

Р.Н. Мустафин

## ВИРУСО-ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА ЭТИОПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: ruji79@mail.ru

Накопленные в научной литературе данные свидетельствуют о том, что болезнь Паркинсона иногда развивается после перенесенных инфекций, вызванных вирусами SARS-CoV-2, Западного Нила, Коксаки, Сент-Луиса, японского энцефалита В, гепатита В и С, гриппа А, ВИЧ, герпес-вирусами, флавивирусами. Нейроинвазивные вирусы Западного Нила и ВИЧ активируют экспрессию альфа-синуклеина, а вирусы гриппа А, SARS-CoV-2 и Коксаки В3 способствуют агрегации альфа-синуклеина, который обладает биофизическими характеристиками противовирусных пептидов и необходим для нейрональной экспрессии генов, стимулируемых интерфероном. Данные механизмы могут быть триггерами болезни Паркинсона, прогрессирование которой обусловлено вовлечением в процесс активированных под их влиянием ретроэлементов, стимулирующих интерфероновый ответ, экспрессию и агрегацию альфа-синуклеина в головном мозге. Идентифицировано непосредственное активирующее влияние описанных вирусных инфекций на ретроэлементы генома человека. Дополнительными факторами являются ассоциированные с болезнью Паркинсона старение и полиморфизмы, расположенные в межгенных, интронных и регуляторных областях, где локализируются последовательности транспозонов. Кроме того, определено влияние особенностей распределения ретроэлементов в геномах популяций людей на предрасположенность к болезни Паркинсона и роль транспозонов в моногенных формах заболевания. Эффектами патологически активированных при болезни Паркинсона ретроэлементов являются изменения экспрессии произошедших от них микроРНК, которые способствуют нарушению эпигенетической регуляции генов в головном мозге и прогрессированию патологии. Анализ научной литературы позволил описать снижение уровня 15 таких микроРНК, которые могут служить инструментами для таргетной терапии заболевания.

**Ключевые слова:** альфа-синуклеин, болезнь Паркинсона, вирусы, микроРНК, ретроэлементы

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний, характеризующееся прогрессирующим ригидности, постуральной нестабильности, брадикинезии, тремора покоя [44], нарушения походки, речи и интеллекта [36]. Глобальная распространенность БП в мире составляет 8 511 на 100 тыс. населения (0,85%) [22] со значительным увеличе-

нием частоты встречаемости болезни с возрастом до 1,7% для людей 80–84 лет [44]. Большинство случаев БП являются многофакторными с риском наследуемости в 16–36% [60]. Около 10% случаев БП — моногенные заболевания, вызванные мутациями, чаще всего в гене *LRRK2*, кодирующем богатую лейциновыми повторами киназу [63], и в гене *SNCA*, белковый продукт которого, альфа-синуклеин, является ключевым патогенетическим звеном БП. Кроме того, БП может быть обусловлена биаллельными мутациями в генах *ATP13A2* (ATPase cation transporting 13A2), *DJ-1* (Parkinsonism-associated deglycase), *PRKN* (parkin), *PINK1* (PTEN-induced kinase 1) [44].

БП развивается вследствие дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции головного мозга под влиянием накопления в этих клетках альфа-синуклеина, образующего агрегаты в виде телец Леви [48]. Для определения возможных генетических причин развития предрасположенности к БП проводятся полногеномные анализы ассоциаций (GWAS). В 2019 г. такое исследование позволило выявить 40 независимых локусов генома у пациентов с БП, статистически значимо ассоциированных с заболеванием [12]. В другом GWAS того же года определено 90 сигналов в 78 областях генома [60]. В 2024 г. метаанализ проведенных GWAS с БП позволил идентифицировать 78 независимых локуса генома, в том числе 12 ранее не описанных [43]. Большинство таких полиморфизмов расположено в межгенных, промоторных и интронных областях генома, влияние которых на патогенез БП трудно объяснить [62]. Поэтому необходимо рассмотреть другие причины, вызывающие развитие БП, среди которых наиболее вероятно влияние вирусов.

Проведенные метаанализы и систематические обзоры научной литературы показали, что БП развивается вследствие перенесенных инфекций, вызванных вирусами ВИЧ, Западного Нила (WNV — West Nile virus), Коксаки, Сент-Луиса, японского энцефалита В [38], гриппа А, герпес-ви-

русами и флавивирусами [48, 83]. В 2018 г. метаанализ показал повышенный риск развития БП у инфицированных гепатитом С (HCV) пациентов по сравнению со здоровыми людьми [85]. В 2021 г. популяционное проспективное исследование подтвердило статистически значимо повышенный риск БП у пациентов, инфицированных HCV, а также гепатитом В (HBV) и HBV/HCV [18]. В 2023 г. метаанализ позволил определить значительную ассоциацию инфекции SARS-CoV-2 с повышенным риском впервые возникшей БП [72]. В связи с этим следует рассмотреть пути воздействия вирусов на этиопатогенез БП.

