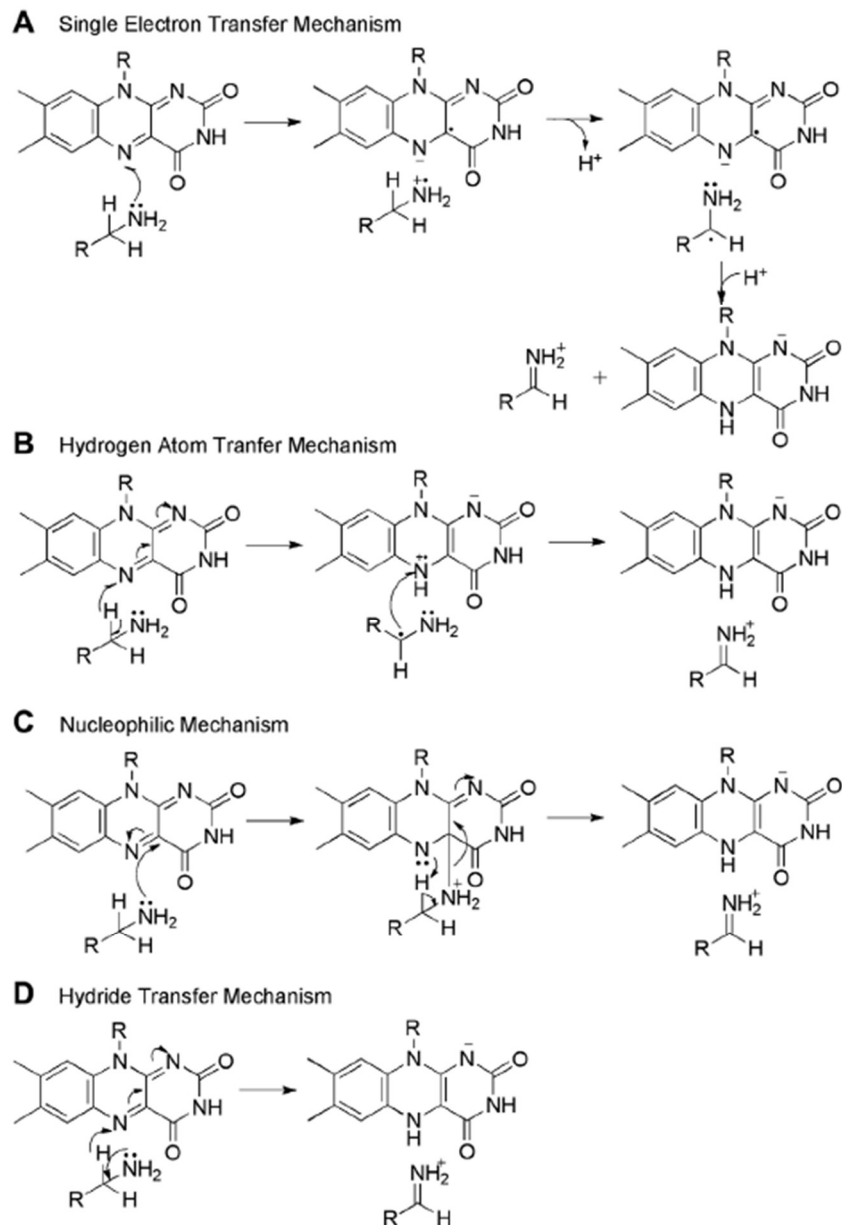


Obrázek 3: Oxidace aminu katalyzovaná enzymem MAO, reakce poskytuje imin, který je následně hydrolyzován (převzato zRamsay, Albreht 2018).

Detailní analýzou bylo zjištěno, že jako nejpomalejší, a tedy i rychlost určující krok v reakci katalyzované MAO-A se jeví přerušování vazby mezi vodíkem a atomem C α substrátu, zatímco u MAO-B může být zpomalujícím faktorem reoxidace redukovaného kofaktoru FAD. Nadále však zůstává otázkou, jakým způsobem dochází k přenosu dvou vodíků mezi substrátem a kofaktorem, neboť v aktivním místě enzymu chybí klasická báze, která by se na deprotonaci mohla podílet (Ramsay 2016).

Na základě struktury enzymu a výsledků výpočetních i experimentálních studií bylo navrženo několik alternativních chemických mechanismů oxidace monoaminů. Řadí se mezi

ně radikálový mechanismus založený na přenosu jednoho elektronu, polární nukleofilní mechanismus, přímý hydridový přenos a dvoustupňový mechanismus hydridového přenosu. Všechny tyto navrhované mechanismy jsou zobrazeny na obrázku 4 (Ramsay, Albrecht 2018; Gaweska, Fitzpatrick 2011).



Obrázek 4: Navrhované mechanismy oxidace aminů katalyzované monoaminoxidázami (Gaweska, Fitzpatrick 2011).

Radikálový mechanismus předpokládá tvorbu polochinonových meziproduktů flavinu, které by bylo možné detekovat během enzymového obratu. Nicméně, experimentálně nebyly takové radikálové meziprodukty nikdy pozorovány, což tuto hypotézu oslabuje. Stejně tak mechanismus přenosu jednoho elektronu byl výpočetně vyvrácen, a to zejména studiemi, které

neprokázaly energetickou výhodnost této cesty (Gaweska, Fitzpatrick 2011; Ramsay, Albreht 2018).

Polární nukleofilní mechanismus předpokládá přechodný atak aminoskupiny substrátu na atom C4a flavinu, přičemž dochází ke vzniku nekovalentního meziprojektu a následné abstrakci protonu pomocí atomu N5, který působí jako báze. Tento mechanismus byl podpořen korelačními studiemi mezi strukturou substituovaných aminů a jejich reaktivitou. Např. substituenty s elektronakcepčními vlastnostmi zvyšovaly rychlost oxidace v případě MAO-A, zatímco u MAO-B byl pozorován mírně opačný trend. Tyto rozdíly by však mohly být ovlivněny i sterickými faktory (Ramsay 2016; Ramsay, Albreht 2018; Abad, Zenn, Kästner 2013).

V současnosti se jako nejpravděpodobnější jeví dvoustupňový mechanismus hydridového přenosu, který byl potvrzen jak výpočetními metodami, tak strukturálními analýzami a srovnáním energetických profilů. Tento mechanismus zahrnuje dva hlavní kroky. První krok spočívá v přenosu hydridového iontu (H^-) z atomu C α substrátu na atom N5 flavinu, tento proces vede ke vzniku kovalentního meziprojektu tvořeného částečně oxidovaným substrátem a částečně redukovaným flavinem. V následujícím kroku poté dochází k přenosu druhého atomu vodíku, tentokrát ve formě protonu (H^+) z aminoskupiny substrátu na atom N1 flavinu. Tím se katalytický cyklus završí za vzniku odpovídajícího iminového produktu a plně redukovaného flavinu. Druhý krok reakce je pravděpodobně podporován dvěma molekulami vody, které napomáhají přesunu protonu a stabilizaci meziprojektu. Tento mechanismus poskytuje nejnižší hodnoty aktivační energie a je kompatibilní se známou strukturou aktivního místa obou izoform (Fitzpatrick 2025; Rajic, Prah, Stare 2024; Vianello, Domene, Mavri 2016).

Další podporu pro hydridový přenos poskytují krystalografické studie, které ukázaly, že atom C α substrátu se nachází ve velmi těsné blízkosti k atomu N5 flavinu, což představuje uspořádání, které je vhodné pro přímý hydridový přenos. Např. u MAO-B se substrátem jako je farnesol byla vzdálenost C α -N5 dostatečně malá na to, aby přenos proběhl efektivně (Rajic, Prah, Stare 2024; Vianello, Domene, Mavri 2016).

Srovnání MAO-A a MAO-B ukazuje, že přestože se izoformy liší v afinitě k jednotlivým substrátům i vnitřní katalytické rychlosti, struktura jejich aktivních míst a vazba FAD kofaktoru zůstávají velmi podobné. To silně naznačuje, že obě izoformy sdílejí stejný katalytický mechanismus. Na základě dosavadních dat se proto předpokládá, že mechanismus dvoustupňového hydridového přenosu je univerzální pro obě formy MAO (Zapata-Torres et al. 2015; Ramsay, Albreht 2018).

Navzdory pokročilým výpočetním simulacím a experimentálním analýzám však některé aspekty katalytického mechanismu zůstávají nejasné. Otevřenou otázkou zůstává např. přesná role jednotlivých molekul vody v aktivním místě nebo možná existence alternativních meziproduktů (Ramsay, Albrecht 2018).

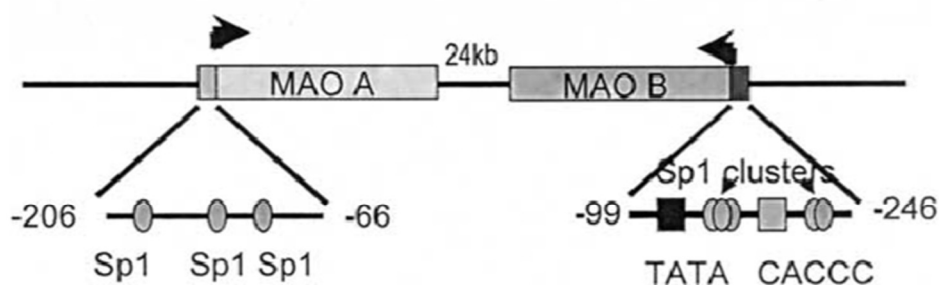
1.3 GENETIKA

Monoaminoxidázy jsou kódovány dvěma samostatnými geny, které se označují jako *MAOA* a *MAOB*. Oba tyto geny se nacházejí v těsné blízkosti na krátkém raménku chromozomu X, konkrétně v oblasti Xp11.23-Xp22.1. Analýza jejich genetické struktury ukázala, že oba geny mají shodnou intron-exonovou organizaci, tvořenou 15 exony oddělenými 14 introny. Tato shoda, zejména poté identická pozice intronů vůči kódujícím sekvencím, naznačuje, že geny *MAOA* a *MAOB* pravděpodobně vznikly duplikací společného genu u společného předka (Banerjee et al. 2024; Kolla, Bortolato 2020).

Exon 12 obsahuje kódující sekvenci pro kovalentní vazebné místo kofaktoru FAD a představuje nejvíce konzervovanou oblast mezi oběma geny. Exony 1 a 2, které u obou forem kódují vazebné místo aktivního místa enzymu, také sdílí rozsáhlou sekvenční identitu. Naproti tomu produkt exonu 14 se mezi oběma izoenzymy liší nejvýrazněji, pokud jde o aminokyselinovou sekvenci. Tato variabilita může souviset s funkčními rozdíly mezi oběma formami enzymu (Banerjee et al. 2024).

