

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ641725> EDN: HHCXNZ

Взаимосвязь эпигенетических факторов с ретротранспозонами в этиопатогенезе нейродегенеративных болезней

Р.Н. Мустафин

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

АННОТАЦИЯ

Патогенез нейродегенеративных болезней связан с протеинопатией и патологической агрегацией специфических белков: при болезни Альцгеймера β -амилоида и тау-белка, при болезни Паркинсона — α -синуклеина, при боковом амиотрофическом склерозе — TDP-43 и FUS. Этиологическими факторами могут служить вирусные инфекции, что обусловлено защитной функцией описанных белков в отношении специфических вирусов. Последние, в свою очередь, способны усиливать экспрессию ретроэлементов. Физиологическое старение также является одной из причин нейродегенеративных болезней, поскольку характеризуется активацией ретроэлементов и протеинопатией перечисленных противовирусных белков, которые в норме подавляют экспрессию ретроэлементов. Этиологическими факторами бокового амиотрофического склероза, болезни Альцгеймера и Паркинсона считаются ассоциированные с ними полиморфизмы в геноме, большинство из которых локализованы в интронных и межгенных областях, где расположены гены ретроэлементов. Таким образом, к этиологическим факторам нейродегенеративных заболеваний относятся генетическая предрасположенность способности ретроэлементов к гиперактивации, старение и вирусные инфекции, под влиянием которых в патогенезе развивается протеинопатия и агрегация β -амилоида, тау-белка, α -синуклеина, TDP-43 и FUS. В результате эти белки утрачивают способность ингибировать ретроэлементы, вызывая их гиперактивацию и воспалительный иммунный ответ на их транскрипты. В свою очередь, продукты экспрессии изменённых вследствие полиморфизма ретроэлементов усиливают продукцию противовирусных белков, их протеинопатию и агрегацию. Развивается способствующий прогрессированию патологии порочный круг, воздействие на который с помощью ингибиторов ретроэлементов и специфических микроРНК может стать основой для таргетной терапии нейродегенеративных заболеваний. Поскольку описанные процессы происходят без повреждений нуклеотидных последовательностей ДНК, это свидетельствует об эпигенетических механизмах данных заболеваний.

Ключевые слова: α -синуклеин; β -амилоид; вирусы; микроРНК; нейродегенеративные болезни; ретроэлементы; тау; TDP-43.

Как цитировать:

Мустафин Р.Н. Взаимосвязь эпигенетических факторов с ретротранспозонами в этиопатогенезе нейродегенеративных болезней // Казанский медицинский журнал. 2025. DOI: 10.17816/KMJ641725 EDN: HHCXNZ

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ641725> EDN: HHCXMZ

Relationship Between Epigenetic Factors and Retrotransposons and the Etiopathogenesis of Neurodegenerative Diseases

Rustam N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

The pathogenesis of neurodegenerative diseases is associated with proteopathy and the abnormal aggregation of specific proteins, including amyloid- β and tau protein in Alzheimer's disease, α -synuclein in Parkinson disease, and TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis. Etiological factors may include viral infections because of the protective functions of the above proteins in relation to specific viruses. In turn, the latter may enhance the expression of retroelements. Another cause of neurodegenerative diseases is physiological aging, as it activates retroelements and is associated with proteopathy of antiviral proteins, which normally suppresses the expression of retroelements. It is assumed that the etiological factors of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer disease, and Parkinson disease include the associated genetic polymorphisms, most of which localize within intronic and intergenic regions where retroelement genes are located. Thus, the etiological factors of neurodegenerative diseases include genetic predisposition to the excessive activation of retroelements, aging, and viral infections, thus causing pathogenic proteopathy and the aggregation of amyloid- β , tau protein, α -synuclein, TDP-43, and FUS. As a result, these proteins lose their ability to inhibit retroelements by causing their excessive activation and an inflammatory immune response to their transcripts. In turn, the expression products of polymorphic retroelements enhance the production of antiviral proteins and their proteopathy and aggregation. A vicious circle develops that promotes the progression of the condition; this circle may be broken by inhibitors of retroelements and specific microRNAs that may become the basis for targeted therapy for neurodegenerative diseases. As such, these processes do not induce nucleotide DNA sequence damage; rather, they indicate the epigenetic mechanisms of these diseases.

Keywords: α -synuclein; amyloid- β ; viruses; microRNA; neurodegenerative diseases; retroelements; tau; TDP-43.

To cite this article:

Mustafin RN. Relationship between epigenetic factors and retrotransposons and the etiopathogenesis of neurodegenerative diseases. *Kazan Medical Journal*. 2025. DOI: 10.17816/KMJ641725 EDN: HHCXMZ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейродегенеративные болезни (НДБ) являются распространёнными фатальными хроническими заболеваниями центральной нервной системы, в этиологии которых играют роль старение (риск достоверно ассоциирован с возрастом) [1–3] и вирусные инфекции [4]. Наиболее распространённая из НДБ — болезнь Альцгеймера (БА), которая встречается у 5% населения Европы независимо от возраста и у 22,53% населения 85 лет и старше [1]. Частота встречаемости болезни Паркинсона (БП) возрастает от 0,85% в общей популяции до 1,7% людей в возрасте 80–84 лет [3]. Средняя общемировая распространённость бокового амиотрофического склероза (БАС) составляет 4,42 на 100 тыс. и увеличивается с возрастом [2]. У лиц в возрасте 66–90 лет заболеваемость БАС составляет уже 22,84 на 100 тыс. мужчин и 16,05 на 100 тыс. женщин [5]. Патогенез перечисленных НДБ связан с агрегацией специфических неправильно свёрнутых белков в упорядоченные богатые бета-слоями высокомолекулярные фибриллы, называемые амилоидами. Прогрессирование патологии обусловлено распространением амилоидных фибрилл в анатомических областях головного мозга, характерных для определённых болезней [4]. При БА происходит внеклеточное отложение фибрилл бета-амилоида в виде сенильных бляшек и внутриклеточное накопление гиперфосфорилированного белка тау в виде нейрофибриллярных клубков [1]. В патогенезе БП дегенерация дофаминергических нейронов чёрной субстанции головного мозга вызвана накоплением в этих клетках альфа-синуклеина, образующего агрегаты в виде телец Леви [4]. У больных БАС происходит протеинопатия белка FUS и образование агрегатов белка TDP-43 в нейронах центральной нервной системы, приводящее к прогрессирующей гибели верхних и нижних мотонейронов с распространённой атрофией скелетных мышц [6].