### **Механизмы влияния вирусов на развитие болезни Паркинсона**

Поскольку БП характеризуется повышенной экспрессией альфа-синуклеина, образующего агрегаты в виде телец Леви [48], наиболее вероятно воздействие вирусных инфекций на данный белок в головном мозге человека. Альфа-синуклеин играет важную физиологическую роль в иммунных реакциях и воспалении. Подобно амилоиду-бета при болезни Альцгеймера, фибриллизация альфа-синуклеина представляет собой врожденный иммунитет головного мозга, направленный против вирусов [81]. Действительно, альфа-синуклеин по многим биофизическим свойствам сходен с противовирусными пептидами. Он связывается с несущими вирусные везикулами, привлекая нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки. За счет этого альфа-синуклеин способствует устойчивости нейронов к вирусным инфекциям [7]. Ассоциация БП с HCV и HBV [18] может быть объяснена тем, что хронические инфекции ЖКТ приводят к накоплению альфа-синуклеина с образованием нейротоксических агрегатов, проникающих в головной мозг и обеспечивая иммунитет до его заражения [7].

Было выявлено, что в нейронах вирус WNV активирует экспрессию альфа-синуклеина, который ингибирует размножение WNV [8]. Вирусы гриппа А H1N1 [52] и WEEV (Western Equine Encephalitis Virus) [6] способствуют нарушению протеостаза и агрегации альфа-синуклеина. ВИЧ вызывает накопление альфа-синуклеина в нейронах головного мозга, 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 [75]. Вирус Коксаки В3 индуцирует образование синуклеин-ассоциированных телец в нейронах, действующих как триггеры БП [64]. Исследование вызванных

альфа-синуклеином иммунных ответов на РНК-вирусные инфекции показало, что данный белок необходим для стимулируемой интерфероном экспрессии генов в головном мозге. При этом наблюдается взаиморегуляция молекул, поскольку в ядрах обработанных интерфероном нейронах человека накапливается альфа-синуклеин, от экспрессии которого зависит интерферон-опосредованное фосфорилирование STAT2, локализующегося совместно с альфа-синуклеином после такой стимуляции. В тканях головного мозга пациентов с вирусным энцефалитом, вызванным WNV и VEEV, экспрессируется повышенный уровень фосфосерин129 альфа-синуклеина [54].

Альфа-синуклеин способствует интерфероновому ответу в головном мозге [32], в том числе STING-зависимому нейровоспалению в ответ на двуцепочечные разрывы ДНК с активацией ТВК1 и интерферона. У пациентов с БП в компактной части черной субстанции определена повышенная экспрессия белка STING, коррелирующая с патологическим накоплением альфа-синуклеина [33]. SARS-CoV-2 вызывает агрегацию альфа-синуклеина, способствуя развитию БП путем активации данного белка как части иммунного ответа на инфекцию и стабильного связывания альфа-синуклеина с S1 вируса [37]. Активация альфа-синуклеина происходит также как ответ, связанный с выработкой интерферона-I против SARS-CoV-2 [49]. Однако БП является хроническим заболеванием с медленным прогрессированием клинических проявлений вследствие накопления в черной субстанции головного мозга агрегатов альфа-синуклеина [36]. Поэтому вирусные инфекции могут служить лишь триггерами, стимулирующими начало других патогенетических звеньев БП, что отражается на нарушении эпигенетической регуляции генов в головном мозге человека [44]. К эпигенетическим факторам относят метилирование ДНК (образование 5-метилцитозина в промоторных областях генов способствует ингибированию экспрессии генов), модификации хвостов гистонов (благодаря этому происходят конформационные изменения хроматина и регуляция экспрессии генов) и РНК-интерференцию (механизм ингибирования трансляции с помощью некодирующих РНК). Данные факторы тесно связаны друг с другом, поскольку некодирующие РНК используются в качестве гидов в механизмах РНК-направленного метилирования ДНК, а модификации гистонов влияют на метилирование цитозина в специфических локусах [2]. Посредниками таких изменений, поддерживающими повышенный уровень альфа-синуклеина и его агрегацию, могут служить мо-

бильные генетические элементы (МГЭ), которые характеризуются тесной эволюционной взаимосвязью с экзогенными вирусами [1] и являются драйверами эпигенетической регуляции генома в онтогенезе [2].

МГЭ являются последовательностями ДНК, способными перемещаться внутри генома по механизму «копирования и вставки» (ретроэлементы, РЭ) и «вырезания и вставки» — ДНК-транспозоны [30]. По данным секвенирования генома человека, МГЭ занимают 46,7% всех последовательностей ДНК, в том числе 9% — содержащие длинные концевые повторы (LTR) РЭ, 21% — LINE (Long Interspersed Nuclear Elements), 13% — SINE (Short Interspersed Nuclear Elements, в том числе Alu-элементы), 3,4% — ДНК-транспозоны [61]. Комплексные РЭ, обозначаемые SVA и состоящие из SINE, VNTR (Variable Number Tandem Repeats), Alu, занимают 0,13% ядерной ДНК [27]. Согласно более детальному анализу, последовательности МГЭ занимают более  $\frac{2}{3}$  генома человека [21], что обусловлено их ключевой ролью в образовании тандемных повторов [3], генов микроРНК [58] и длинных некодирующих РНК (днРНК) [40]. Основная часть этих последовательностей расположена в межгенных, промоторных и интронных областях генов [61], где локализовано большинство ассоциированных с БП полиморфных локусов [12, 60, 62]. Это свидетельствует о влиянии наследственной предрасположенности к БП, обусловленной индивидуальными особенностями последовательностей МГЭ, активируемых вирусами [2] и старением [30].