Ačkoli geny *MAOA* a *MAOB* sdílejí totožné exon-intronové uspořádání, jejich genová regulace se v mnohém liší. Oba promotory jsou bohaté na GC páry a jejich aktivita je řízena transkripčním faktorem Sp1, avšak uspořádání Sp1 vazebných míst se mezi oběma geny liší. Rozdílná struktura regulačních oblastí se odráží právě v těchto vazebných sekvencích pro transkripční faktory. Promotor genu *MAOA* neobsahuje TATA box, ale disponuje třemi vazebnými místy pro Sp1 a navíc vykazuje obousměrnou aktivitu. Naproti tomu promotor *MAOB* se skládá ze dvou shluků překrývajících se Sp1 vazebných míst, které jsou odděleny sekvenčním elementem typu CACCC. V případě genu *MAOB* hraje klíčovou roli v regulaci exprese také metylační stav jeho promotorové oblasti. Experimentální studie na buněčných kulturách ukázaly, že pokles metylace v této oblasti vede k výraznému zvýšení exprese genu. Tyto strukturální odlišnosti v promotorových oblastech pravděpodobně přispívají k rozdílné tkáňové a buněčné expresi obou genů (Ramsay 2016; Shih, Wu, Chen 2011; Jones, Raghanti 2021; Gupta et al. 2015). Toto genové uspořádání spolu s promotorovými oblastmi je vyobrazeno na obrázku 5.

MAO A and B Genes & Core Promoters



- X chromosome, tail-tail organization
- Genes: 15 exons with identical exon/intron organization
- Core promoters : GC-rich but distinct feature

Obrázek 5: Schématické zobrazení genů MAOA a MAOB a jejich klíčových promotorů na chromozomu X (Shih, Chen 2004).

U člověka bylo identifikováno několik genetických polymorfismů, které ovlivňují transkripční aktivitu genu *MAOA*. Nejvíce zkoumaným z těchto polymorfismů je variabilní počet tandemových repetitiv (VNTR) o délce 30 párů bází (bp), který je lokalizován v promotorové oblasti přibližně 1000 bp před místem začátku transkripce. Byly popsány různé alely tohoto VNTR polymorfismu, konkrétně s počtem 3, 3.5, 4 a 5 opakování. *In vitro* studie ukázaly, že alely se 3.5 a 4 repeticemi vykazují vyšší transkripční aktivitu než alely se 3 nebo 5 opakováními. Tyto výsledky však zatím nebyly jednoznačně potvrzeny v *in vivo* podmínkách, a proto není zcela jasné, zda rozdíly v genotypu skutečně ovlivňují enzymatickou aktivitu v organismu. Přesto některé studie naznačují, že přítomnost specifických variant MAOA-VNTR ve spojení s negativními zážitky v dětství mohou zvyšovat riziko rozvoje psychických obtíží v dospělosti. Polymorfismus MAOA-VNTR je rovněž spojován s výskytem některých neurologických poruch (Jones, Raghanti 2021; Manca et al. 2018).

Delece genů *MAOA* a *MAOB* nejsou letální, nicméně jsou spojeny s výskytem Norrieho syndromu, vzácného onemocnění charakterizovaného vrozenou slepotou, progresivní ztrátou sluchu a mentálním postižením. Změny v aktivitě enzymů MAO byly rovněž pozorovány u různých psychiatrických a neurologických onemocnění, včetně depresivních poruch, závislosti na alkoholu, schizofrenie, Parkinsonovy choroby nebo Alzheimerovy choroby (Ramsay 2016; Shih 2018; Bortolato, Floris, Shih 2018).

1.4 LOKALIZACE ENZYMŮ V LIDSKÉM TĚLE

Monoaminoxidázy jsou mimo centrální nervovou soustavu (CNS) široce exprimovány v řadě orgánů, např. v srdci, plicích, střevech, ledvinách či játrech. Mezi jednotlivými orgány však lze pozorovat rozdílnou míru zastoupení daných izoformen enzymu. MAO-A se nachází převážně v gastrointestinálním traktu, přičemž středně vysoké koncentrace byly zaznamenány i v srdeční tkáni, výrazně je také exprimována v placentě a fibroblastech. Naproti tomu izoforma MAO-B je preferenčně exprimována v ledvinách a zcela výhradně se vyskytuje v krevních destičkách, granulocytech a lymfocytech. Oba typy enzymu poté vykazují srovnatelnou distribuci v plicích, slezině a játrech (Ostadkarampour, Putnins 2021; Ramsay 2016).

MAO jsou v mozku a CNS exprimovány především ve dvou typech buněk, v astrocytech a serotonergních neuronech. Pomocí monoklonálních protilátek specifických pro jednotlivé izoformy bylo možné lokalizovat expresi obou forem MAO v různých částech mozku primátů. MAO-A vykazuje vyšší hladiny v oblastech s vysokým výskytem katecholaminergních neuronů, např. v *substantia nigra*, periventrikulárním hypotalamu, *nucleus subcoeruleus* a také v jádrech kraniálních nervů. Naopak nízké zastoupení je v thalamu, míše, hypofýze a mozečku. Naproti tomu MAO-B je dominantně exprimována v oblastech s převahou serotonergních a histaminergních neuronů, jako jsou *nucleus centralis superior* a *nucleus raphe dorsalis*. V celém mozku byla rovněž prokázána exprese obou izoformen v gliových buňkách (Banerjee et al. 2024; Kolla, Bortolato 2020; Shih, Wu, Chen 2011).

1.5 PATOLOGIE

Jak již bylo zmíněno výše monoaminoxidázy představují klíčové enzymy zajišťující degradaci monoaminů, serotoninu, dopaminu nebo noradrenalinu v centrální nervové soustavě. Tyto monoaminy plní významnou roli nejen jako neurotransmitery, ale rovněž se podílejí na diferenciaci a morfogenezi nervových buněk. Dysfunkce MAO je dlouhodobě spojována s patogenezi celé řady neurologických a psychiatrických onemocnění. Změny v metabolismu monoaminů představují typický rys spojený se stárnutím mozku, a rovněž přispívají k rozvoji poruch kognitivních funkcí, afektivity a motoriky. Substráty monoaminoxidáz se podílejí na modulaci komplexních behaviorálních projevů, jako je agrese, motivace nebo řízení pohybových funkcí. Značný biologický dopad však mají i produkty jejich oxidace, zejména peroxid vodíku a amoniak, které se účastní oxidačního stresu a mohou tak přispívat k neurodegenerativním procesům (Jones, Raghanti 2021; Banerjee et al. 2024).

Neurodegenerativní onemocnění představují jednu z hlavních příčin invalidity u stárnoucí populace. Alzheimerova choroba a Parkinsonova choroba patří mezi nejrozšířenější formy a postihují odhadem 24 milionu, respektive 6,1 milionu pacientů na celém světě. Současně je u řady psychiatrických i neurologických onemocnění pozorován zvýšený zánět a dysregulovaná neuroendokrinní signalizace. MAO přitom podporují zánětlivé procesy produkcí reaktivních forem kyslíku (ROS), což naznačuje, že další výzkum jejich role v zánětu a souvisejících imunometabolických drahách by mohl přinést nové poznatky o patofyziologii těchto onemocnění (Jones, Raghanti 2021; Erkinen, Kim, Geschwind 2018).

Mimo jiné mají tyto enzymy také klíčový význam při vzniku neurotoxinů. Např. MAO-B katalyzuje přeměnu 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu na neurotoxický 1-metyl-4-fenylpyridinium, který indukuje mitochondriální dysfunkci a vyvolává parkinsonské symptomy (Jones, Raghanti 2021).

Zvláštní pozornost si také zaslouží úloha MAO v kontextu atypické deprese, kde mohou tyto enzymy ovlivňovat jak časný nástup onemocnění, tak i jeho symptomatický profil. Vzhledem k časně komorbiditě s dalšími somatickými a psychiatrickými poruchami může detailní poznání zapojení MAO do těchto stavů přinést nové poznatky pro vývoj cílené terapeutické intervence s širším klinickým dopadem (Jones, Raghanti 2021).

1.5.1 PARKINSONOVA CHOROBA

Parkinsonova choroba představuje komplexní neurodegenerativní onemocnění s různorodou etiologií. Hlavním patologickým znakem je postupná degenerace dopaminergních neuronů v oblasti *substantia nigra pars compacta*, což vede k výraznému poklesu hladiny dopaminu ve striatu a následné poruše motorické regulace. Tato denervace se klinicky projevuje typickými příznaky, jako je svalová rigidita, bradykineze, klidový třes a posturální nestabilita. Zatímco právě motorické symptomy obvykle vedou k zahájení diagnostického procesu, nemotorické projevy, např. poruchy spánku, depresivní stavy či kognitivní dysfunkce, často předcházejí diagnóze o několik let (Dickson 2012; Jones, Raghanti 2021).

Jedním z často pozorovaných, avšak nespecifických znaků Parkinsonovy choroby je přítomnost Lewyho tělísek, intracelulárních agregátů tvořených proteinem α -synukleinem. Jejich vznik poukazuje na narušenou proteosyntézu neuronů a představuje významný neuropatologický marker nemoci (Schneider, Alcalay 2017).

Standardní terapeutický přístup v současnosti spočívá v nahrazení dopaminu pomocí jeho prekurzoru levodopy (L-DOPA). Kromě substituce dopaminu se v léčbě uplatňuje také farmakologická inhibice monoaminoxidázy typu B. Tento přístup zvyšuje extracelulární

koncentraci dopaminu ve striatu a může tak zpomalit progresi neurodegenerace tím, že snižuje oxidační stres a chrání neuronální populaci před apoptózou (Jones, Raghanti 2021).

Zajímavým zjištěním posledních let je však rozšíření poznání o MAO-B jako o klíčovém hráči v neuroinflamačních mechanismech onemocnění. MAO-B se totiž podílí na aktivaci inflamatorického NLRP3, který je spojen s neurodegenerací. Další studie také ukazují, že zvýšené hladiny enzymu v astrocytech mohou vést k rozvoji symptomů onemocnění. Současný výzkum dále naznačuje, že MAO-B může ovlivňovat i širší spektrum patogenních procesů, např. agregaci α -synukleinu, poruchy mitochondriální funkce či defektní mitofáгии, které jsou považovány za klíčové faktory v rozvoji PD (Banerjee et al. 2024; Sánchez-Rodríguez et al. 2021; Rochet, Hay, Guo 2012; Nakamura et al. 2021).

1.5.2 ALZHEIMEROVA CHOROBA

Monoaminoxidázy, zejména izoforma MAO-B, se vedle Parkinsonovy nemoci podílí rovněž na vzniku a rozvoji Alzheimerovy choroby, což je progresivní neurodegenerativní onemocnění charakterizované kognitivní dysfunkcí, změnami osobnosti a progresivní ztrátou paměti. Nejčastější formou je pozdní nástup Alzheimerovy nemoci, který tvoří přibližně 95 % všech případů. Mezi hlavní neuropatologické rysy onemocnění patří senilní plaky tvořené amyloidem beta ($A\beta$) a neurofibrilární spleti složené z fosforylovaného tau proteinu. Tyto struktury přispívají k neurodegeneraci především v oblastech hipokampu a mozkové kůry (Knopman et al. 2021; Reitz, Mayeux 2014; Deture, Dickson 2019).