При нормальном старении головного мозга человека происходит патологическая активация ретротранспозонов (РЗ) — структур ДНК генома человека, эволюционно связанных с вирусами и способных перемещаться в новые локусы путём «копирования и вставки» [7]. В результате продукты экспрессии РЗ активируют противовирусный интерфероновый ответ и асептическое воспаление при старении [7]. РЗ занимают почти половину всех последовательностей ДНК, распределённых по всему геному человека. К ним относятся длинные концевые повторы (LTR) РЗ (9% генома человека, в т. ч. HERV — human endogenous retrovirus, эндогенные ретровирусы человека). Не содержащие LTR РЗ включают: LINE (long interspersed nuclear elements) — 21%, SINE (short interspersed nuclear elements, включая Alu-элементы) — 13% и SVA (SINE–VNTR [variable number tandem repeats — варьирующие по количеству tandemные повторы]–Alu) — 0,13% генома человека. При этом гены РЗ расположены главным образом в интронных, регуляторных и межгенных

областях [8], где локализуется большинство ассоциированных с многофакторными болезнями SNP (single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм) [9]. Данное свойство характерно также для НДБ, поскольку большинство полиморфных локусов, ассоциированных с БА [10], БП [11] и БАС [12], являющихся этиологическими факторами этих болезней, расположены в межгенных и интронных областях.

Согласно недавнему метаанализу, в развитии БА играют роль 23 различные SNP, ассоциированные с 15-ю генами, с наиболее выраженной ассоциацией полиморфизмов генов *CD33* (кодирует белок, обеспечивающий активацию протеинтризинфосфатазы), *BIN* (bridging interator, кодирует нуклеоцитоплазматический адаптерный белок), *MTHFR* (кодирует фермент, катализирующий превращение 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат). Отмечены также особенности ассоциаций разных SNP у больных БА в разных популяциях [10]. Исследование ассоциаций по всему геному позволило выявить более 90 независимых вариантов риска для БП. Крупномасштабный метаанализ разных популяций идентифицировал 78 независимых локуса, в т. ч. 12 потенциально новых, ассоциированных с генами *PPP6R2* (кодирует регуляторную субъединицу 2 протеинфосфатазы 6, участвующую в везикулярно-опосредованном транспорте), *EP300* (кодирует ассоциированный с аденовирусом E1A клеточный белок p300 транскрипционного коактиватора, функционирующий как ацетилтрансфераза гистонов), *USP8* и *USP25* (кодируют убиквитин-специфические пептидазы), *MYLK2* (кодирует киназу лёгкой цепи миозина 2), *FASN* (кодирует синтазу жирных кислот), *PIGL* (кодирует фермент катализа 2-го этапа биосинтеза гликозилфосфатидилинозитола), *IRS2* (субстрат инсулинового рецептора 2), *SYBU* (синтабулин, часть моторно-адапторного комплекса кинезина, имеющего ключевое значение в антеградном аксональном транспорте), *ADD1* (аддуктин, белок цитоскелета), *PIK3CA* (фосфатидилинозитол 3-киназа), *MTF2* (белок, активирующий связывание метилированного гистона и корепрессора транскрипции) [11]. БАС ассоциирован с генами *ACSL5* (кодирует член семейства длинноцепочечных ацил-КоА-синтетаз 5), *ERGIC1* (кодирует циклический мембранный белок промежуточного компартмента эндоплазматического ретикулула — аппарата Гольджи), *FNBP1* (член семейства формин-связывающих белков), *RAPGEF5* (член подсемейства протоонкогенов RAS), *ATXN3* (атаксин 3) [12], *ATXN2* (атаксин 2), *SOD1* (супероксиддисмутаза-1), *SETX* (сенатаксин), *SPG11* (спатаксин), *VAPB* (мембранный белок 4-го типа), *ANG* (ангиогенин), *FIG4* (белок с активностью фосфоинозитидфосфатазы), *OPTN* (оптинеин), *VCP* (валозинсодержащий белок), *UBQLN2* (убиквитин 2), *SIGMAR1* (сигма неопиоидный внутриклеточный рецептор 1), *CHMP2B* (гетеромерный комплекс сортировки эндосом), *PFN1* (профилин 1), *ERBB4* (член семейства протеинкиназ Tyr), *hnRNPA1* (кодирует

рибонуклеопротеин), *MATR3* (матрин 3), *TUBA4A* (тубулин альфа 4а), *ANXA11* (аннексин 11), *NEK1* (серин-треониновая киназа, регулирующая клеточный цикл), *KIF5A* (член семейства кинезинов 5А), *C9ORF72* (регулятор эндосомального трафика), *CHCHD10* (митохондриальный белок, поддерживающий морфологию крист), *SQSTM1* (секвестосома 1), *TBK1* (TANK-связывающая киназа) [13]. Несмотря на то что для описанных НДБ определена ассоциация такого количества генов, в патогенезе БА достоверно установлена роль белков тау и бета-амилоида [1], в патогенезе БП — роль альфа-синуклеина [4], в патогенезе БАС — белков FUS и TDP-43 [6]. Поэтому в данном обзоре будет рассмотрена взаимосвязь РЭ именно с этими белками, достоверно вовлечёнными в механизмы развития НДБ. В отношении вышеперечисленных генов, ассоциированных с БА, БП и БАС, в данном обзоре рассматривается значение РЭ, встроенных в интронные и регуляторные области этих генов, которые активируются благодаря полиморфизмам в их локусах, что может объяснить механизмы развития НДБ.

Механизм влияния SNP, ассоциированных с НДБ и локализованных в областях расположения РЭ, может быть объяснён на примере продукта трансляции ORF1p (open reading frame 1p, открытая рамка считывания 1p) LINE1, который способен образовывать цитоплазматические агрегаты и по своим свойствам подобен РНК-связывающим белкам, ассоциированным с нейродегенерацией [14]. Изменения определённых аминокислот в белке ORF1p влияют на эффективность ретротранспозиции и динамику агрегации белков. Играющие ключевую роль в развитии БАС белки совместно локализуются с частицами РНП (рибонуклеопротеинов) ORFp-LINE1 в гранулах цитоплазматической РНК. Соответственно, ассоциированные с БАС полиморфизмы в межгенных и интронных областях, где локализуются РЭ, могут вызывать сходный эффект, усиливая способность продуктов экспрессии РЭ образовывать агрегаты TDP-43 [14]. Поэтому ассоциированные с НДБ полиморфизмы могут вызывать изменение экспрессии и функционирования РЭ, которые способны взаимодействовать с бета-амилоидом, тау-белком [15], альфа-синуклеином [16] и TDP-43 [17], что объясняет роль ассоциированных с НДБ полиморфизмов. Дополнительными факторами являются старение и вирусные инфекции. Активация РЭ может вызывать также эпигенетический дисбаланс регуляции экспрессии генов в головном мозге, поскольку РЭ служат драйверами эпигенетической регуляции и формирования памяти [18]. К эпигенетическим факторам относятся метилирование ДНК, комплекс ремоделирования хроматина, модификации гистонов и некодирующие РНК (нкРНК). Их изменения играют важную роль в развитии БА [19], БП [20], БАС [21].