Экзогенные вирусы могут воздействовать как триггеры развития БП путем непосредственной активации экспрессии и агрегации альфа-синуклеина, стимуляции интерферонового ответа, а также за счет взаимодействия с МГЭ в геноме человека. Ассоциированные с БП вирусы ВИЧ, WNV [38], герпес-вирусы и флавивирусы, вирусы гриппа А [48, 83], HCV [85], HBV [18], SARS-CoV-2 [72] характеризуются активирующим влиянием на РЭ, которые далее поддерживают прогрессирование БП путем стимуляции противовирусного ответа альфа-синуклеина. Выявлена активация 47 из 59 РЭ в биоптатах ободочной кишки и периферических мононуклеарах ВИЧ-инфицированных пациентов [23]. В клетках человека определено усиление экспрессии HERV вирусами гриппа А и WNV [84].

Выявлена роль герпес-вирусов в активации HERV в головном мозге человека [9] и усиление их экспрессии под влиянием флавивирусов Zika, Мауаго, Огорочхе, Шикунгуна [15]. Хроническая инфекция HCV ассоциирована со сверхэкспрессией HERV человека [80]. Факторы рестрик-

ции LINE-1 элементов подавляются инфекцией HBV. Соответственно, при вирусном гепатите В происходит дерепрессия и активация LINE-1 [34]. Показана роль SARS-CoV-2 в активации РЭ, влияющих на неврологические осложнения COVID-19 [57].

#### Участие мобильных генетических элементов в развитии болезни Паркинсона

Помимо стимулирующего влияния ассоциированных с БП вирусов на экспрессию РЭ, также при старении происходит гиперактивация РЭ [30], транскрипты которых сходны с вирусами и поэтому стимулируют выработку интерферона. В результате развивается асептическое воспаление во всех органах и тканях, в том числе и в головном мозге [20], где РЭ играют ключевую роль в регуляции экспрессии генов [56]. Этим можно объяснить ассоциацию БП со старением [44], при котором РЭ являются факторами предрасположенности к поддержанию и прогрессированию БП вследствие стимуляции интерферона [32, 33, 54], с ролью вирусных инфекций в качестве триггеров.

Поскольку альфа-синуклеин необходим для нейрональной экспрессии генов, стимулируемых интерфероном [54], а продукты патологически активированных РЭ стимулируют выработку интерферона [20], можно предположить стимулирующий эффект воздействия транскриптов МГЭ, сходный с таковым вирусов, с влиянием на экспрессию [48, 75, 83] и агрегацию [6, 8, 64] альфа-синуклеина, обладающего противовирусными свойствами [7]. Кроме того, так как образование мультимеров альфа-синуклеина происходит как биологическая реакция, связанная с интерфероном 1-го типа [49], стимулом для формирования агрегатов альфа-синуклеина может быть активация интерферона в ответ на сверхэкспрессию МГЭ. Это ведет к накоплению телец Леви при развитии БП [32].

Стимуляторами интерферонового ответа и последующего воспаления в головном мозге при БП являются наиболее распространенные в геноме LINE1 [28], а также неавтономные Alu-ретроэлементы (относятся к SINE) [24]. Характерное для старения асептическое воспаление в головном мозге [20] было обнаружено у моделированных по БП мышей [29] с активацией сети иммунных цитокинов и повышением уровня толл-подобного рецептора 3 в ответ на двуцепочечные РНК [78]. На развитие БП влияют также особенности распределения HERV-K [82], LINE1 [68], Alu [45] и SVA [26, 27, 69].

РЭ являются источниками повреждений ДНК при старении, приводящих к нейродегенерации при БП [67]. В экспериментах на En+/- мышцах,

моделированных по БП, определена потеря гетерохроматина и повышенная экспрессия LINE1, вызывающих двуцепочечные разрывы ДНК в дофаминовых нейронах. Дегенерация данных клеток блокировалась за счет прямой репрессии транскрипции с помощью нуклеозидного аналога ингибитора обратной транскриптазы ставудина, а также направленных на LINE1 малых интерферирующих РНК и специфического белка Engailed, который напрямую подавляет LINE1 в дофаминергических нейронах [11]. Под влиянием индуцированной сверхэкспрессии белка Gadd45b, вовлеченного в деметилирование ДНК в среднем мозге, нейродегенерации предшествовало повреждение ДНК под влиянием активированных LINE1 с характерными для БП изменениями [73].

На развитие БП влияют также соматические транспозиции в головном мозге, влияющие на биосинтез дофамина, серотонина, 3-метокситирамина, гомованилата, фенэтиламина, таурина [4]. При БП интеграции Alu в митохондриальные геномы разрушают популяции этих органелл в нейронах, способствуя прогрессированию нейрональной дисфункции [47]. Ингибирование комплекса I митохондриальной цепи при моделировании БП вызывало повышение экспрессии белка ORF1 элементов LINE1 в дофаминергических клетках человека вследствие митохондриального дистресса, характерного для БП [5]. Исследование SVA в составе генов главного комплекса гистосовместимости HLA у пациентов с БП показало, что экспрессируемые аллели генов SVA и HLA в циркулирующих лейкоцитах по-разному координируются в регуляции иммунных ответов, а также в прогрессировании БП [46]. Определена роль неаллельной рекомбинации между гомологичными повторяющимися элементами Alu и LINE1 в геномной нестабильности при БП [65]. Одной из причин семейных случаев БП является увеличение количества копий гена SNCA с их сверхэкспрессией в геномах пациентов в результате неаллельной гомологичной рекомбинации между LINE, фланкирующих области разрыва в местах расположения гена [59]. РЭ являются также причинами большинства крупных делеций вследствие негомологичных соединений концов при БП, обусловленной мутациями в гене PARK2 [55].