Ačkoli přesné patogenetické mechanismy zůstávají dosud ne zcela objasněny, nejrozšířenější se zdá být amyloidová hypotéza. Ta předpokládá, že narušený metabolismus amyloidového prekurzorového proteinu (APP) a následná akumulace $A\beta$ jsou klíčovými procesy vedoucími k rozvoji onemocnění. V této souvislosti bylo zjištěno, že MAO-B sehrává významnou úlohu právě při tvorbě amyloidu beta. Schedin-Weiss et al. (2017) prokázali asociaci MAO-B s γ -sekretázovým komplexem v neuronech lidí i potkanů. γ -sekretáza se přitom podílí na proteolytickém zpracování APP, což je zásadní krok pro vznik $A\beta$ peptidů. Experimentální studie navíc ukázaly, že umlčení genu pro MAO-B pomocí si-RNA vedlo k výraznému snížení produkce $A\beta$, zatímco nadměrná exprese tuto expresi naopak zvyšovala. Tato zjištění proto podtrhují význam MAO-B i γ -sekretázy jako potenciálních terapeutických cílů v prevenci či zpomalení tvorby amyloidu beta (Banerjee et al. 2024; Knopman et al. 2021).

Zvýšená exprese MAO-B byla navíc opakovaně detekována v kortikálních a hipokampálních oblastech mozku pacientů s AD. Tato zvýšená exprese je úzce spojena s progresivní ztrátou neuronů, rozvojem gliózy a patologickou aktivací astrocytů v blízkosti

amyloidních plaků. Nové poznatky z pokročilých PET zobrazovacích studií navíc ukazují, že akumulace MAO-B může začínat ještě před klinickým nástupem příznaků, a to především u familiárních forem onemocnění. Kromě MAO-B byly zvýšené hladiny exprese zaznamenány také u izoformy MAO-A v různých oblastech mozku (Rodriguez-Vieitez et al. 2016; Banerjee et al. 2024; Rahman et al. 2021; Behl et al. 2021).

Přestože zatím chybí jednoznačné důkazy o klinické účinnosti inhibitorů MAO-B při léčbě AD, některé studie naznačují mírné pozitivní efekty, včetně zlepšení kognitivních funkcí při podávání selegilinu a snížené atrofie mozku po léčbě ladostigilem, multifunkčním inhibitorem MAO-B (Schneider et al. 2019; Jones, Raghanti 2021).

1.5.3 DEPRESE

Monoaminová hypotéza deprese představuje jednu z teorií vysvětlujících etiopatogenezi depresivních poruch. Tato teorie vychází z předpokladu, že snížená dostupnost klíčových monoaminových neurotransmiterů (serotoninu, noradrenalinu a dopaminu) v synaptické štěrbině přispívá k rozvoji depresivního syndromu. Z této hypotézy také vychází snaha pro vývoj farmakologických přípravků, jejichž cílem je zvýšení koncentrace těchto látek v centrálním nervovém systému. Mezi tyto strategie patří použití inhibitorů monoaminoxidáz (MAOI) nebo selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, které vykazují terapeutický efekt u 60–70 % pacientů s depresí (Jones, Raghanti 2021; Banerjee et al. 2024).

V návaznosti na dosavadních poznatcích se stále častěji diskutuje o úloze monoaminoxidáz, zejména izoformě MAO-A, v patofyziologii deprese. Zvýšená exprese i enzymatická aktivita MAO-A byla opakovaně prokázána jak u pacientů s diagnostikovanou depresí, tak i na zvířecích modelech deprese. Dále je potřeba zmínit i roli oxidačního stresu, jehož vztah k rozvoji deprese je stále více zkoumán. Aktivita MAO-A vede k tvorbě reaktivních forem kyslíku, což podporuje předpoklad, že oxidační stres zprostředkovaný aktivitou MAO může hrát významnou roli v patogenezi deprese. V tomto kontextu se inhibice MAO jeví jako účinný terapeutický přístup nejen z hlediska obnovení hladiny monoaminů, ale i díky jejich antioxidačnímu účinku (Wang et al. 2024; Bajpai et al. 2014; Bhatt, Nagappa, Patil 2020; Shulman, Herrmann, Walker 2013).

Ačkoli se pozornost tradičně soustředí především na MAO-A, v posledních letech se objevují důkazy naznačující možnou úlohu izoformy MAO-B v psychiatrických onemocněních. Například zobrazovací studie s využitím pozitronové emisní tomografie odhalily zvýšený distribuční objem MAO-B v mozku pacientů s těžkou depresivní poruchou.

Přesto zůstává funkční význam MAO-B v kontextu afektivních poruch stále nedostatečně objasněn. Tyto poznatky však otevírají prostor pro další výzkum zaměřený na úlohu MAO-B nejen v depresi, ale také v širším spektru psychiatrických poruch spojených s chronickým stresem (Banerjee et al. 2024; Moriguchi et al. 2019; Jones, Raghanti 2021).

1.5.4 KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Rostoucí množství důkazů naznačuje, že monoaminoxidázy, zejména izoforma MAO-A, představují významný zdroj (ROS) v myokardu. Studie ukazují, že farmakologická inhibice těchto flavoenzymů vykazuje protektivní účinek u různých kardiovaskulárních patologií, včetně ischemicko-perfuzního poškození, srdečního selhání navozeného tlakovým přetížením či diabetem indukované srdeční dysfunkce. Mechanismy kardiotoxicity zprostředkované MAO jsou multifaktoriální, přičemž hlavní roli hraje nadměrná produkce peroxidu vodíku. Tato nadprodukce vede k oxidačnímu poškození mitochondrií, narušení jejich kvalitativní kontroly, dysfunkci lysozomů a následné apoptóze kardiomyocytů (Deshwal et al. 2017; Kaludercic et al. 2014; Maggiorani et al. 2017).

Významná je rovněž schopnost MAO zesilovat oxidační stres nejen jako přímý zdroj ROS a reaktivních aldehydů, ale také prostřednictvím interakce s dalšími zdroji oxidativního poškození. Přestože tyto mechanismy byly identifikovány v několika experimentech, jejich přesná molekulární podstata zůstává doposud nedostatečně objasněna. V kontextu vaskulárních onemocnění bylo taktéž navrženo, že MAO se podílí na vzniku cévní dysfunkce, jak ukazují modely imitující hypertenzi a zánět. *In vitro* studie aortálních vzorků poté odhalily, že inhibice MAO vede ke snížení produkce peroxidu vodíku, zvýšení hladiny cyklického guanosinmonofosfátu a tak k obnovení schopnosti cévní vazorelaxace (Deshwal et al. 2017).

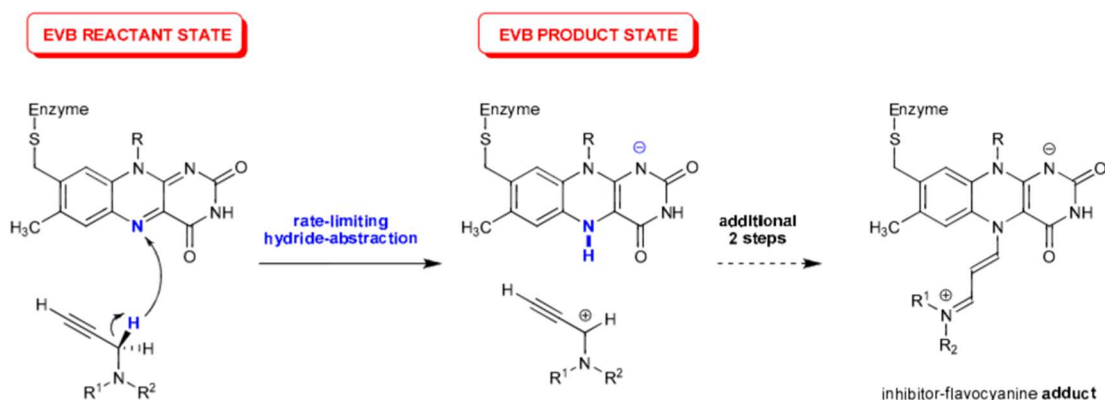
2 INHIBICE MONOAMINOOXIDÁZ

Jak bylo popsáno v předchozí kapitole, monoaminoxidázy hrají klíčovou roli v procesu oxidativní deaminace různých aminů a neurotransmiterů, čímž se staly významným cílem výzkumu v oblasti léčby různých neuropsychiatrických a neurodegenerativních onemocnění. V průběhu posledních sedmdesáti let byly na základě těchto poznatků vyvíjeny a klinicky zaváděny různé inhibitory MAO, přičemž první z nich byly schváleny k léčbě depresivních poruch již na konci 50. let minulého století. Identifikace dvou izoenzymů lišících se substrátovou specifitou a tkáňovou expresí, umožnila rozvoj nových terapeutických strategií zahrnujících selektivní ireverzibilní i reverzibilní inhibitory MAO-B a reverzibilní inhibitory MAO-A (Duarte, Cuadrado, León 2021; Hoffman et al. 2023).

Ireverzibilní inhibitory působí prostřednictvím tvorby kovalentního komplexu s cílovým enzymem, zejména s jeho kofaktorem FAD, který se podílí na katalýze. To má za následek dlouhodobou inhibici, která přetrvává do doby, než dojde k novotvorbě enzymu, v případě MAO tento proces trvá několik dnů. Naopak reverzibilní inhibitory vykazují rychlou asociační i disociační kinetiku, a jejich účinnost je tak závislá na kontinuálním udržování plazmatické koncentrace na dostatečné úrovni. Např. reverzibilní inhibitor moklobemid je podáván dvakrát denně, aby bylo dosaženo přibližně 74% obsazení enzymu MAO-A, zatímco jednorázová dávka ireverzibilního tranylcyprominu vede k 58% inhibici (Ramsay, Albrecht 2018; Fowler et al. 2015).

Přesný molekulární mechanismus inhibice enzymu MAO nebyl dosud jednoznačně charakterizován. Tato skutečnost částečně omezuje vývoj nových léčiv s vyšší účinností a nižším výskytem nežádoucích účinků, které jsou typicky spojovány se současně používanými látkami. K objasnění mechanismu inhibice byly využity kombinované kvantově-mechanické a molekulárně-mechanické simulace, zaměřené na rychlost limitující krok inhibiční reakce, při kterém dochází k přenosu hydridového aniontu z α -uhlíku inhibitoru na atom dusíku N5 kofaktoru FAD. Podobnost tohoto přenosu s běžným enzymatickým mechanismem MAO potvrzuje, že inhibitory rasagilin a selegilin, které pro studium byly použity, fungují na základě mechanismem zprostředkované ireverzibilní inhibice (Tandarić et al. 2020; Tandarić, Vianello 2019).

Další výpočty založené na kvantové mechanice prokázaly tříkrokový mechanismus inhibice, přičemž za rychlost limitující fázi byla potvrzena abstrakce hydridového iontu atomem N5 flavinového kofaktoru (Tandarić et al. 2020). Tento mechanismus je schematicky zobrazen na obrázku 6.



Obrázek 6: Mechanismus ireverzibilní inhibice MAO založený na přímé abstrakci hydridu, který vede k adukci inhibitoru a FAD kofaktoru. Schéma zobrazuje počáteční rychlost limitující krok a odpovídající stavy empirické valenční vazby (Tandarić et al. 2020).