РОЛЬ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Эволюционная взаимосвязь РЭ с вирусами [22] может объяснить механизм развития НДБ как в отношении роли вирусов в качестве активаторов РЭ, так и в отношении взаимодействий РЭ с противовирусными белками. Действительно, бета-амилоид является белком иммунной системы, участвующим в защите от специфических вирусных инфекций, и накапливается в головном мозге в ответ на распространение герпесвирусов, связываясь с их поверхностными гликопротеинами [23]. Помимо герпесвирусов, бета-амилоид характеризуется взаимодействием с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Трансактиватор транскрипции (Tat) ВИЧ взаимодействует с бета-амилоидом, вызывая образование двойных скрученных фибрилл с дальнейшим формированием толстых неструктурированных нитей и агрегатов из однородных амилоидных фибрилл в головном мозге ВИЧ-инфицированных людей [24]. Под влиянием герпесвируса HHV-6 (human herpes virus 6, вирус герпеса человека 6-го типа) происходит усиление экспрессии не только бета-амилоида, но и тау с повышенным процентом его фосфорилированных форм в клетках микроглии человека [25].

БП ассоциирована с герпесвирусами, флавивирусами и вирусами гриппа А [4], SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2) [26]. При этом вирус гриппа А H1N1 способствует нарушению протеостаза и агрегации альфа-синуклеина [27]. ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) способствует накоплению альфа-синуклеина в нейронах, чем объясняется развитие когнитивных и двигательных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов, среди которых частота окрашивания SNCA/альфа-синуклеином выше, чем у здоровых людей того же возраста [28]. SARS-CoV-2 также вызывает агрегацию альфа-синуклеина, способствуя развитию БП путём стабильного связывания альфа-синуклеина с S1-белком и активации альфа-синуклеина как части иммунного ответа на инфекцию [29].

Альфа-синуклеин обладает многими биофизическими характеристиками противовирусных пептидов, связываясь с везикулами, несущими вирусы. Он способствует устойчивости нейронов к вирусным инфекциям, сигнализируя иммунной системе, привлекая нейтрофилы и макрофаги, а также активируя дендритные клетки [30]. В ответ на РНК-вирусные инфекции альфа-синуклеин способствует нейрональной экспрессии генов, индуцируемых интерфероном. В ядрах нейронах человека, обработанных интерфероном, накапливается

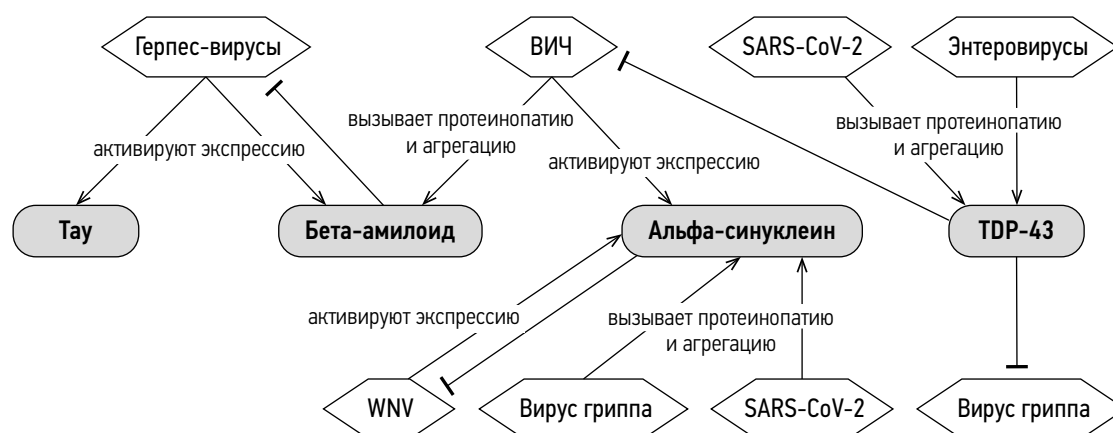


Рис. 1. Схема взаимосвязей участвующих в патогенезе нейродегенеративных болезней белков с вирусами (стрелками показано активирующее действие, знаком ⊥ показано ингибирующее влияние). ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Fig. 1. Relationship diagram of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases and viruses (arrows indicate activation, the ⊥ sign indicates inhibition).

альфа-синуклеин, от экспрессии которого зависело интерферон-опосредованное фосфорилирование STAT2, локализуемого совместно с альфа-синуклеином после такой стимуляции. В тканях головного мозга пациентов с вирусным (WNV — West Nile virus, вирус лихорадки Западного Нила и VEEV — Venezuelan equine encephalitis virus, вирус венесуэльского лошадиного энцефалита) энцефалитом экспрессируются повышенные уровни фосфо-серин129-альфа-синуклеина [31].

Определена роль энтеровирусов [32] и SARS-CoV-2 [33] в агрегации и нейротоксичности TDP-43. При этом выявлена непосредственная противовирусная активность TDP-43 в отношении энтеровирусов [34] и ВИЧ [35]. Антивирусный ответ при БАС является также триггером для протеинопатии белка FUS, который включается в стрессовые гранулы. Образующие агрегаты FUS изолируют рецептор аутофагии оптинейрин и факторы нуклеоцитоплазматического транспорта. Активируемый вирусами интерферон I также способствует накоплению FUS за счёт повышения стабильности его мРНК. Экспрессирующие FUS клетки становятся гиперчувствительными к токсичности двуцепочечных РНК [6]. Таким образом, перечисленные данные свидетельствуют о том, что бета-амилоид, тау, альфа-синуклеин, TDP-43 и FUS являются противовирусными белками головного мозга. Под влиянием вирусных инфекций усиливается экспрессия данных белков, их протеинопатия и агрегация (рис. 1). На рис. 1 продемонстрировано, что специфические вирусы стимулируют экспрессию белков (тау, бета-амилоид, альфа-синуклеин, TDP-43), вовлечённых в патогенез нейродегенеративных болезней, и вызывают их протеинопатию, в то время как эти белки характеризуются ингибирующим противовирусным действием против специфических вирусных инфекций.