#### **Гипотеза влияния ретроэлементов на эпигенетические механизмы болезни Паркинсона**

Помимо вышперечисленных эффектов воздействия МГЭ на БП, РЭ могут влиять на эпигенетическую регуляцию генов, оказывая эффект

на метилирование ДНК и модификации гистонов. РЭ являются также эволюционными источниками днРНК [40] и микроРНК [58] (рисунок). Данное влияние обусловлено комплементарностью нуклеотидных последовательностей, за счет которой МГЭ действуют как «губки» для произошедших от них микроРНК, нивелируя ингибирующее воздействие на экспрессию белок-кодирующих генов в нейронах головного мозга [19]. Кроме того, LTR-содержащие РЭ [50] и LINE1 транскрибируются с образованием сходных с днРНК функциональных транскриптов, участвующих в эпигенетическом контроле экспрессии генов [35]. Соответственно, наблюдаемое при БП снижение уровня специфических микроРНК может быть обусловлено патологической активацией МГЭ, которые являются эволюционными источниками генов этих микроРНК. При БП определяется как повышение, так и снижение экспрессии различных микроРНК, однако для подтверждения представленной в статье гипотезы была проанализирована научная литература об изменениях экспрессии произошедших от РЭ микроРНК, участвующих в патогенезе болезни, в результате чего выявлено 15 таких микроРНК [10, 13, 25, 31, 39, 41, 51, 53, 63, 71, 77, 79, 86–88] (таблица).

Низкий уровень miR-1271 при БП приводит к стимуляции генов PAX4 (кодирует транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в развитии плода и канцерогенезе), Grb2 (кодирует белок 2, связанный с рецептором фактора роста, участвующий в передаче сигналов клеточной коммуникации), NADPH (кодирует кофермент, доставляющий электроны в биологических реакциях), а также к активации пути Wnt/бета-катенина [51]. Биоинформационный анализ показал ассоциацию с БП низкого уровня miR-1273, которая регулирует экспрессию гена PDP2 (Pyruvate Dehydrogenase Phosphatase Catalytic Subunit 2), кодирующего митохондриальную фосфатазу, вовлеченную в восстановление комплекса пируватдегидрогеназы [41]. В экспериментах по моделированию БП был выявлен высокий уровень вирус-индуцибельной днРНК NEAT1, действующей как «губка» для miR-1303, снижая ее экспрессию [13]. miR-151, низкий уровень которой определен в периферических мононуклеарах пациентов с БП, регулирует экспрессию генов CRK (кодирует адаптерный белок, связывающийся с тирозинфосфорилированными белками), FAM5C (опухольный супрессор), RBM5 (кодирует ядерный РНК-связывающий белок, являющийся компонентом комплекса сплайсосомы А),