Selektivita inhibitorů MAO se může lišit v závislosti na konkrétním izoenzymu, některé sloučeniny preferenčně inhibují MAO-A, jiné MAO-B. Kromě rozdílů v enzymové afinitě je klíčovým parametrem také tkáňová selektivita, konkrétně schopnost některých látek cíleně působit na centrální nervový systém bez významné periferní inhibice enzymu. Významným příkladem této farmakologické vlastnosti je ladostigil, experimentální léčivo, které kombinuje cholinesterázovou inhibici s preferenční mozkovou inhibicí MAO. Experimenty na zvířecích modelech ukázaly, že při perorálním podání ladostigil neinhiboval MAO-A ve střevní sliznici, avšak prokázal významnou mozkovou aktivitu (Duarte, Cuadrado, León 2021; Weinreb et al. 2012)

Konečná selektivita inhibitoru vůči MAO-A, MAO-B nebo oběma izoformám je určena jeho afinitou k odlišnému charakteru substrátových vazebných míst. Ačkoliv jsou obě aktivní místa převážně hydrofobní, je v nich přítomen také konzervovaný lysin, který stabilizuje molekulu vody prostřednictvím vodíkové vazby. Přehled některých vybraných inhibitorů MAO je uveden v tabulce 1 spolu s jejich selektivitou, reverzibilitou a potenciálními protizánětlivými účinky (Ostadkarampour, Putnins 2021).

Tabulka 1: Vybrané druhy reverzibilních a ireverzibilních inhibitorů MAO (převzato a upraveno z Ostadkarampour, Putnins 2021).

Léčivo	Selektivita MAO	Klinická indikace
<i>Ireverzibilní inhibitory MAO</i>		
Klorgylin	A	Deprese
Selegilin	B	Parkinsonova choroba
Iproniazid	A a B	Deprese
Ladostigil	A a B	Deprese, Parkinsonova a Alzheimerova choroba
Pargylin	B	Hypertenze (použití pro léčebné účely přerušeno)
Rasagilin	B	Parkinsonova choroba
<i>Reverzibilní inhibitory MAO</i>		
Moklobemid	A	Deprese
Bifemelan	A a B	Antidepresivum, deprese a demence

3 INHIBITORY MAO-A

Inhibitory monoaminoxidázy typu A představují specifickou skupinu psychofarmak, která svým mechanismem účinku zasahují především do metabolismu serotoninu, noradrenalinu a dopaminu. I přes vysokou terapeutickou účinnost u některých forem deprese, úzkostných poruch či jiných psychiatrických onemocnění zůstává jejich širší klinické využití omezeno kvůli riziku závažných nežádoucích účinků a interakcí s jinými léky a potravinami (Hoffman et al. 2023; Gillman 2018; Gillman et al. 2023).

Jedním z nejvýznamnějších nežádoucích účinků spojených především s ireverzibilní inhibicí MAO-A je tzv. sýrová reakce („cheese effect“), která může vést k akutní hypertenzní krizi. Tento jev je způsoben akumulací tyraminu, jenž se za fyziologických podmínek rozkládá právě působením MAO-A v enterocytech tenkého střeva. V případě ireverzibilní blokády tohoto enzymu však dochází k poruše tzv. metabolismu prvního průchodu, a tyramin se vstřebává do systémové cirkulace. Následkem toho působí jako indirektní sympatomimetikum, které stimuluje uvolňování noradrenalinu z presynaptických zásob a vyvolává prudké zvýšení krevního tlaku (Banerjee et al. 2024; Duarte, Cuadrado, León 2021).

Klinicky se tento stav může projevit jako hypertenzní krize bez známek orgánového poškození, nebo v závažnějších případech jako hypertenzní krize s postižením cílových orgánů, jež může pacienta ohrožovat na životě. Riziko této komplikace je spojeno především s konzumací potravin s vysokým obsahem tyraminu, mezi něž patří fermentované a zrající produkty, typicky některé druhy sýrů nebo např. kysané zelí, sojová omáčka či některá vína (Van Den Eynde et al. 2023; Hoffman et al. 2023).

Další závažnou komplikací je serotoninová toxicita, někdy též nazývaná jako serotoninový syndrom, která se může objevit při současném podání MAOI a dalších léčiv s výraznou serotonergní aktivitou. Nejčastěji se jedná o kombinaci s antidepresivy typu selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, tricyklickými antidepresivy nebo s některými opioidními analgetiky. Tento potenciálně život ohrožující stav je důsledkem nadměrné stimulace serotoninových receptorů, a může se projevit neuromuskulárními symptomy (např. třes), autonomní nestabilitou (např. tachykardie či hypertenze) a změnami psychického stavu (např. agitovanost, zmatenost a delirium) (Gillman et al. 2023; Buckley, Dawson, Isbister 2014).

3.1 KLORGYLIN

Klorgylin je selektivní ireverzibilní inhibitor monoaminoxidázy typu A, který se původně používal jako antidepresivum. Díky své farmakologické specificitě a výzkumné dostupnosti se stal také důležitým nástrojem pro studium monoaminergního systému, a to jak v kontextu neuropsychiatrických onemocnění, tak u vybraných typů nádorů (Sblano et al. 2024).

Podávání klorgylinu vede ke zvýšení hladin dopaminu, noradrenalinu a serotoninu v CNS, a snížení jejich metabolitů. Zároveň může klorgylin snižovat oxidační stres tím, že inhibuje degradační procesy katalyzované MAO. Na druhé straně však zvyšuje hladinu volného dopaminu, jehož autooxidace může paradoxně produkovat volné radikály. Výsledný efekt je tedy kombinací těchto dvou protichůdných dějů (Finberg 2014; Kalimon et al. 2023).

Vedle antidepresivních vlastností vykazuje klorgylin i neuroprotektivní účinky. *In vitro* studie prokázaly, že chrání nervové buňky před apoptózou indukovanou hladověním, zatímco *in vivo* modely ukázaly ochranu proti poškození způsobenému mitochondriálním toxinem malonátem. Neuroprotektivní efekt může být způsoben přítomností N-propargylové skupiny, která je typická i pro další inhibitory MAO, jako jsou selegilin a rasagilin (Baker et al. 2012; Song et al. 2013).

Klorgylin se také osvědčil jako protinádorově účinná látka. Např. studie na myších modelech karcinomu prostaty prokázaly snížení proliferace, migrace a invazivity nádorových buněk po podání léčiva. Tyto výsledky podporují hypotézu, že inhibice MAO-A může ovlivnit tumorigenní vlastnosti maligních buněk a zasahovat do jejich interakce s mikroprostředím nádoru (Wang et al. 2020; Sblano et al. 2024).

Pozitivní účinky byly pozorovány také u modelů Huntingtonovy choroby. Studie na myších modelech prokázaly, že klorgylin zlepšuje afektivní symptomy spojené s deficitem monoaminergního systému. Rovněž bylo zjištěno, že zvýšená aktivita MAO-A, případně MAO-B, se vyskytuje v oblastech mozku náchylných k neurodegeneraci. Data naznačují potenciální využití inhibitorů MAO-A nejen v léčbě psychiatrických, ale i motorických a kognitivních příznaků Huntingtonova onemocnění (Garcia-Miralles et al. 2016).

3.2 MOKLOBEMID

Vývoj reverzibilních inhibitorů monoaminoxidázy A (RIMA) byl v 80. letech 20. století motivován snahou nalézt účinné antidepresivum, které by postrádalo hlavní nevýhodu klasických MAOI, tedy riziko tzv. sýrové reakce způsobené akumulací tyraminu. Teoretickým východiskem bylo, že kompetitivní a reverzibilní vazba RIMA na enzym MAO-A

umožní jejich vytěsnění v přítomnosti vysokých koncentrací tyraminu, čímž se předejde potenciálně nebezpečným kardiovaskulárním komplikacím. Obavy, že by tyto inhibitory mohly být rovněž vytěšňovány endogenními substráty se ukázaly jako neopodstatněné, neboť RIMA obecně vykazují dostatečně vysokou afinitu k enzymu (Finberg 2014).

Z několika vyvinutých látek dosáhl moklobemid nejširšího klinického využití. *In vivo* se chová obdobně jako ireverzibilní MAOI, tedy zvyšuje koncentrace monoaminových neurotransmiterů za současného snížení jejich metabolitů, ovlivňuje hladiny prolaktinu a zkracuje dobu imobility v behaviorálních testech (Beucher et al. 2024).

Účinnost moklobemidu byla potvrzena řadou klinických studií, které prokázaly srovnatelný antidepresivní efekt s tricyklickými antidepresivy, zejména u pacientů s atypickými formami deprese. Výhodou je také výrazně lepší snášenlivost ve srovnání s jinými typy antidepresiv, pokud jde o kardiotoxicitu, sedaci nebo sexuální dysfunkce (Finberg 2014).

Kromě antidepresivních účinků byly u moklobemidu popsány také neuroprotektivní a antiparkinsonské vlastnosti, a to i nezávisle na inhibici MAO-A. Experimenty na zvířecích modelech ischemie mozku ukázaly, že moklobemid chrání neurony před anoxickým a glutamátem indukovaným poškozením. Rovněž se podílí na diferenciaci kmenových buněk do funkčních neuronů a zvyšuje expresi proteinu Bcl-2, známého pro svou antiapoptickou aktivitu, což může rovněž přispívat k jeho neuroprotektivnímu profilu (Al-Nuaimi, MacKenzie, Baker 2012; Song et al. 2013).

3.3 FENELZIN

Fenelzin (PLZ, chemicky β -fenylethylhydrazin) patří mezi neselektivní ireverzibilní inhibitory monoaminoxidázy. Jelikož je neselektivní, je schopen inhibovat obě izoformy, jak MAO-A, tak MAO-B. Tento lék byl poprvé syntetizován na začátku 30. let minulého století a od 60. let je schválen pro klinické použití ve formě fenelzin sulfátu. Původně byl určen k léčbě depresivních poruch, zejména těch, které jsou rezistentní na jinou farmakoterapii. Postupem času se jeho terapeutické spektrum rozšířilo i na další psychiatrické diagnózy, včetně panické poruchy, sociální úzkostné poruchy, posttraumatické stresové poruchy, a dokonce i poruch příjmu potravy, jako je bulimie (Hoffman et al. 2023).

Z farmakologického hlediska je fenelzin zajímavý tím, že kromě své inhibiční aktivity je zároveň substrátem MAO. To znamená, že se nejen na tento enzym váže a brání jeho funkci, ale zároveň je jím také metabolizován. Inhibicí MAO dochází ke zvýšení koncentrace neurotransmiterů, především serotoninu, noradrenalinu a dopaminu v CNS. Tento mechanismus hraje zásadní roli v jeho antidepresivním účinku (Matveychuk et al. 2021).

Mimo schopnost inhibovat MAO vykazuje fenelzin také další významné farmakologické vlastnosti. Má schopnost inhibovat transaminázu γ -aminomáselné kyseliny (GABA), čímž zvyšuje hladinu GABA v mozku. GABA je hlavní inhibiční neurotransmitter, jehož narušení bývá spojováno s úzkostnými a neurologickými poruchami. Fenelzin rovněž inhibuje primární aminoroxidázu a díky přítomnosti hydrazinové skupiny je schopen chemicky reagovat s reaktivními aldehydy, jako je např. akrolein. Tyto aldehydy vznikají v důsledku oxidačního stresu a podílejí se na neurodegenerativních procesech. Sekvestrace těchto toxických aldehydů tak přispívá k neuroprotektivním účinkům fenelzinu (Matveychuk et al. 2021; Baker et al. 2019; Hoffman et al. 2023).