АКТИВАЦИЯ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ ВИРУСАМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ

Описанные выше ассоциации вирусных инфекций с БА, БП и БАС не могут объяснить сложный патогенез данных заболеваний. Наиболее вероятно вирусы являются триггерами других процессов, поддерживающих прогрессирование патологии в головном мозге [24]. Ключевыми участниками данных процессов считаются РЭ, экспрессия которых усиливается под влиянием специфических вирусов, вызывающих также усиление экспрессии и протеинопатию бета-амилоида [24], тау-белка [25], альфа-синуклеина [27] и TDP43 [32, 33]. Таким образом, у лиц с наследственной предрасположенностью вследствие полиморфизмов в генах РЭ, вызывающих нарушение их функции и экспрессии [9–11], при старении (когда происходит прогрессирующая дерепрессия РЭ — процесс «включения» экспрессии ингибированных эпигенетическими факторами РЭ, вызывающий активацию интерферона и воспаление [7]) специфические вирусы способствуют протеинопатии и агрегации противовирусных белков, а также активируют РЭ. Последние, в свою очередь, создают «порочный круг», поскольку продукты экспрессии РЭ активируют выработку и агрегацию бета-амилоида, тау-белка [15, 24], альфа-синуклеина [16], TDP-43 [37]. Образующие агрегаты этих белков вызывают дереессию РЭ, т. к. в норме они участвуют в сайленсинге РЭ [15, 16, 36, 37], повышенные уровни которых ещё более усиливают экспрессию противовирусных белков и их агрегацию. В результате НДБ прогрессируют (рис. 2).

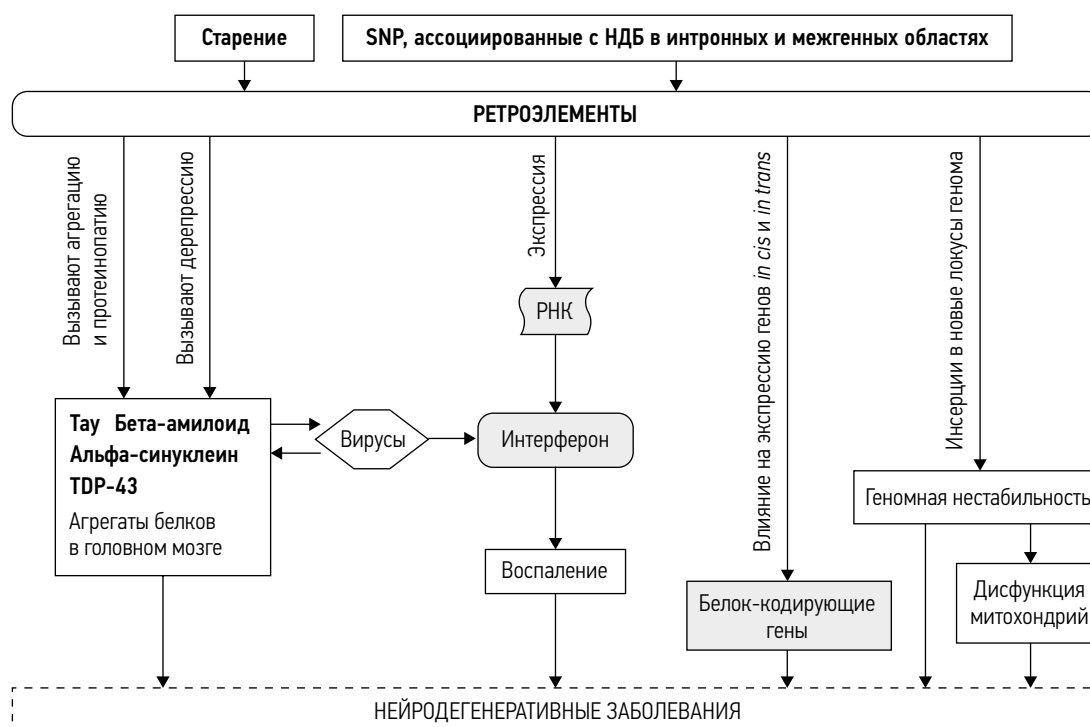


Рис. 2. Схема механизмов взаимосвязи белков, участвующих в патогенезе нейродегенеративных болезней, с вирусами и ретроэлементами. Патологически активированные ретроэлементы способствуют экспрессии, протеинопатии и агрегации белков тау, TDP-43, альфа-синуклеина и бета-амилоида, которые становятся неспособными ингибировать ретроэлементы (в норме данные белки ингибируют ретроэлементы). НДБ — нейродегенеративные болезни; SNP — однонуклеотидные полиморфизмы.

Fig. 2. Diagram of the interactions of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases, viruses, and retroelements.

Действительно, вовлечённые в развитие БА за счёт взаимодействия с бета-амилоидом [23] и тау [25] герпес-вирусы, являются также активаторами РЭ [38]. Усиливающий агрегацию бета-амилоида ВИЧ [24] характеризуется активирующим действием на РЭ [39]. Активируемые в результате этого РЭ усиливают экспрессию тау, способствуя прогрессированию БА [15]. Эволюционное родство вирусов с РЭ [22] позволяет предположить, что бета-амилоид, помимо противовирусной активности, обладает способностью ингибировать экспрессию РЭ, что связано с защитным действием белка от чужеродных РНК. Об этом свидетельствует усиленный процессинг нкРНК из транскриптов SINE B2 в гиппокампе мышей под влиянием патологических агрегатов амилоида [40].

Стимулирующие при БП экспрессию альфа-синуклеина вирусы являются также активаторам РЭ, что было определено в отношении ВИЧ [39], вирусов гриппа [4], герпесвирусов [38]. Активация РЭ под влиянием вирусных инфекцией связана не только с эволюционным родством с вирусами [22], но также с вовлечением РЭ в противовирусные пути интерфероновой защиты от вирусов [41]. Обзор научной литературы показал роль SARS-CoV-2 в активации РЭ, влияющих на неврологические осложнения COVID-19 [42]. Характерным примером взаимосвязи противовирусного белка с РЭ при НДБ является TDP43. Взаимодействующие с этим белком вирусы являются

также активаторами РЭ. Данная способность определена для ВИЧ [39], вируса гриппа А [41], SARS-CoV-2 [42], энтеровирусов [43]. Приведены исследования о том, что продукты экспрессии РЭ вызывают патологическую конформацию и агрегации белка TDP-43 [17], делая его неспособным ингибировать РЭ [44]. Сходный эффект происходит при потере белка TDP-43 [45]. В то же время нормальный белок TDP-43 ингибирует РЭ [46].