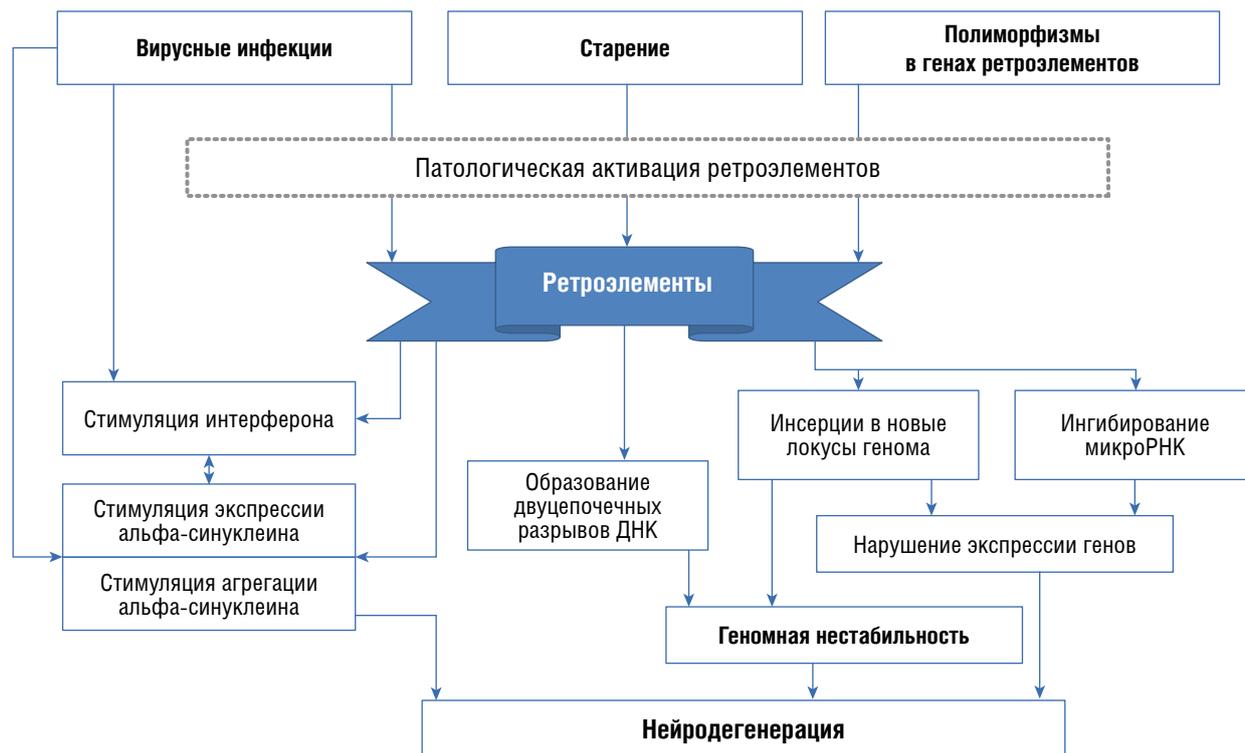


Схема влияния вирусных инфекций на патогенез болезни Паркинсона с участием эпигенетических механизмов, опосредованных ретроэлементами

**Произошедшие от ретроэлементов микроРНК, низкая экспрессия которых ассоциирована с болезнью Паркинсона**

Источник микроРНК	МикроРНК [библиографическая ссылка]	Функция микроРНК [библиографическая ссылка]
LINE2	miR-1271 [51]	Подавляет экспрессию генов <i>PAX4</i> , <i>Grb2</i> , <i>NADPH</i> , угнетает пути Wnt/бета-катенина [51]
SINE/Alu	miR-1273 [41]	Регулирует экспрессию генов <i>PDP2</i> [41]
SINE/Alu	miR-1303 [13]	Взаимодействует с днРНК NEAT1 [13]
LINE2	miR-151 [53]	Регулирует экспрессию генов <i>CRK</i> , <i>FAM5C</i> , <i>RBM5</i> , <i>TWIST1</i> [53]
LINE2	miR-320b [76]	Ингибирует <i>FOXM1</i> [39]
LINE1	miR-320d [17]	Подавляет экспрессию <i>TUSC3</i> [86]
SINE/MIR	miR-335 [63]	Подавляет экспрессию <i>LRRK2</i> [63]
LINE2	miR-374a [74]	Ингибирует трансляцию мРНК гена <i>Wnt5a</i> [77]
SINE/tRNA	miR-4293 [76]	Ингибирует экспрессию гена <i>WFDC21P</i> [87]
SINE/MIR	miR-487b [42]	Подавляет воспаление и апоптоз нейронов за счет таргетного воздействия на мРНК гена <i>Ifitm3</i> [79]
LINE2	miR-493 [42]	Напрямую воздействует на мРНК гена <i>Wnt5A</i> , ингибирует p-PI3K/p-AKT [10]
LINE1	miR-625 [88]	Ингибирует экспрессию <i>HMGAI</i> [88]
LINE1	miR-626 [71]	Подавляет экспрессию гена <i>LRRK2</i> [71]
LINE/CR1	miR-769 [76]	Регулирует экспрессию гена <i>HEY1</i> [31]
LINE2	miR-95 [14]	Ингибирует мРНК гена <i>CELF2</i> [25]

*TWIST1* (кодирует транскрипционный фактор спираль—петля—спираль, играющий важную роль в эмбриональном развитии) [53]. Мишенью miR-320b, уровень которой снижен в лейкоцитах крови больных БП [76], является мРНК гена *FOXM1* (кодирует транскрипционный активатор, регулирующий пролиферацию клеток) [39].

В головном мозге пациентов с БП определен низкий уровень miR-320d [17], которая подавляет экспрессию *TUSC3* (супрессор опухолей) [86]. Уровень miR-335 при БП, препятствующей воспалению и нейродегенерации, снижен в экспериментах на клеточных линиях, моделирующих изменения при БП. Мишенью miR-335 является *LRRK2*

(кодирует богатую лейциновыми повторами киназу 2, вовлеченную в патогенез БП) [63]. В периферических мононуклеарах больных БП выявлен низкий уровень miR-374a [74], ингибирующей *Wnt5a* [77]. Мишенью miR-4293, уровень которой снижен в лейкоцитах крови больных БП [76], является мРНК гена *WFDC21P* (стимулятор ферментного активатора, регулирующий дифференцировку клеток) [87]. Низкая экспрессия miR-487b в крови пациентов с БП [42] способствует подавлению воспаления и апоптоза нейронов за счет таргетного воздействия на мРНК гена *Ifitm3* (Interferon Induced Transmembrane Protein 3) [79].

При БП снижается концентрация циркулирующей микроРНК miR-493 [42], которая напрямую воздействует на мРНК гена *Wnt5A*, ингибирует p-R3K/p-AKT (ограничивающий пролиферацию клеток путь) [10]. В экспериментах по моделированию БП на клеточных линиях и мышцах определен низкий уровень miR-625, которая ингибирует экспрессию гена *HMGAI* (кодирует связанный с хроматином белок, регулирующий транскрипцию генов и интеграцию ретровирусов) [88]. В цереброспинальной жидкости пациентов с БП определен низкий уровень miR-626, нацеленной на мРНК гена *LRRK2* [71]. Мишенью miR-769, уровень которой снижен в лейкоцитах крови больных БП [76], является мРНК гена *HEY1* (кодирует белок семейства базовых репрессоров транскрипции типа спираль—петля—спираль) [31]. В дофаминовых нейронах головного мозга пациентов с БП определено снижение экспрессии miR-95 [14], нацеленной на *CELF2* (кодирует РНК-связывающий белок) [25].