Fenelzin je v organismu rozsáhle metabolizován. Jeho biotransformace zahrnuje acetylaci, hydroxylaci, oxidaci a další enzymatické procesy. Mezi hlavní metabolity patří např. kyselina fenylethylaminová, β -fenylethylamin a zejména β -fenylethylidenehydrazin (PEH). PEH vzniká nejen jako metabolit fenelzinu, ale je také produktem jeho katabolismu za účasti MAO. PEH je sice pouze slabým inhibítozem MAO, ale vykazuje silnou inhibiční aktivitu vůči transamináze kyseliny γ -aminomáselné a rovněž také sekvestruje reaktivní aldehydy. A díky těmto vlastnostem je PEH považován za důležitou složku neuroprotektivního profilu původního léčiva PLZ (Matveychuk et al. 2021; Matveychuk 2015).

V posledních letech se fenelzin stal předmětem zvýšeného výzkumného zájmu, zejména pro své neuroprotektivní vlastnosti. Od roku 2020 je součástí klinických studií fáze II jako potenciální léčivo pro nemetastazující karcinom prostaty. Preklinické studie na zvířecích modelech rovněž naznačují jeho možný přínos v léčbě neurologických onemocnění, jako jsou Alzheimerova a Parkinsonova choroba, epilepsie, cévní mozková příhoda a roztroušená skleróza (Wang et al. 2020; Matveychuk et al. 2021).

3.4 VYUŽITÍ INHIBITORŮ V LÉČBĚ RAKOVINY PROSTATY

Monoaminooxidáza A byla v posledních letech identifikována jako klíčový hráč v progresi karcinomu prostaty (PCa). Její exprese se zvyšuje nejen v nádorových buňkách, ale také v podpůrných stromálních strukturách, intratumorálních T-lymfocytech a nádorových makrofázích, čímž se podílí na vzniku specifického mikroprostředí podporujícího růst a invazivitu nádoru. Význam MAO-A je patrný v téměř všech stádiích onemocnění, včetně kastrozně rezistentní formy, neuroendokrinního fenotypu, metastáz a lékové rezistence (Han et al. 2023; Aljanabi et al. 2021).

Terapeutické zaměření na MAO-A přináší možnost narušení interakcí mezi nádorovými buňkami a mikroprostředím, obnovu citlivosti na antiandrogenní léčiva, a dokonce posílení

imunoterapie cílené na T-lymfocyty. Ukázalo se, že MAO-A interferuje s androgenním i glukokortikoidním receptorem, a jeho inhibice tak může přispět k překonání rezistence vůči těmto osám signalizace (Wang et al. 2020; Wu et al. 2014).

Mezi nejčastěji používané inhibitory MAO-A patří klorgylin, fenelzin a moklobemid. Klorgylin v preklinických studiích prokázal schopnost snižovat expresi variant androgenního receptoru, což podtrhuje jeho potenciál při léčbě rezistentních forem PCa. MAO-A není však spojena pouze s karcinomem prostaty. Zvýšená exprese byla popsána i u dalších malignit, např. gliomu, nemalobuněčného karcinomu plic či Hodgkinova lymfomu. Proto se stále více uvažuje o využití inhibitorů MAO-A v širším spektru onkologických diagnóz (Yang et al. 2020; Kushal et al. 2016; Han et al. 2023; Meenu et al. 2020).

Pro budoucnost se jeví jako klíčové optimalizovat kombinované terapeutické režimy, které cíleně zasahují jak nádor, tak jeho mikroprostředí. Integrace inhibitorů MAO-A s hormonální terapií, chemoterapií či imunoterapií může přispět k dlouhodobé kontrole onemocnění a překonání jeho heterogenity. Přesné pochopení mechanismů účinku MAO-A je však nezbytné pro úspěšný převod těchto poznatků do klinické praxe (Han et al. 2023).

4 INHIBITORY MAO-B

Inhibitory monoaminoxidázy typu B představují běžně využívanou možnost symptomatické léčby Parkinsonovy nemoci. Četné studie prokázaly, že při léčbě časných stádií PD je jejich monoterapie nejen účinná, ale i bezpečná. V pozdějších fázích nemoci nacházejí uplatnění jako doplňková léčba. Kromě zlepšení motorických i nemotorických obtíží přispívají ke zkrácení období tzv. OFF epizod a mohou také hrát roli v oddálení nebo zpomalení progresu onemocnění (Tan, Jenner, Chen 2022).

Inhibitory MAO-B inhibují aktivitu MAO-B v mozku, blokují katabolismus dopaminu, posilují dopaminovou signalizaci a selektivně zvyšují hladiny dopaminu v synaptické štěrbině (Tan, Jenner, Chen 2022).

Strukturní analýza inhibitorů MAO-B odhaluje několik zásadních souvislostí. Dobře popsaná architektura dutin enzymu naznačuje, že konformace vazebného místa se může měnit v závislosti na povaze konkrétního inhibitoru. Větší molekuly obvykle obsazují jak vstupní, tak substrátovou dutinu, což vede k otevření postranního řetězce Ile199. Tento jev lze pozorovat např. u safinamidu schváleného pro léčbu Parkinsonovy choroby. Takové sloučeniny jsou schopné nasměrovat svou aminovou skupinu k flavinovému kruhu, čímž napodobují přirozenou orientaci substrátu a interagují prostřednictvím vodíkových vazeb s reziduem Gln206. Zapojení obou dutin bylo zaznamenáno i u dalších sloučenin. Naproti tomu menší inhibitory, které nejsou schopné zasáhnout obě dutiny současně, se vážou pouze v oblasti substrátové dutiny aktivního místa enzymu. V těchto případech zůstává boční řetězec Ile199 v uzavřené konformaci, čímž se liší charakter interakce bez ohledu na reverzibilitu či ireverzibilitu inhibice. Rozsah interakce v dutinách tedy závisí především na velikosti inhibitoru, nikoli nutně na typu inhibice (Duarte, Cuadrado, León 2021).

4.1 SELEGILIN

Selegilin (známý také jako L-deprenyl, SEL) byl prvním ireverzibilním inhibitorem MAO-B, který byl zaveden do klinické praxe již koncem 80. let minulého století a dodnes se v léčbě Parkinsonovy choroby používá. Mechanismus jeho účinku spočívá ve zvýšení dostupnosti dopaminu v centrálním nervovém systému, čímž podporuje dopaminergní přenos. Selektivita vůči MAO-B je výrazná při běžných dávkách, nicméně při vyšších dávkách může být narušena. Selegilin je využíván jak v monoterapii časných stádií PD, tak i jako doplňková terapie v kombinaci s levodopou u pokročilejších forem onemocnění (Stocchi, Fossati, Torti 2015).

Účinnost selegilinu byla potvrzena v řadě klinických studií, které ukázaly jeho příznivý vliv na motorické i nemotorické příznaky PD u různých stádií progresu onemocnění. Vazba léčiva na enzym MAO-B byla detailně popsána, přičemž dochází k tvorbě aduktu s atomem N5 kofaktoru FAD. Tento adukt byl potvrzen jak chemickými metodami, tak krystalografickou analýzou inhibovaného enzymu (Stocchi, Fossati, Torti 2015; Tandarić et al. 2020).

Od klinického použití selegilinu se dnes částečně ustupuje, a to především z důvodu vedlejších účinků, které jsou spojeny s jeho metabolickým profilem. Hlavní metabolit selegilinu má strukturu podobnou L-amfetaminu a může vyvolávat nepříznivé symptomy, jako jsou nechutenství, nespavost, podrážděnost či agitovanost. Kromě toho amfetaminové deriváty narušují transport dopaminu do synaptických vezikul, což vede k jeho zvýšené akumulaci a následné autooxidaci v cytoplazmě. Tento mechanismus podporuje tvorbu reaktivních forem kyslíku, což tak může negativně ovlivnit neuronální prostředí (Tandarić et al. 2020).

Studie zaměřené na interakci selegilinu s levodopou z pohledu kardiovaskulárních účinků prokázala významné zvýšení plazmatických hladin noradrenalinu u pacientů akutně zatížených kombinovanou terapií, ve srovnání s pacienty léčenými pouze levodopou a se zdravými kontrolními subjekty. Ačkoliv u pacientů léčených kombinací léčiv byl pozorován častější výskyt hypotenze, rozdíl oproti ostatním skupinám však nebyl statisticky významný (Tan, Jenner, Chen 2022; Jiang et al. 2020).

Dále bylo zjištěno, že selegilin může mít tendenci vyvolávat halucinace. Závažnost těchto psychotických příznaků korelovala s délkou trvání a pokročilostí onemocnění a také s dávkami levodopy. Překvapivě se halucinace vyskytly i u pacientů, kteří užívali nízkou dávku levodopy, při nízkém klinickém stádiu nebo kratší době trvání nemoci, pokud byla podávána vyšší dávka selegilinu (Tan, Jenner, Chen 2022).

4.2 RASAGILIN

Na počátku století byl na farmaceutický trh uveden rasagilin (RAS), propargylový analog selegilinu, který sdílí stejný mechanismus účinku – tedy ireverzibilní inhibici enzymu MAO-B. Oproti selegilinu má však rasagilin výhodnější metabolický profil a metabolizaci. Jeho rozklad v organismu vede k tvorbě metabolitů, které jsou spojeny s nižším výskytem vedlejších účinků, a navíc vykazují neuroprotektivní vlastnosti. Nejvýznamnější z těchto metabolitů, 1-aminoindan, má schopnost prodlužovat životnost neuronů, což umožňuje účinné dávkování i při nižších koncentracích. Tyto skutečnosti vysvětlují jeho rozšířené využití v současné léčbě (Tandarić et al. 2020).

Rasagilin představuje silný, selektivní a ireverzibilní inhibitor MAO-B, jehož primárním cílem je prodloužení účinku dopaminu v CNS. Jeho účinnost byla potvrzena řadou klinických studií, které prokázaly zlepšení jak motorických, tak vybraných nemotorických příznaků u pacientů s Parkinsonovou nemocí v různých stádiích progresu onemocnění. Kromě symptomatického působení byly u rasagilinu popsány také neuroprotektivní a antiapoptické účinky, které jej řadí mezi perspektivní látky v rámci komplexní léčby PD (Stocchi, Fossati, Torti 2015; Manzoor, Hoda 2020).

Z hlediska snášenlivosti RAS vykazuje velmi dobrý bezpečnostní profil, což platí, jak při monoterapii, tak při kombinaci s levodopou. Mezi nejčastější hlášené nežádoucí účinky v rámci monoterapie patří nazofaryngitida, bolest hlavy, ekzém a pohmoždění. V případě přídatné terapie levodopou poté převažují pády, dyskineze a opět nazofaryngitida. Dlouhodobé sledování potvrdilo, že při absenci tyraminových interakcí či významnějších sympatomimetických účinků je rasagilin dobře tolerován i při dlouhodobějším podávání, přičemž přetrvává pozitivní vliv na motorické symptomy (Hattori et al. 2019; Tan, Jenner, Chen 2022).

4.3 SAFINAMID

Safinamid je perorálně podávaný derivát α -aminoamidu a představuje nový, reverzibilní a vysoce selektivní inhibitor monoaminoxidázy B. Jeho použití se ukázalo jako účinné v přídatné léčbě Parkinsonovy choroby, a to jak v raných stádiích onemocnění v kombinaci s dopaminergními agonisty, tak ve středních a pokročilých stádiích jako doplněk k levodopě (Stocchi et al. 2012; Borgohain et al. 2014).