АКТИВАЦИЯ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ БОЛЕЗНЯХ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПРОТИВОВИРУСНЫМИ БЕЛКАМИ

Описанные выше механизмы участия РЭ в патогенезе НДБ (ассоциация полиморфизмов, расположенных в местах локализации генов РЭ, активация РЭ вирусами, вызывающими протеинопатию и агрегацию противовирусных белков головного мозга) подтверждаются фактами обнаружения повышенной экспрессии РЭ при НДБ и взаимодействий РЭ с бета-амилоидом, альфа-синуклеином, тау, TDP-43. В головном мозге больных таупатиями [47] и БА [48] выявлено значительное увеличение количества транскриптов HERV. Также при таупатиях происходит усиление экспрессии LINE1, Alu в головном мозге

пациентов [15]. Выявлены связанные с тау-белком метки хроматина в локусах расположения HERV-Fc1 [36]. Таким образом, в норме тау может служить регулятором экспрессии РЭ в головном мозге, тогда как при протеинопатии тау такая функция становится дефектной, приводя к дерепрессии РЭ с накоплением их транскриптов и белков.

В головном мозге больных БП определяется активация сети иммунных цитокинов и повышение уровня толл-подобного рецептора 3 (TLR3 — Toll-like receptor 3) в ответ на двуцепочечные РНК (многие из которых являются продуктами транскрипции РЭ). Было показано, что антисмысловой олигонуклеотид С3 комплемента, перекрывающий сплайсинг и способствующий сплайсингу непродуктивной мРНК С3, предотвращает изменения альфа-синуклеина [44]. Патологические агрегаты альфа-синуклеина (тельца Леви) при БП не способны ингибировать РЭ, приводя к их дерепрессии, что отражается на обнаруживаемых повышенных уровнях HERV в головном мозге и крови больных БП [16]. Исследование коры головного мозга умерших от БАС людей показало, что потеря TDP-43 приводит к сверхэкспрессии LINE1 и других РЭ, поскольку TDP-43 напрямую связывается с мРНК ретротранспозонов [37]. Показана роль полиморфизмов распределения SVA в геномах больных БАС, влияющих *in trans* на экспрессию генов *HLA* (Human Leukocyte Antigens, человеческие лейкоцитарные антигены) и *MAPT* (microtubule-associated protein tau), участвующих в патогенезе БАС [50].

РЭ влияют на агрегацию белка TDP-43, что имеет ключевое значение в прогрессировании патологии при БАС. Активация HERV резко увеличивает прионоподобное распространение белков в культурах клеток, моделированных по БАС [17]. Исследование РНК-белковых взаимодействий и профилей экспрессии генов позволило выявить обширное связывание транскриптов РЭ с белком TDP-43. На моделированных по БАС мышах большая часть РЭ подвергалась дерепрессии, что свидетельствует о значении TDP-43 в качестве защитного белка против активности РЭ [44]. В изолированных из нейронов больных БАС, ядра которых лишены белка TDP-43, выявлена повышенная доступность хроматина вокруг LINE1, что свидетельствует о роли TDP-43 в сайленсинге РЭ на транскрипционном уровне [45]. Потеря функциональности агрегированного TDP-43 может служить причиной выявленного снижения метилирования способных к ретротранспозициям LINE1 в моторной коре у больных БАС [51].

Роль TDP-43 в ингибировании LINE1 определена на эмбриональных стволовых клетках и в преимплантационных эмбрионах мышей. Функциональный анализ показал, что TDP-43 взаимодействует с белком ORF1p LINE1, защищая геном от инсерций [46]. У пациентов с БАС выявлено повышение титров антител против фрагментов различных эпитопов гликопротеина оболочки HERV-K и белка TDP-43 с их положительной корреляцией между собой по мере прогрессирования БАС [52]. Экспрессия HERV-K, белок Env которого способствует нейродегенерации, определена

в нейронах коры головного и спинного мозга больных БАС и отсутствовала у здоровых людей [53]. В экспериментах на дрозофиле было продемонстрировано, что ERV стимулируют агрегацию человеческого TDP-43, что в свою очередь способствует повышению экспрессии ERV [54].

Помимо взаимосвязи с противовирусными белками и образования из них патологических конформаций и агрегатов, активированные в «порочном круге» механизмы развития НДБ РЭ способствуют воспалительным процессам вследствие активации интерферона [7], а также нарушают экспрессию генов, вблизи которых или в интронах которых расположены активированные РЭ, поскольку мобильные элементы играют важную роль в регуляции экспрессии генов в головном мозге [55]. Было показано также, что РНК гена оболочки HERV-K связывается с Toll-подобным рецептором 8 (TLR8) человека и активирует его в нейронах и в микроглии, способствуя нейродегенерации [56]. Стимуляторами интерфероновой реакции и последующего воспаления в головном мозге при НДБ являются наиболее распространённые в геноме LINE1 [57] и Alu [58]. При БП интеграции Alu в митохондриальные геномы разрушают популяции этих органелл в нейронах, способствуя прогрессированию нейрональной дисфункции [59].

ПЕРСПЕКТИВЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РЕТРОЭЛЕМЕНТЫ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Механизмы этиопатогенеза БА, БП и БАС сходны в отношении взаимосвязи РЭ с противовирусными белками с формированием порочного круга, тогда как старение, вирусы и наследственная предрасположенность являются триггерами болезней. Поскольку РЭ — ключевые компоненты, способствующие повышенной экспрессии, протеинопатии и агрегации бета-амилоида, тау, альфа-синуклеина, FUS и TDP-43, ингибирующее воздействие на РЭ может стать перспективным направлением в лечении НДБ. В патогенезе БАС подтверждена роль РЭ, поэтому для его лечения уже предлагаются методы подавления активности РЭ с помощью ингибиторов обратной транскриптазы в лечении БАС [60]. Антитретровирусная терапия даёт хороший результат в терапии БАС у ВИЧ-инфицированных больных [61]. Поскольку активация РЭ обусловлена их эпигенетической дерепрессией, в лечении НДБ могут быть использованы лекарства, ремоделирующие хроматин, такие как метотрексат [62] и ремоделин (ингибитор фермента N-ацетилтрансферазы 10) [63]. Предложено использование антител против Env белка HERV-K для устранения его нейротоксичности [64] и противовирусные препараты, ингибирующие прионоподобное распространение белков за счёт воздействия на белки HERV [17]. Данные методики могут быть предложены для лечения не только БАС, но также БА и БП, механизм

участия РЭ в патогенезе которых сходен и подробно описан в данном обзоре.