Таким образом, представленные в таблице микроРНК оказывают эпигенетическое регулирующее влияние на экспрессию различных генов, вовлеченных в метаболические, воспалительные процессы и пролиферацию клеток. Данные микроРНК в перспективе могут быть предложены в качестве инструментов для таргетной терапии БП, не только снижая экспрессию мРНК их генов-мишеней, но также подавляя патологическую активность РЭ за счет комплементарности их последовательностей на транскрипционном уровне с помощью РНК-направленного метилирования ДНК [16, 70]. Следует отметить, что из представленных в таблице микроРНК, miR-1271, -151a, -374, -493, -95, произошедшие от LINE2, экспрессируются в норме в головном мозге человека, регулируя экспрессию множества генов. Это обусловлено тем, что фрагменты LINE2 содержатся в 3'-нетранслируемых областях 2000 белок-кодирующих генов

человека и характеризуются наличием полностью комплементарных последовательностей с произошедшими от них микроРНК [66]. Это свидетельствует о возможном потенциале представленных в таблице микроРНК.

## Заключение

Ассоциация болезни Паркинсона с вирусами ВИЧ, WNV, Коксаки, Сент-Луиса, японского энцефалита В, герпес-вирусами, флавивирусами, гриппа А, HCV, HBV, SARS-CoV-2 обусловлена противовирусными свойствами альфа-синуклеина и его участием в иммунных реакциях и воспалении. Вирусы активируют экспрессию данного белка и способствуют его агрегации с образованием телец Леви в нейронах. При этом наблюдается взаиморегуляция альфа-синуклеина и интерферона. Сделано предположение, что прогрессирование болезни Паркинсона обусловлено участием в патогенезе болезни ретроэлементов, которые эволюционно связаны с вирусами и стимулируют выработку интерферона при старении. Об этом свидетельствует также повышение риска болезни Паркинсона с возрастом и влияние особенностей распределения ретроэлементов в геномах популяций. Кроме того, вызывающие болезнь Паркинсона вирусы активируют ретроэлементы. Ассоциация с болезнью Паркинсона полиморфных вариантов, расположенных в межгенных, интронных и регуляторных областях генома, где локализуются последовательности мобильных генетических элементов, может быть обусловлена их влиянием на активацию ретроэлементов и эпигенетическую регуляцию экспрессии генов под влиянием произошедших от мобильных генетических элементов микроРНК. Анализ научной литературы позволил выявить 15 таких микроРНК, экспрессия которых снижена при болезни Паркинсона, что может быть обусловлено патологической активацией ретроэлементов, вызывающих образование агрегатов альфа-синуклеина. Описанные микроРНК могут быть использованы в качестве инструментов для таргетной терапии болезни Паркинсона.

Конфликт интересов отсутствует.

## Литература

1. Мустафин Р.Н. Гипотеза происхождения вирусов от транспозонов // Молекул. генетика, микробиол. и вирусол. 2018. Т. 4. С. 182–190. <https://doi.org/10.17116/molgen201836041182>.
2. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль транспозонов в эпигенетической регуляции онтогенеза // Онтогенез. 2018. Т. 49. № 2. С. 61–78.
3. Мустафин Р.Н. Роль транспозонов в структурной эволюции геномов эукариот // Гены и клетки. 2021. Т. 16, № 2. С. 23–30.