Na rozdíl od jiných MAO-B inhibitorů disponuje safinamid dalšími farmakologickými účinky, které zahrnují stavově závislou blokádu napětově řízených sodíkových a vápníkových kanálů a inhibici uvolňování glutamátu v hipokampálních synaptosomech. Právě tyto vlastnosti jsou pravděpodobně základem jeho pozorovaných neuroprotektivních účinků v preklinických studiích na zvířecích modelech (Finberg, Rabey 2016).

Účinnost safinamidu byla podrobně zkoumána ve studii u pacientů s motorickými fluktuacemi v pokročilejším stádiu PD. Ve fázi úvodní šestiměsíční klinické studie bylo prokázáno, že dávky 50 mg a 100 mg denně vedly ke statisticky významnému prodloužení tzv. ON-doby bez zvýšení výskytu dyskinezi ve srovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo. Následné osmnáctiměsíční sledování této skupiny ukázalo, že terapeutický efekt se udržel po celé dvouleté období. Kromě prodloužení tzv. ON-doby bylo u pacientů léčených safinamidem

zaznamenáno i zlepšení v oblasti každodenních aktivit, depresivních symptomů, celkového klinického stavu a kvality života (Finberg, Rabey 2016).

Z hlediska molekulárního působení se safinamid vyznačuje lineární strukturou, která mu umožňuje efektivní navázání do aktivního i vstupního místa enzymu MAO-B. Tato konfigurace přispívá k jeho vysoké selektivitě a afinitě k cílovému enzymu. Kombinace inhibice MAO-B a blokády iontových kanálů vede ke komplexnímu účinku zahrnujícímu nejen ovlivnění dopaminergního systému, ale i regulaci glutamatergní neurotransmise, čímž může přispívat k jeho neuroprotektivnímu potenciálu (Finberg 2014).

Současné preklinické i klinické důkazy ukazují, že safinamid je schopen navodit terapeutické účinky srovnatelné s ireverzibilními inhibitory MAO-B. Vzhledem ke svému multifaktoriálnímu mechanismu účinku a příznivému bezpečnostnímu profilu je jeho používání stále častěji zvažováno jako součást kombinované terapie u pacientů s PD, zejména v kombinaci s dopaminergními agonisty (Finberg 2014).

4.4 LADOSTIGIL

Ladostigil je experimentální sloučenina vyvinutá jako hybridní molekula kombinující farmakofor rasagilinu s cholinesterázovým inhibitorem rivastigminem. Tato kombinace umožňuje látce působit prostřednictvím více mechanismů současně. Ladostigil vykazuje selektivní inhibici monoaminoxidáz A a B v mozkové tkáni, neuroprotektivní účinky a současnou inhibici enzymů acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy. V preklinických studiích bylo prokázáno zlepšení kognitivních funkcí u starších primátů spolu s anxiolytickými a antidepresivními účinky (Manzoor, Hoda 2020).

Ladostigil dále vykazuje významné neuroprotektivní a protizánětlivé účinky, které se zdají být nezávislémi na inhibici enzymů MAO a acetylcholinesteráze. V preklinických modelech dokázal zlepšit kognitivní funkce, zejména paměť na rozpoznávání objektů a prostorovou paměť u stárnoucích potkanů. Tyto účinky byly spojeny s normalizací aktivity mikroglíí, snížením exprese genů kódujících prozánětlivé cytokiny a modulací transkripčních faktorů regulujících vznik zánětu a imunitní odpověď. Následné studie rovněž prokázaly, že ladostigil zpomaluje pokles mitochondriálního potenciálu a vykazuje ochranný účinek na synaptickou plasticitu a morfologii mozkové tkáně. Tyto výsledky tak podporují jeho potenciál pro terapii neurodegenerativních poruch souvisejících s věkem (Weinstock 2024; Munoz, Weinstock 2025).

Z farmakologického hlediska ladostigil vykazuje přibližně srovnatelnou účinnost vůči MAO-A i MAO-B, přičemž se zdá, že lokalizace působení je selektivní pro centrální nervový

system. Tato tkáňová specifita účinku zatím nebyla zcela objasněna, nicméně se předpokládá, že ladostigil funguje jako proléčivo, které je aktivováno enzymatickou přeměnou (Finberg 2014).

Podle preklinických studií ladostigil nezpůsobuje významnou potenciaci účinku tyraminu v periferních tkáních, ale ve vysokých dávkách výrazně zvyšuje hladiny dopaminu ve striatu a inhibuje behaviorální projevy vyvolané L-DOPA u potkanů. Klinické testování u pacientů s mírnou kognitivní poruchou naznačilo, že ladostigil zpomaluje konverzi do AD. Zpomalení úbytku objemu mozku a hipokampu, stejně jako příznivý vliv na výkonnost v paměťových testech, ukazují na jeho potenciální neuroprotektivní roli. Aktuálně je ladostigil předmětem výzkumu pro možné využití v terapii neurodegenerativních onemocnění, zejména parkinsonismu spojeného s demencí a také k léčbě AD (Weinstock 2024; Munoz, Weinstock 2025; Finberg 2014).

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zaměřuje na enzymy monoaminoxidázy, jejich biologickou roli, a především na přehled jejich inhibitorů. V úvodní kapitole je popsána struktura a funkce těchto enzymů, jejich význam v centrálním nervovém systému a jejich podíl na vzniku neurodegenerativních a psychiatrických poruch. Stěžejní část práce je věnována charakterizaci jednotlivých inhibitorů MAO-A a MAO-B, jejich mechanismům účinku, farmakokinetickým vlastnostem, klinickému využití a nežádoucím účinkům.

Monoaminoxidázy hrají klíčovou roli v metabolismu biogenních aminů a neurotransmiterů a jejich správná funkce je nezbytná pro udržení neurochemické rovnováhy v centrálním nervovém systému. Dysregulace enzymatické aktivity MAO bývá spojena s celou řadou neurologických a psychiatrických poruch, a proto se inhibitory MAO osvědčily jako důležitá skupina léčiv ve farmakoterapii deprese a Parkinsonovy choroby. Inhibitory MAO-A, jako moklobemid a klogylin, se uplatňují především v léčbě depresivních stavů, zatímco inhibitory MAO-B, jako selegilin, rasagilin či safinamid, nacházejí využití zejména při léčbě Parkinsonovy nemoci.

Současný farmakologický výzkum se nadále zaměřuje na vývoj nových reverzibilních a selektivních inhibitorů MAO-A a MAO-B. Příkladem mohou být proléčiva, která jsou aktivována až v mozkové tkáni či některé přírodní látky, např. chalkonové deriváty, které vykazují vysokou reverzibilní selektivitu. Tento přístup slibuje omezení periferních nežádoucích účinků, zejména sýrového efektu. Rovněž se ukazuje, že pro dosažení dostatečné terapeutické účinnosti je zapotřebí vysoký stupeň inhibice MAO, což klade důraz na optimalizaci dávkování a způsobu podání léčiv.

Pozornost je v posledních letech věnována i možnostem využití MAO inhibitorů v léčbě Alzheimerovy choroby, kde některé molekuly vykazují nejen symptomatickou účinnost, ale i potenciální neuroprotektivní a protizánětlivý účinek. Např. hybridní sloučeniny jako ladostigil, kombinující inhibici MAO s inhibicí cholinesteráz, představují nadějný přístup k multifaktoriální léčbě tohoto onemocnění.

Zároveň se ukazuje, že enzymy MAO mohou být zapojeny i do karcinogeneze, zejména v souvislosti s regulací oxidačního stresu a apoptózy. Experimentální studie naznačují, že inhibitory MAO by mohly mít antiproliferační účinky u některých typů nádorů. Ačkoli se jedná o ranou fázi výzkumu a je potřeba dalšího studia pro pochopení vlivu MAO v procesech karcinogeneze, tak tyto poznatky rozšiřují terapeutický potenciál této skupiny léčiv mimo oblast neurologie a psychiatrie.

Další výzkum směřuje k vývoji multifunkčních molekul, které v sobě kombinují více biologických aktivit, např. inhibici MAO spolu s neuroprotektivními nebo protizánětlivými účinky. Takové látky mohou být účinné u více typů onemocnění současně, zejména v případech, kdy se překrývají neurodegenerativní a psychiatrické symptomy. Důležitým směrem je také zlepšení pochopení strukturálních vztahů mezi molekulou léčiva a aktivním místem enzymu, což může zásadně ovlivnit rozvoj účinnějších a bezpečnějších inhibitorů.

Závěrem lze konstatovat, že inhibitory monoaminoxidáz zůstávají nejen důležitými léčivy současné farmakoterapie, ale zároveň i oblastí s významným výzkumným potenciálem. Pokračující poznatky o jejich struktuře, mechanismech účinku a možnostech terapeutického využití otevírají nové cesty v léčbě neurologických, psychiatrických i nádorových onemocnění.

POUŽITÁ LITERATURA

ABAD, Enrique, ZENN, Roland K. and KÄSTNER, Johannes, 2013. Reaction mechanism of monoamine oxidase from QM/MM calculations. *Journal of Physical Chemistry B*. Vol. 117, no. 46, pp. 14238–14246. DOI 10.1021/JP4061522/SUPPL_FILE/JP4061522_SI_003.TXT.

ALJANABI, Reem et al., 2021. Monoamine Oxidase (MAO) as a Potential Target for Anticancer Drug Design and Development. *Molecules (Basel, Switzerland)*. Vol. 26, no. 19. DOI 10.3390/MOLECULES26196019.

AL-NUAIMI, Saleem K., MACKENZIE, Erin M. and BAKER, Glen B., 2012. Monoamine oxidase inhibitors and neuroprotection: A review. *American Journal of Therapeutics*. Vol. 19, no. 6, pp. 436–448. DOI 10.1097/MJT.0B013E31825B9EB5.

BAJPAI, Ashutosh et al., 2014. Oxidative stress and major depression. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Vol. 8, no. 12, pp. CC04–CC07. DOI 10.7860/JCDR/2014/10258.5292,.

BAKER, Glen B. et al., 2012. Monoamin oksidaz inhibitörleri ve nöroprotektif mekanizmalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. Vol. 22, no. 4, pp. 293–296. DOI 10.5455/BCP.20121030014051.

BAKER, Glen et al., 2019. Attenuation of the effects of oxidative stress by the MAO-inhibiting antidepressant and carbonyl scavenger phenelzine. *Chemico-Biological Interactions*. Vol. 304, pp. 139–147. DOI 10.1016/J.CBI.2019.03.003.

BANERJEE, Chayan et al., 2024. Monoamine oxidase and neurodegeneration: Mechanisms, inhibitors and natural compounds for therapeutic intervention. *Neurochemistry International*. Vol. 179, p. 105831. DOI 10.1016/J.NEUINT.2024.105831.

BEHL, Tapan et al., 2021. Role of Monoamine Oxidase Activity in Alzheimer's Disease: An Insight into the Therapeutic Potential of Inhibitors. *Molecules (Basel, Switzerland)*. Vol. 26, no. 12. DOI 10.3390/MOLECULES26123724.

BEUCHER, Lise et al., 2024. Monoamine oxidases: A missing link between mitochondria and inflammation in chronic diseases ? *Redox Biology*. Vol. 77, p. 103393. DOI 10.1016/J.REDOX.2024.103393.