Однако неспецифическое подавление активности РЭ может быть недостаточным, как было показано для больных БАС, не являющихся ВИЧ-инфицированными [61]. Кроме того, РЭ являются важными регуляторами эпигенетического контроля экспрессии генов при нормальном развитии и функционировании головного мозга [55], в т. ч. при формировании памяти [65]. Поэтому неспецифическое ингибирование РЭ для лечения НДБ может быть не только неэффективным, но и опасно в отношении развития побочных эффектов и усугубления нарушений когнитивных функций и памяти. Наиболее вероятно, что для каждой НДБ характерна патологическая активация строго определённых РЭ, о чём свидетельствуют результаты генетических исследований по определению ассоциированных в НДБ полиморфных локусов [10–13]. Поэтому более эффективным способом лечения НДБ может стать таргетная терапия с использованием специфических микроРНК в качестве ингибиторов участвующих в патогенезе заболевания РЭ. Для выбора определённых микроРНК для подавления РЭ при НДБ можно использовать микроРНК, произошедшие в эволюции от РЭ и поэтому полностью комплементарные их последовательностям [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с БА, БП и БАС определяется достоверно усиленная экспрессия РЭ в головном мозге с их повышенными уровнями в спинномозговой жидкости и крови. Это подтверждает описанную в обзоре гипотезу, согласно которой в патогенезе НДБ формируется порочный круг взаимодействий противовирусных белков (бета-амилоида, тау, альфа-синуклеина, TDP-43 — для данных белков достоверно определена роль в механизмах развития болезней) с РЭ, способствующий прогрессированию патологии. А именно, под влиянием наследственной предрасположенности (ассоциированные с НДБ полиморфизмы, локализованные в интронах и межгенных областях, где находятся гены РЭ) изменяется способность РЭ к активации и особенности их взаимодействия с противовирусными белками, склонными к агрегации. Повышенная частота встречаемости БА, БП и БАС у лиц пожилого и старческого возраста также подтверждает гипотезу, поскольку при старении происходит гиперактивация РЭ с индукцией интерферона и воспалительных процессов. Более того, при физиологическом старении также наблюдается протеинопатия бета-амилоида, тау, альфа-синуклеина, TDP-43 со склонностью к их агрегации. Специфические вирусные инфекции являются индукторами НДБ, поскольку стимулируют экспрессию противовирусных белков в головном мозге, их протеинопатию и агрегацию. Однако поддерживающие этот процесс механизмы связаны со взаимодействием эволюционно связанных с вирусами РЭ,