4. *Abrusán G.* Somatic transposition in the brain has the potential to influence the biosynthesis of metabolites involved in Parkinson's disease and schizophrenia // *Biol. Direct.* 2012. Vol. 7. P. 41. <https://doi.org/10.1186/1745-6150-7-41>.
5. *Baeken M.W., Moosmann B., Hajieva P.* Retrotransposon activation by distressed mitochondria in neurons // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. Vol. 525, № 3. P. 570–575. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.106>.
6. *Bantle C.M., Rocha S.M., French C.T. et al.* Astrocyte inflammatory signaling mediates  $\alpha$ -synuclein aggregation and dopaminergic neuronal loss following viral encephalitis // *Exp. Neurol.* 2021. Vol. 346. P. 113845. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113845>.
7. *Barbut D., Stolzenberg E., Zasloff M.* Gastrointestinal Immunity and Alpha-Synuclein // *J. Parkinsons Dis.* 2019. Vol. 9. s2. S313–S322. <https://doi.org/10.3233/JPD-191702>.
8. *Beatman E.L., Massey A., Shives K.D. et al.* Alpha-Synuclein Expression Restricts RNA Viral Infections in the Brain // *J. Virol.* 2015. Vol. 90. P. 2767–2782. <https://doi.org/10.1128/JVI.02949-15>.
9. *Bello-Morales R., Andreu S., Ripa I., López-Guerrero J.A.* HSV-1 and Endogenous Retroviruses as Risk Factors in Demyelination // *Int. J. molec. Sci.* 2021. Vol. 22. P. 5738. <https://doi.org/10.3390/ijms22115738>.
10. *Bian W., Li Y., Zhu H. et al.* miR-493 by regulating of c-Jun targets Wnt5a/PD-L1-inducing esophageal cancer cell development // *Thorac. Cancer.* 2021. Vol. 12. P. 1579–1588. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13950>.
11. *Blaudin de Thé F.X., Rekaik H., Peze-Heidsieck E. et al.* Engrailed homeoprotein blocks degeneration in adult dopaminergic neurons through LINE-1 repression // *EMBO J.* 2018. Vol. 37. e97374. <https://doi.org/10.15252/emboj.201797374>.
12. *Blauwendraat C., Heilbron K., Vallerga C.L. et al.* Parkinson's disease age at onset genome-wide association study: Defining heritability, genetic loci, and  $\alpha$ -synuclein mechanisms // *Mov. Disord.* 2019. Vol. 34. P. 866–875. <https://doi.org/10.1002/mds.27659>.
13. *Boros F.A., Vecsei L., Klivenyi P.* NEAT1 on the Field of Parkinson's Disease: Offence, Defense, or a Player on the Bench // *J. Parkinsons Dis.* 2021. Vol. 11. P. 123–138. <https://doi.org/10.3233/JPD-202374>.
14. *Briggs C.E., Wang Y., Kong B. et al.* Midbrain dopamine neurons in Parkinson's disease exhibit a dysregulated miRNA and target-gene network // *Brain Res.* 2015. Vol. 1618. P. 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.021>.
15. *Castro F.L., Brustolini O.J.B., Geddes V.E.V. et al.* Modulation of HERV Expression by Four Different Encephalitic Arboviruses during Infection of Human Primary Astrocytes // *Viruses.* 2022. Vol. 14. P. 2505. <https://doi.org/10.3390/v14112505>.
16. *Chalartpet K., Pin-On P., Aporntewan C. et al.* Argonaute 4 as a Effector Protein in RNA-Directed DNA Methylation in Human Cells // *Front. Genet.* 2019. Vol. 10. P. 645. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00645>.
17. *Chatterjee P., Roy D.* Comparative analysis of RNA-Seq data from brain and blood samples of Parkinson's disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol. 484. P. 557–564.
18. *Choi H.Y., Mai T.H., Kim K.A. et al.* Association between viral hepatitis infection and Parkinson's disease: A population-based prospective study // *J. Viral Hepat.* 2020. Vol. 27. P. 1171–1178. <https://doi.org/10.1111/jvh.13346>.
19. *Cornec A., Poirier E.Z.* Interplay between RNA interference and transposable elements in mammals // *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14. P. 1212086. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212086>.
20. *De Cecco M., Ito T., Petrashen A.P. et al.* L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation // *Nature.* 2019. Vol. 566. P. 73–78. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0784-9>.
21. *De Koning A.P., Gu W., Castoe T.A. et al.* Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome // *PLoS Genet.* 2011. Vol. 7. e1002384.
22. *Ding C., Wu Y., Chen X. et al.* Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: The Global Burden of Disease study 1990-2019 // *Front. Publ. Hlth.* 2022. Vol. 10. P. 952161. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.952161>.
23. *Dopkins N., Fei T., Michael S. et al.* Endogenous retroelement expression in the gut microenvironment of people living with HIV-1 // *EBioMedicine.* 2024. Vol. 103. P. 105133. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105133>.
24. *Elbarbary R.A., Maquat L.E.* Distinct mechanisms obviate the potentially toxic effects of inverted-repeat Alu elements on cellular RNA metabolism // *Nat. Struct. molec. Biol.* 2017. Vol. 24. P. 496–498. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3416>.
25. *Fan B., Jiao B.H., Fan F.S. et al.* Downregulation of miR-95-3p inhibits proliferation, and invasion promoting apoptosis of glioma cells by targeting CELF2 // *Int. J. Oncol.* 2015. Vol. 47. P. 1025–1033. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3080>.
26. *Frohlich A., Pfaff A.L., Bubb V.J. et al.* Reference LINE-1 insertion polymorphisms correlate with Parkinson's disease progression and differential transcript expression in the PPM1 cohort // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13. P. 13857. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41052-1>.
27. *Fröhlich A., Pfaff A.L., Middlehurst B. et al.* Deciphering the role of a SINE-VNTR-Alu retrotransposon polymorphism as a biomarker of Parkinson's disease progression // *Sci. Rep.* 2024. Vol. 14. P. 10932. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61753-5>.
28. *Gazquez-Gutierrez A., Witteveldt J., Heras S., Macias S.* Sensing of transposable elements by the antiviral innate immune system // *RNA.* 2021. Vol. 27. P. 735–752. <https://doi.org/10.1261/rna.078721.121>.
29. *Ghosh A., Tyson T., George S. et al.* Mitochondrial pyruvate carrier regulates autophagy, inflammation, and neurodegeneration in experimental models of Parkinson's disease // *Sci. Transl. Med.* 2016. Vol. 8. P. 368ra174. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag2210>.
30. *Gorbunova V., Seluanov A., Mita P. et al.* The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases // *Nature.* 2021. Vol. 596. P. 43–53. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03542-y>.
31. *Han C., Song Y., Lian C.* MiR-769 Inhibits Colorectal Cancer Cell Proliferation and Invasion by Targeting HEY1 // *Med. Sci. Monit.* 2018. Vol. 24. P. 9232–9239. <https://doi.org/10.12659/MSM.911663>.
32. *Heiden D.L., Monogue B., Ali M.D.H., Beckham J.D.* A functional role for alpha-synuclein in neuroimmune responses // *J. Neuroimmunol.* 2023. Vol. 376. P. 578047. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578047>.
33. *Hinkle J.T., Patel J., Panicker N. et al.* STING mediates neurodegeneration and neuroinflammation in nigrostriatal  $\alpha$ -synucleinopathy // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2022. Vol. 119. e2118819119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2118819119>.
34. *Honda T., Rahman M.A.* Profiling of LINE-1-Related Genes in Hepatocellular Carcinoma // *Int. J. molec. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 645. <https://doi.org/10.3390/ijms20030645>.
35. *Honson D.D., Macfarlan T.S.* A lncRNA-like Role for LINE1s in Development // *Dev. Cell.* 2018. Vol. 46. P. 132–134. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.06.022>.
36. *Hossain M.B., Islam M.K., Adhikary A. et al.* Bioinformatics Approach to Identify Significant Biomarkers, Drug Targets Shared Between Parkinson's Disease and Bipolar Disorder: A Pilot Study // *Bioinform. Biol. Insights.* 2022. Vol. 16. P. 11779322221079232. <https://doi.org/10.1177/11779322221079232>.
37. *Iravanpour F., Farrokhi M.R., Jafarina M., Ollae R.T.* The effect of SARS-CoV-2 on the development of Parkinson's disease: the role of  $\alpha$ -synuclein // *Hum. Cell.* 2024. Vol. 37. P. 1–8. <https://doi.org/10.1007/s13577-023-00988-2>.
38. *Jang H., Boltz D.A., Webster R.G., Smeyne R.J.* Viral parkinsonism // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1792. P. 714–721. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.08.001>.
39. *Jingyang Z., Jinhui C., Lu X. et al.* Mir-320b Inhibits Pancreatic Cancer Cell Proliferation by Targeting FOXM1 // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2021. Vol. 22. P. 1106–1113. <https://doi.org/10.2174/13892011021999200917144704>.
40. *Johnson R., Guigó R.* The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs // *RNA.* 2014. Vol. 20. P. 959–976. <https://doi.org/10.1261/rna.044560.114>.
41. *Kamenova S., Aralbayeva A., Kondybayeva A. et al.* Evolutionary Changes in the Interactions of miRNA with mRNA