BHATT, Shvetank, NAGAPPA, Anantha Naik and PATIL, Chandragouda R., 2020. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discovery Today*. Vol. 25, no. 7, pp. 1270–1276. DOI 10.1016/J.DRUDIS.2020.05.001.

BINDA, Claudia, MATTEVI, Andrea and EDMONDSON, Dale E., 2011. Structural properties of human monoamine oxidases A and B. *International review of neurobiology*. Vol. 100, pp. 1–11. DOI 10.1016/B978-0-12-386467-3.00001-7.

BINDA, Claudia et al., 2002. Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. *Nature Structural Biology*. Vol. 9, no. 1, pp. 22–26. DOI 10.1038/nsb732.

- BORGOHAIN, Rupam et al., 2014. Two-Year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Movement Disorders*. Vol. 29, no. 10, pp. 1273–1280. DOI 10.1002/MDS.25961;SUBPAGE:STRING:FULL.
- BORTOLATO, Marco, FLORIS, Gabriele and SHIH, Jean C., 2018. From aggression to autism: new perspectives on the behavioral sequelae of monoamine oxidase deficiency. *Journal of Neural Transmission*. Vol. 125, no. 11, pp. 1589–1599. DOI 10.1007/S00702-018-1888-Y/METRICS.
- BUCKLEY, Nicholas A., DAWSON, Andrew H. and ISBISTER, Geoffrey K., 2014. Serotonin syndrome. *BMJ*. Vol. 348. DOI 10.1136/BMJ.G1626.
- DE COLIBUS, Luigi et al., 2005. Three-dimensional structure of human monoamine oxidase A (MAO A): relation to the structures of rat MAO A and human MAO B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 102, no. 36, pp. 12684–12689. DOI 10.1073/PNAS.0505975102.
- DESHWAL, Soni et al., 2017. Emerging role of monoamine oxidase as a therapeutic target for cardiovascular disease. *Current Opinion in Pharmacology*. Vol. 33, pp. 64–69. DOI 10.1016/J.COPH.2017.04.003.
- DETURE, Michael A. and DICKSON, Dennis W., 2019. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration 2019 14:1*. Vol. 14, no. 1, pp. 1–18. DOI 10.1186/S13024-019-0333-5.
- DICKSON, Dennis W., 2012. Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. Vol. 2, no. 8, p. a009258. DOI 10.1101/CSHPERSPECT.A009258.
- DUARTE, Pablo, CUADRADO, Antonio and LEÓN, Rafael, 2021. Monoamine Oxidase Inhibitors: From Classic to New Clinical Approaches. In : *Handbook of Experimental Pharmacology*, pp. 229–259. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. DOI 10.1007/164_2020_384.
- EDMONDSON, Dale E. and BINDA, Claudia, 2018. Monoamine oxidases. In : *Subcellular Biochemistry*, pp. 117–139. Springer New York. DOI 10.1007/978-981-10-7757-9_5.
- ERKKINEN, Michael G., KIM, Mee Ohk and GESCHWIND, Michael D., 2018. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. Vol. 10, no. 4. DOI 10.1101/CSHPERSPECT.A033118,.
- FINBERG, John P.M. and RABEY, Jose M., 2016. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in psychiatry and neurology. *Frontiers in Pharmacology*. Vol. 7, no. OCT, p. 209773. DOI 10.3389/FPHAR.2016.00340/XML/NLM.
- FINBERG, John P.M., 2014. Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: Focus on modulation of CNS monoamine neurotransmitter release. *Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 143, no. 2, pp. 133–152. DOI 10.1016/J.PHARMTHERA.2014.02.010.

- FITZPATRICK, Paul F., 2025. Conservation of mechanism in flavoprotein-catalyzed amine oxidation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Vol. 764, p. 110242. DOI 10.1016/J.ABB.2024.110242.
- FOWLER, Joanna S. et al., 2015. Monoamine oxidase: radiotracer chemistry and human studies. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. Vol. 58, no. 3, pp. 51–64. DOI 10.1002/JLCR.3247.
- GARCIA-MIRALLES, Marta et al., 2016. Treatment with the MAO-A inhibitor clorgyline elevates monoamine neurotransmitter levels and improves affective phenotypes in a mouse model of Huntington disease. *Experimental Neurology*. Vol. 278, pp. 4–10. DOI 10.1016/J.EXPNEUROL.2016.01.019.
- GAWESKA, Helena and FITZPATRICK, Paul F., 2011. *Structures and mechanism of the monoamine oxidase family*. De Gruyter Mouton. Biomolecular Concepts 2. DOI 10.1515/BMC.2011.030.
- GILLMAN, Peter Kenneth, 2018. A reassessment of the safety profile of monoamine oxidase inhibitors: elucidating tired old tyramine myths. *Journal of Neural Transmission 2018 125:11*. Vol. 125, no. 11, pp. 1707–1717. DOI 10.1007/S00702-018-1932-Y.
- GILLMAN, Peter Kenneth et al., 2023. Monoamine Oxidase Inhibitors and Clinically Relevant Drug Interactions: A Guide for Preventing Serotonin Toxicity and Hypertensive Reactions. *Psychiatric Annals*. Vol. 53, no. 8, pp. 353–358. DOI 10.3928/00485713-20230713-02;CTYPE:STRING:JOURNAL.
- GUPTA, Vinayak et al., 2015. Molecular mechanism of monoamine oxidase A gene regulation under inflammation and ischemia-like conditions: Key roles of the transcription factors GATA2, Sp1 and TBP. *Journal of Neurochemistry*. Vol. 134, no. 1, pp. 21–38. DOI 10.1111/jnc.13099.
- HAN, Hao et al., 2023. Monoamine oxidase A (MAOA): A promising target for prostate cancer therapy. *Cancer Letters*. Vol. 563, p. 216188. DOI 10.1016/J.CANLET.2023.216188.
- HATTORI, Nobutaka et al., 2019. Long-term safety and efficacy of adjunctive rasagiline in levodopa-treated Japanese patients with Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. Vol. 126, no. 3, pp. 289–297. DOI 10.1007/S00702-018-1962-5,.
- HOFFMAN, Gavin R. et al., 2023. Classics in Chemical Neuroscience: Selegiline, Isocarboxazid, Phenelzine, and Tranylcypromine. *ACS Chemical Neuroscience*. Vol. 14, no. 23, pp. 4064–4075. DOI 10.1021/ACSCHEMNEURO.3C00591/ASSET/IMAGES/LARGE/CN3C00591_0007.JPEG.
- IACOVINO, Luca Giacinto, MAGNANI, Francesca and BINDA, Claudia, 2018. *The structure of monoamine oxidases: past, present, and future*. Springer-Verlag Wien. Journal of Neural Transmission 125. DOI 10.1007/s00702-018-1915-z.

JIANG, De Qi et al., 2020. Comparison of selegiline and levodopa combination therapy versus levodopa monotherapy in the treatment of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Aging Clinical and Experimental Research*. Vol. 32, no. 5, pp. 769–779. DOI 10.1007/S40520-019-01232-4/FIGURES/6.

JONES, Danielle N. and RAGHANTI, Mary Ann, 2021. The role of monoamine oxidase enzymes in the pathophysiology of neurological disorders. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. Vol. 114, p. 101957. DOI 10.1016/J.JCHEMNEU.2021.101957.

KALIMON, Olivia J. et al., 2023. Inhibition of Monoamine Oxidase-A Increases Respiration in Isolated Mouse Cortical Mitochondria. *Experimental neurology*. Vol. 363, p. 114356. DOI 10.1016/J.EXPNEUROL.2023.114356.

KALUDERCIC, Nina et al., 2014. Monoamine oxidases as sources of oxidants in the heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. Vol. 73, pp. 34–42. DOI 10.1016/J.YJMCC.2013.12.032.

KNOPMAN, David S. et al., 2021. Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*. Vol. 7, no. 1. DOI 10.1038/S41572-021-00269-Y.

KOLLA, Nathan J. and BORTOLATO, Marco, 2020. The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: A tale of mice and men. *Progress in Neurobiology*. Vol. 194, p. 101875. DOI 10.1016/J.PNEUROBIO.2020.101875.

KUSHAL, Swati et al., 2016. Monoamine oxidase A (MAO A) inhibitors decrease glioma progression. *Oncotarget*. Vol. 7, no. 12, p. 13842. DOI 10.18632/ONCOTARGET.7283.

MA, Jichun et al., 2004. Structure of rat monoamine oxidase A and its specific recognitions for substrates and inhibitors. *Journal of Molecular Biology*. Vol. 338, no. 1, pp. 103–114. DOI 10.1016/j.jmb.2004.02.032.

MAGGIORANI, Damien et al., 2017. Monoamine Oxidases, Oxidative Stress, and Altered Mitochondrial Dynamics in Cardiac Ageing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Vol. 2017. DOI 10.1155/2017/3017947.

MANCA, Maurizio et al., 2018. The Regulation of Monoamine Oxidase A Gene Expression by Distinct Variable Number Tandem Repeats. *Journal of Molecular Neuroscience*. Vol. 64, no. 3, pp. 459–470. DOI 10.1007/S12031-018-1044-Z/FIGURES/7.

MANZOOR, Shoaib and HODA, Nasimul, 2020. A comprehensive review of monoamine oxidase inhibitors as Anti-Alzheimer's disease agents: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 206, p. 112787. DOI 10.1016/J.EJMECH.2020.112787.

MATVEYCHUK, Dmitriy, 2015. Novel properties of the multifaceted drug phenelzine and its metabolite β -phenylethylidenehydrazine. . DOI 10.7939/R3FT8DQ4H.

MATVEYCHUK, Dmitriy et al., 2021. Overview of the Neuroprotective Effects of the MAO-Inhibiting Antidepressant Phenelzine. *Cellular and Molecular Neurobiology 2021 42:1*. Vol. 42, no. 1, pp. 225–242. DOI 10.1007/S10571-021-01078-3.