которые также стимулируют выработку и агрегацию бета-амилоида, тау, альфа-синуклеина, TDP-43. Образующиеся агрегаты этих белков не способны ингибировать экспрессию РЭ, что вызывает их дерепрессию (поскольку в норме эти белки способствуют сайленсингу РЭ). Новый взгляд на этиопатогенез НДБ позволяет предложить использование предложенных для терапии БАС методов подавления активности эндогенных ретровирусов в лечении БА и БП. Перспективным и безопасным способом может стать таргетная терапия с применением специфических микроРНК, ингибирующих РЭ, вовлечённые в патогенез болезней и не участвующих в нормальных когнитивных процессах и формировании памяти.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. М.Р.Н. — проведение исследования, работа с данными, написание черновика, пересмотр и редактирование рукописи. Автор одобрил рукопись (версию для публикации), а также согласился нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Автор заявляет об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы автор не использовал ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали три внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: M.R.N.: investigation, data curation, writing—original draft, writing—review & editing. The author approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: Not applicable.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved three external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Niu H, Alvarez-Alvarez I, Guillen-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*. 2017;32(8):523–532. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.016 EDN: YEOSYV
2. Xu L, Liu T, Liu L, et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020;267:944–953. doi: 10.1007/s00415-019-09652-y EDN: RIWYUH
3. Klokharis A, Migdalska-Richards A. An Overview of Epigenetic Changes in the Parkinson's Disease Brain. *Int J Mol Sci*. 2024;25:6168. doi: 10.3390/ijms25116168 EDN: WSILNA
4. Leblanc P, Vorberg IM. Viruses in neurodegenerative diseases: More than just suspects in crimes. *PLoS Pathog*. 2022;18:e1010670. doi: 10.1371/journal.ppat.1010670 EDN: FEXXYS
5. Camacho-Soto A, Searles Nielsen S, Faust IM, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in older adults. *Muscle Nerve*. 2022;66(3):289–296. doi: 10.1002/mus.27652 EDN: ZXKPYA
6. Shelkovich TA, An H, Skelt L, et al. Antiviral Immune Response as a Trigger of FUS Proteinopathy in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cell Rep*. 2019;29:4496–4508.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.11.094 EDN: KCPYNC
7. de Cecco M, Ito T, Petrashen AP, et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. *Nature*. 2019;566(7742):73–78. doi: 10.1038/s41586-018-0784-9 EDN: ZXILUK
8. Nurk S, Koren S, Rhie A, et al. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022;376(6588):44–53. doi: 10.1126/science.abj6987 EDN: WPZXKF
9. Yong SY, Raben TG, Lello L, Hsu SDH. Genetic architecture of complex traits and disease risk predictors. *Sci Rep*. 2020;10:12055. doi: 10.1038/s41598-020-68881-8 EDN: AGBERY
10. GNS HS, Marise VLP, Satish KS, et al. Untangling huge literature to disinter genetic underpinnings of Alzheimer's Disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2021;71:101421. doi: 10.1016/j.arr.2021.101421 EDN: CHTGEU
11. Kim JJ, Vitale D, Otani DV, et al. Multi-ancestry genome-wide association meta-analysis of Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2024;56:27–36. doi: 10.1038/s41588-023-01584-8 EDN: SMXLJN
12. Nakamura R, Misawa K, Tohna G, et al. A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Commun Biol*. 2020;3:526. doi: 10.1038/s42003-020-01251-2 EDN: AOJGBW
13. Savinova AV, Shnayder NA, Nasyrova RF. Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(3):193–202. doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-193-202 EDN: WOSQWX
14. Pereira GC, Sanchez L, Schaughency PM, et al. Properties of LINE-1 proteins and repeat element expression in the context of amyotrophic lateral sclerosis. *Mob DNA*. 2018;9:35. doi: 10.1186/s13100-018-0138-z EDN: ZPMHEO
15. Grundman J, Spencer B, Sarsoza F, Rissman RA. Transcriptome analyses reveal tau isoform-driven changes in transposable element and gene expression. *PLoS One*. 2021;16:e0251611. doi: 10.1371/journal.pone.0251611 EDN: PPAGCI
16. Gordevičius J, Goralski T, Bergsma A, et al. Human Endogenous Retrovirus Expression is Dynamically Regulated in Parkinson's Disease. *bioRxiv*. 2023. doi: 10.1101/2023.11.03.565438
17. Liu S, Heumüller SE, Hossinger A, et al. Reactivated endogenous retroviruses promote protein aggregate spreading. *Nat Commun*. 2023;14:5034. doi: 10.1038/s41467-023-40632-z EDN: AUAJMG
18. Mustafin RN. A hypothesis about interrelations of epigenetic factors and transposable elements in memory formation. *Vavilov Journal of Genetic and Breeding*. 2024;28(5):476–486. doi: 10.18699/vjgb-24-54 EDN: IJCHYH
19. Sirotko I, Volobuev A, Romanchuk P. Genetics and Epigenetics of Alzheimer's Disease: new Cognitive Technologies and Neurocommunication. *Bulletin of Science and Practice*. 2021;7(2):89–111. doi: 10.33619/2414-2948/63/09 EDN: AUXFFL
20. Iakovenko EV, Fedotova EYu, Illarioshkin SN. DNA methylation in Parkinson disease. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020;14(4):75–81. doi: 10.25692/ACEN.2020.4.10 EDN: PRPWSS
21. Shpilukova YuA, Fedotova EYu, Pogoda TV. Evaluation of methylation status of the 5'-promoter region of C9orf72 gene in Russian patients with neurodegenerative diseases. *Neuromuscular Diseases*. 2018;8(2):33–41. doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-33-41 EDN: UUHPBQ
22. Mustafin RN. The hypothesis of the origin of viruses from transposons. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2018;36:182–190. doi: 10.17116/molgen201836041182 EDN: YWOYEX
23. Eimer WA, Vijaya Kumar DK, Navalpur Shanmugam NK, et al. Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection. *Neuron*. 2018;99:56–63.e3. doi: 10.1016/j.neuron.2018.06.030
24. Hategan A, Bianchet MA, Steiner J, et al. HIV Tat protein and amyloid- β peptide form multifibrillar structures that cause neurotoxicity. *Nat Struct Mol Biol*. 2017;24:379–386. doi: 10.1038/nsmb.3379 EDN: YXUIZJ
25. Bortolotti D, Gentili V, Rotola A, et al. HHV-6A infection induces amyloid-beta expression and activation of microglial cells. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11:104. doi: 10.1186/s13195-019-0552-6 EDN: ZDVDDK
26. Rahmati M, Yon DK, Lee SW, et al. New-onset neurodegenerative diseases as long-term sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2023;7(7):e28909. doi: 10.1002/jmv.28909 EDN: TLKWSV
27. Marreiros R, Muller-Schiffmann A, Trossbach SV, et al. Disruption of cellular proteostasis by H1N1 influenza A virus causes alpha-synuclein aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117:6741–6751. doi: 10.1073/pnas.1906466117 EDN: XGUWJW
28. Santerre M, Arjona SP, Allen CN, et al. HIV-1 Vpr protein impairs lysosome clearance causing SNCA/alpha-synuclein accumulation in neurons. *Autophagy*. 2021;17:1768–1782. doi: 10.1080/15548627.2021.1915641 EDN: QHFFQP
29. Irvanpour F, Farrokhi MR, Jafarinia M, Oliaee RT. The effect of SARS-CoV-2 on the development of Parkinson's disease: the role of α -synuclein. *Hum Cell*. 2024;37:1–8. doi: 10.1007/s13577-023-00988-2 EDN: DYWZLU
30. Barbut D, Stolzenberg E, Zasloff M. Gastrointestinal Immunity and Alpha-Synuclein. *J Parkinsons Dis*. 2019;9:S313–S322. doi: 10.3233/JPD-191702
31. Monogue B, Chen Y, Sparks H, et al. Alpha-synuclein supports type 1 interferon signalling in neurons and brain tissue. *Brain*. 2022;145:3622–3636. doi: 10.1093/brain/awac192 EDN: RYNWSQ
32. Zhang L, Yang J, Li H, et al. Enterovirus D68 Infection Induces TDP-43 Cleavage, Aggregation, and Neurotoxicity. *J Virol*. 2023;97:e0042523. doi: 10.1128/jvi.00425-23 EDN: AOJEAV
33. Yang J, Li Y, Wang S, et al. The SARS-CoV-2 main protease induces neurotoxic TDP-43 cleavage and aggregates. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:109. doi: 10.1038/s41392-023-01386-8 EDN: TDHMLD
34. Fung G, Shi J, Deng H, et al. Cytoplasmic translocation, aggregation, and cleavage of TDP-43 by enteroviral proteases modulate viral pathogenesis. *Cell Death Differ*. 2015;22:2087–2097. doi: 10.1038/cdd.2015.58 EDN: VGGLTV
35. Cabrera-Rodríguez R, Pérez-Yanes S, Lorenzo-Sánchez I, et al. TDP-43 Controls HIV-1 Viral Production and Virus Infectiveness. *Int J Mol Sci*. 2023;24:7658. doi: 10.3390/ijms24087658 EDN: TJDFIS
36. Guo C, Jeong HH, Hsieh YC, et al. Tau Activates Transposable Elements in Alzheimer's Disease. *Cell Rep*. 2018;23:2874–2880. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.004 EDN: FIULAK
37. Tam OH, Rozhkov NV, Shaw R, et al. Postmortem Cortex Samples Identify Distinct Molecular Subtypes of ALS: Retrotransposon Activation, Oxidative Stress, and Activated Glia. *Cell Rep*. 2019;29:1164–1177.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.066
38. Bello-Morales R, Andreu S, Ripa I, López-Guerrero JA. HSV-1 and Endogenous Retroviruses as Risk Factors in Demyelination. *Int J Mol Sci*. 2021;22:5738. doi: 10.3390/ijms22115738 EDN: QZNPEA
39. Dopkins N, Fei T, Michael S, et al. Endogenous retroelement expression in the gut microenvironment of people living with HIV-1. *EBioMedicine*. 2024;103:105133. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105133 EDN: VYZZIA