- MEENU, Meenakshi et al., 2020. Association of Monoamine Oxidase A with Tumor Burden and Castration Resistance in Prostate Cancer. *Current Therapeutic Research*. Vol. 93, p. 100610. DOI 10.1016/J.CURTHERES.2020.100610.
- MILCZEK, Erika M. et al., 2011. The ‘gating’ residues Ile199 and Tyr326 in human monoamine oxidase B function in substrate and inhibitor recognition. *The FEBS Journal*. Vol. 278, no. 24, pp. 4860–4869. DOI 10.1111/J.1742-4658.2011.08386.X.
- MORIGUCHI, Sho et al., 2019. Monoamine Oxidase B Total Distribution Volume in the Prefrontal Cortex of Major Depressive Disorder: An [11C]SL25.1188 Positron Emission Tomography Study. *JAMA Psychiatry*. Vol. 76, no. 6, pp. 634–641. DOI 10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2019.0044.
- MUNOZ, M and WEINSTOCK, Marta, 2025. Role of Oxidative Stress and Neuroinflammation in the Etiology of Alzheimer’s Disease: Therapeutic Options. *Antioxidants 2025, Vol. 14, Page 769*. Vol. 14, no. 7, p. 769. DOI 10.3390/ANTIOX14070769.
- NAKAMURA, Yoshitsugu et al., 2021. Monoamine oxidase-B inhibition facilitates α -synuclein secretion in vitro and delays its aggregation in rAAV-based rat models of Parkinson’s disease. *Journal of Neuroscience*. Vol. 41, no. 35, pp. 7479–7491. DOI 10.1523/JNEUROSCI.0476-21.2021,.
- OSTADKARAMPOUR, Mahyar and PUTNINS, Edward E., 2021. *Monoamine Oxidase Inhibitors: A Review of Their Anti-Inflammatory Therapeutic Potential and Mechanisms of Action*. Frontiers Media S.A. Frontiers in Pharmacology 12. DOI 10.3389/fphar.2021.676239.
- RAHMAN, Md. Sohanur et al., 2021. Exploring the Role of Monoamine Oxidase Activity in Aging and Alzheimer’s Disease. *Current Pharmaceutical Design*. Vol. 27, no. 38, pp. 4017–4029. DOI 10.2174/1381612827666210612051713.
- RAJIC, Martina, PRAH, Alja and STARE, Jernej, 2024. Deciphering the Two-Step Hydride Mechanism of Monoamine Oxidase Flavoenzymes. *ACS Omega*. Vol. 9, no. 42, p. 43046. DOI 10.1021/ACSOMEGA.4C06575/SUPPL_FILE/AO4C06575_SI_002.TXT.
- RAMSAY, Rona R. and ALBREHT, Alen, 2018. *Kinetics, mechanism, and inhibition of monoamine oxidase*. Springer-Verlag Wien. Journal of Neural Transmission 125. DOI 10.1007/s00702-018-1861-9.
- RAMSAY, Rona R., 2016. Molecular aspects of monoamine oxidase B. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Vol. 69, pp. 81–89. DOI 10.1016/j.pnpbp.2016.02.005.
- REITZ, Christiane and MAYEUX, Richard, 2014. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*. Vol. 88, no. 4, pp. 640–651. DOI 10.1016/J.BCP.2013.12.024.

- ROCHET, Jean Christophe, HAY, Bruce A. and GUO, Ming, 2012. Molecular Insights into Parkinson's Disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Vol. 107, pp. 125–188. DOI 10.1016/B978-0-12-385883-2.00011-4.
- RODRIGUEZ-VIEITEZ, Elena et al., 2016. Diverging longitudinal changes in astrogliosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain*. Vol. 139, no. 3, pp. 922–936. DOI 10.1093/BRAIN/AWV404,.
- SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, Ricardo et al., 2021. Targeting monoamine oxidase to dampen NLRP3 inflammasome activation in inflammation. *Cellular and Molecular Immunology*. Vol. 18, no. 5, pp. 1311–1313. DOI 10.1038/S41423-020-0441-8;SUBJMETA=1980,2177,250,2504,256,342,631;KWRD=INFLAMMASOME,MONOCYTES+AND+MACROPHAGES,SEPSIS.
- SANTIN, Yohan et al., 2021. *Monoamine oxidases in age-associated diseases: New perspectives for old enzymes*. Elsevier Ireland Ltd. Ageing Research Reviews 66. DOI 10.1016/j.arr.2021.101256.
- SBLANO, Sabina et al., 2024. A second life for MAO inhibitors? From CNS diseases to anticancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 267, p. 116180. DOI 10.1016/J.EJMECH.2024.116180.
- SCHEDIN-WEISS, Sophia et al., 2017. Monoamine oxidase B is elevated in Alzheimer disease neurons, is associated with γ -secretase and regulates neuronal amyloid β -peptide levels. *Alzheimer's Research and Therapy*. Vol. 9, no. 1. DOI 10.1186/S13195-017-0279-1,.
- SCHNEIDER, Lon S. et al., 2019. Low-dose ladostigil for mild cognitive impairment: A phase 2 placebo-controlled clinical trial. *Neurology*. Vol. 93, no. 15, pp. e1474–e1484. DOI 10.1212/WNL.0000000000008239,.
- SCHNEIDER, Susanne A. and ALCALAY, Roy N., 2017. Neuropathology of genetic synucleinopathies with parkinsonism: Review of the literature. *Movement Disorders*. Vol. 32, no. 11, pp. 1504–1523. DOI 10.1002/MDS.27193;CTYPE:STRING:JOURNAL.
- SHI, Riri et al., 2019. *Structure-Based Specific Detection and Inhibition of Monoamine Oxidases and Their Applications in Central Nervous System Diseases*. Wiley-VCH Verlag. ChemBioChem 20. DOI 10.1002/cbic.201800813.
- SHIH, C. Jean, WU, Jason Boyang and CHEN, Kevin, 2011. Transcriptional regulation and multiple functions of MAO genes. *Journal of Neural Transmission*. Vol. 118, no. 7, pp. 979–986. DOI 10.1007/S00702-010-0562-9/FIGURES/1.
- SHIH, J. C. and CHEN, K., 2004. Regulation of MAO-A and MAO-B Gene Expression. *Current Medicinal Chemistry*. Vol. 11, no. 15, pp. 1995–2005. DOI 10.2174/0929867043364757.
- SHIH, Jean C., 2018. *Monoamine oxidase isoenzymes: genes, functions and targets for behavior and cancer therapy*. Springer-Verlag Wien. Journal of Neural Transmission 125. DOI 10.1007/s00702-018-1927-8.

- SHULMAN, Kenneth I., HERRMANN, Nathan and WALKER, Scott E., 2013. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs*. Vol. 27, no. 10, pp. 789–797. DOI 10.1007/S40263-013-0097-3/METRICS.
- SON, Se Young et al., 2008. Structure of human monoamine oxidase A at 2.2-Å resolution: The control of opening the entry for substrates/inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 105, no. 15, pp. 5739–5744. DOI 10.1073/pnas.0710626105.
- SONG, Mee Sook et al., 2013. An update on amine oxidase inhibitors: Multifaceted drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Vol. 44, pp. 118–124. DOI 10.1016/J.PNPBP.2013.02.001.
- STOCCHI, Fabrizio, FOSSATI, Chiara and TORTI, Margherita, 2015. Rasagiline for the treatment of Parkinson’s disease: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Vol. 16, no. 14, pp. 2231–2241. DOI 10.1517/14656566.2015.1086748.
- STOCCHI, Fabrizio et al., 2012. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson’s disease patients. *Movement Disorders*. Vol. 27, no. 1, pp. 106–112. DOI 10.1002/MDS.23954;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER.
- TAN, Yu Yan, JENNER, Peter and CHEN, Sheng Di, 2022. Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson’s Disease: Past, Present, and Future. *Journal of Parkinson’s Disease*. Vol. 12, no. 2, p. 477. DOI 10.3233/JPD-212976.
- TANDARIĆ, Tana and VIANELLO, Robert, 2019. Computational Insight into the Mechanism of the Irreversible Inhibition of Monoamine Oxidase Enzymes by the Antiparkinsonian Propargylamine Inhibitors Rasagiline and Selegiline. *ACS Chemical Neuroscience*. Vol. 10, no. 8, pp. 3532–3542. DOI 10.1021/ACSCHEMNEURO.9B00147/SUPPL_FILE/CN9B00147_SI_001.PDF.
- TANDARIĆ, Tana et al., 2020. Hydride Abstraction as the Rate-Limiting Step of the Irreversible Inhibition of Monoamine Oxidase B by Rasagiline and Selegiline: A Computational Empirical Valence Bond Study. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol. 21, Page 6151. Vol. 21, no. 17, p. 6151. DOI 10.3390/IJMS21176151.
- TIPTON, Keith F., 2018. *90 years of monoamine oxidase: some progress and some confusion*. Springer-Verlag Wien. *Journal of Neural Transmission* 125. DOI 10.1007/s00702-018-1881-5.
- UPADHYAY, Anup K., WANG, Jin and EDMONDSON, Dale E., 2008. Comparison of the structural properties of the active site cavities of human and rat monoamine oxidase A and B in their soluble and membrane-bound forms. *Biochemistry*. Vol. 47, no. 2, pp. 526–536. DOI 10.1021/BI7019707/ASSET/IMAGES/LARGE/BI7019707F00008.JPEG.
- VAN DEN EYNDE, Vincent et al., 2023. The prescriber’s guide to classic MAO inhibitors (phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid) for treatment-resistant depression. *CNS Spectrums*. Vol. 28, no. 4, pp. 427–440. DOI 10.1017/S1092852922000906.

- VIANELLO, Robert, DOMENE, Carmen and MAVRI, Janez, 2016. The use of multiscale molecular simulations in understanding a relationship between the structure and function of biological systems of the brain: The application to monoamine oxidase enzymes. *Frontiers in Neuroscience*. Vol. 10, no. JUL, p. 211431. DOI 10.3389/FNINS.2016.00327/XML/NLM.
- WANG, Chi Chiu et al., 2013. Monoamine oxidases in development. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. Vol. 70, no. 4, pp. 599–630. DOI 10.1007/S00018-012-1065-7.
- WANG, Jin and EDMONDSON, Dale E., 2009. High-level Expression and Purification of Rat Monoamine Oxidase A (MAO A) in *Pichia pastoris*: Comparison with Human MAO A. *Protein expression and purification*. Vol. 70, no. 2, p. 211. DOI 10.1016/J.PEP.2009.10.013.
- WANG, Keliang et al., 2020. The MAO inhibitors phenelzine and clorgyline revert enzalutamide resistance in castration resistant prostate cancer. *Nature Communications 2020 11:1*. Vol. 11, no. 1, pp. 1–14. DOI 10.1038/s41467-020-15396-5.
- WANG, Zhen et al., 2024. Upregulation of MAOA in the hippocampus results in delayed depressive-like behaviors in burn mice. *Burns*. Vol. 50, no. 3, pp. 789–795. DOI 10.1016/J.BURNS.2017.03.013.
- WEINREB, Orly et al., 2012. Ladostigil: A Novel Multimodal Neuroprotective Drug with Cholinesterase and Brain-Selective Monoamine Oxidase Inhibitory Activities for Alzheimer's Disease Treatment. *Current Drug Targets*. Vol. 13, no. 4, pp. 483–494. DOI 10.2174/138945012799499794.
- WEINSTOCK, Marta, 2024. Therapeutic agents for Alzheimer's disease: a critical appraisal. *Frontiers in Aging Neuroscience*. Vol. 16, p. 1484615. DOI 10.3389/FNAGI.2024.1484615/XML/NLM.
- WU, Jason Boyang et al., 2014. Monoamine oxidase A mediates prostate tumorigenesis and cancer metastasis. *The Journal of Clinical Investigation*. Vol. 124, no. 7, pp. 2891–2908. DOI 10.1172/JCI70982.
- YANG, Xiaoguang et al., 2020. Potential monoamine oxidase A inhibitor suppressing paclitaxel-resistant non-small cell lung cancer metastasis and growth. *Thoracic Cancer*. Vol. 11, no. 10, pp. 2858–2866. DOI 10.1111/1759-7714.13617;JOURNAL:JOURNAL:17597714;WGROU:STRING:PUBLICATION.
- ZAPATA-TORRES, Gerald et al., 2015. Revealing Monoamine Oxidase B Catalytic Mechanisms by Means of the Quantum Chemical Cluster Approach. *Journal of Chemical Information and Modeling*. Vol. 55, no. 7, pp. 1349–1360. DOI 10.1021/ACS.JCIM.5B00140.