40. Cheng Y, Saville L, Gollen B, et al. Increased processing of SINE B2 ncRNAs unveils a novel type of transcriptome deregulation in amyloid beta neuropathology. *Elife*. 2020;9:e61265. doi: 10.7554/eLife.61265 EDN: PJRLQP
41. Wang M, Wang L, Liu H, et al. Transcriptome Analyses Implicate Endogenous Retroviruses Involved in the Host Antiviral Immune System through the Interferon Pathway. *Viral Sin*. 2021;36:1315–1326. doi: 10.1007/s12250-021-00370-2 EDN: HGOGCJ
42. Mustafin RN, Kazantseva AV, Kovas YuV, Khusnutdinova EK. Role of retroelements in the development of COVID-19 neurological consequences. *Russian Open Medical Journal*. 2022;11:313. doi: 10.15275/rusomj.2022.0313 EDN: IYUQMI
43. Dechaumes A, Bertin A, Sane F, et al. Coxsackievirus-B4 Infection Can Induce the Expression of Human Endogenous Retrovirus W in Primary Cells. *Microorganisms*. 2020;8:1335. doi: 10.3390/microorganisms8091335 EDN: KAQXSC
44. Li W, Jin Y, Prazak L, et al. Transposable elements in TDP-43-mediated neurodegenerative disorders. *PLoS One*. 2012;7:e44099. doi: 10.1371/journal.pone.0044099
45. Liu EY, Russ J, Cali CP, et al. Loss of Nuclear TDP-43 Is Associated with Decondensation of LINE Retrotransposons. *Cell Rep*. 2019;27:1409–1421.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.003
46. Li TD, Murano K, Kitano T, et al. TDP-43 safeguards the embryo genome from L1 retrotransposition. *Sci Adv*. 2022;8:eabq3806. doi: 10.1126/sciadv.abq3806 EDN: EKKXHJ
47. Sun W, Samimi H, Gamez M, et al. Pathogenic tau-induced piRNA depletion promotes neuronal death through transposable element dysregulation in neurodegenerative tauopathies. *Nat Neurosci*. 2018;21:1038–1048. doi: 10.1038/s41593-018-0194-1 EDN: SFHAMH
48. Macciardi F, Giulia Bacalini M, Miramontes R, et al. A retrotransposon storm marks clinical phenocopy conversion to late-onset Alzheimer's disease. *Geroscience*. 2022;44:1525–1550. doi: 10.1007/s11357-022-00580-w EDN: KDVHMR
49. Thomas R, Connolly KJ, Brekk OR, et al. Viral-like TLR3 induction of cytokine networks and α -synuclein are reduced by complement C3 blockade in mouse brain. *Sci Rep*. 2023;13:15164. doi: 10.1038/s41598-023-41240-z EDN: UUYGBS
50. Hughes LS, Fröhlich A, Pfaff AL, et al. Exploring SVA Insertion Polymorphisms in Shaping Differential Gene Expressions in the Central Nervous System. *Biomolecules*. 2024;14:358. doi: 10.3390/biom14030358 EDN: CRPYSR
51. Savage AL, Lopez AI, Iacoangeli A, et al. Frequency and methylation status of selected retrotransposition competent L1 loci in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Brain*. 2020;13:154. doi: 10.1186/s13041-020-00694-2 EDN: ZLMKWM
52. Simula ER, Arru G, Zarbo IR, et al. TDP-43 and HERV-K Envelope-Specific Immunogenic Epitopes Are Recognized in ALS Patients. *Viruses*. 2021;13:2301. doi: 10.3390/v13112301 EDN: TEOHZY
53. Li W, Lee MH, Henderson L, et al. Human endogenous retrovirus-K contributes to motor neuron disease. *Sci Transl Med*. 2015;7:307ra153. doi: 10.1126/scitranslmed.aac8201 EDN: VFAGUH
54. Chang YH, Dubnau J. Endogenous retroviruses and TDP-43 proteinopathy form a sustaining feedback driving intercellular spread of Drosophila neurodegeneration. *Nat Commun*. 2023;14:966. doi: 10.1038/s41467-023-36649-z EDN: GOTHY
55. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Involvement of transposable elements in neurogenesis. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24:209–218. doi: 10.18699/VJ20.613 EDN: NNBKOK
56. Dembry P, Newman AG, Singh M, et al. Human endogenous retrovirus HERV-K(HML-2) RNA causes neurodegeneration through Toll-like receptors. *JCI Insight*. 2020;5:e131093. doi: 10.1172/jci.insight.131093 EDN: CUX-BJM
57. Gazquez-Gutierrez A, Witteveldt J, R Heras S, Macias S. Sensing of transposable elements by the antiviral innate immune system. *RNA*. 2021;27:735–752. doi: 10.1261/rna.078721.121 EDN: EYHVVL
58. Elbarbary RA, Maquat LE. Distinct mechanisms obviate the potentially toxic effects of inverted-repeat Alu elements on cellular RNA metabolism. *Nat Struct Mol Biol*. 2017;24:496–498. doi: 10.1038/nsmb.3416
59. Larsen PA, Lutz MW, Hunnicutt KE, et al. The Alu neurodegeneration hypothesis: A primate-specific mechanism for neuronal transcription noise, mitochondrial dysfunction, and manifestation of neurodegenerative disease. *Alzheimers Dement*. 2017;13:828–838. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.017
60. Gold J, Rowe DB, Kiernan MC, et al. Safety and tolerability of Tri-umeq in amyotrophic lateral sclerosis: the Lighthouse trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2019;20:595–604. doi: 10.1080/21678421.2019.1632899
61. Li W, Pandya D, Pasternack N, et al. Retroviral Elements in Pathophysiology and as Therapeutic Targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2022;19:1085–1101. doi: 10.1007/s13311-022-01233-8 EDN: PVUASN
62. Loyola AC, Zhang L, Shang R, et al. Identification of methotrexate as a heterochromatin-promoting drug. *Sci Rep*. 2019;9:11673. doi: 10.1038/s41598-019-48137-w
63. Balmus G, Larrieu D, Barros AC, et al. Targeting of NAT10 enhances healthspan in a mouse model of human accelerated aging syndrome. *Nat Commun*. 2018;9:1700. doi: 10.1038/s41467-018-03770-3 EDN: TFLBLK
64. Steiner JP, Bachani M, Malik N, et al. Human Endogenous Retrovirus K Envelope in Spinal Fluid of Amyotrophic Lateral Sclerosis Is Toxic. *Ann Neurol*. 2022;92:545–561. doi: 10.1002/ana.26452 EDN: BNMSVL
65. Mustafin RN. The relationship of retroelements with microRNAs in memory formation. *Opera Medica et Physiologica*. 2023;10:87–102. doi: 10.24412/2500-2295-2023-4-87-102 EDN: WCGUBH
66. Park EG, Ha H, Lee DH, et al. Genomic Analyses of Non-Coding RNAs Overlapping Transposable Elements and Its Implication to Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23:8950. doi: 10.3390/ijms23168950 EDN: LOWPSN

ОБ АВТОРЕ

Мустафин Рустам Наилевич, канд. биол. наук, доцент, каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины; адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0002-4091-382X; eLibrary SPIN: 4810-2534; e-mail: ruji79@mail.ru

AUTHOR INFO

Rustam N. Mustafin, Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor, Depart. of Medical Genetics and Fundamental Medicine; address: 3 Lenin st, Russia, Ufa, 450008; ORCID: 0000-0002-4091-382X; eLibrary SPIN: 4810-2534; e-mail: ruji79@mail.ru