- of candidate genes for Parkinson's disease // *Front. Genet.* 2021. Vol. 12. P. 647288. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.647288>.
42. Kern F., Fehlmann T., Violich I. et al. Deep sequencing of snCRNAs reveals hallmarks and regulatory modules of the transcriptome during Parkinson's disease progression // *Nat. Aging.* 2021. Vol. 1. P. 309–322. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00042-6>.
43. Kim J.J., Vitale D., Otani D.V. et al. Multi-ancestry genome-wide association meta-analysis of Parkinson's disease // *Nat. Genet.* 2024. Vol. 56. P. 27–36. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01584-8>.
44. Klockaris A., Migdalska-Richards A. An Overview of Epigenetic Changes in the Parkinson's Disease Brain // *Int. J. molec. Sci.* 2024. Vol. 25. P. 6168. <https://doi.org/10.3390/ijms25116168>.
45. Koks S., Pfaff A.L., Singleton L.M. et al. Non-reference genome transposable elements (TEs) have a significant impact on the progression of the Parkinson's disease // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2022. Vol. 247. P. 1680–1690. <https://doi.org/10.1177/15353702221117147>.
46. Kulski J.K., Suzuki S., Shiina T. et al. Regulatory SVA retrotransposons and classical HLA genotyped-transcripts associated with Parkinson's disease // *Front. Immunol.* 2024. Vol. 15. P. 1349030. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1349030>.
47. Larsen P.A., Lutz M.W., Hunnicutt K.E. et al. The Alu neurodegeneration hypothesis: A primate-specific mechanism for neuronal transcription noise, mitochondrial dysfunction, and manifestation of neurodegenerative disease // *Alzheimers Dement.* 2017. Vol. 13. P. 828–838. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.017>.
48. Leblanc P., Vorberg I.M. Viruses in neurodegenerative diseases: More than just suspects in crimes // *PLoS Pathog.* 2022. Vol. 18. e1010670. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010670>.
49. Limanaqi F., Zecchini S., Saule I. et al. Alpha-synuclein dynamics bridge Type-I Interferon response and SARS-CoV-2 replication in peripheral cells // *Biol. Res.* 2024. Vol. 57. P. 2. <https://doi.org/10.1186/s40659-023-00482-x>.
50. Lu X., Sachs F., Ramsay L. et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity // *Nat. Struct. molec. Biol.* 2014. Vol. 21. P. 423–425. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2799>.
51. Ma Y.M., Zhao L. Mechanism and therapeutic prospect of miRNAs in neurodegenerative diseases // *Behav. Neurol.* 2023. Vol. 2023. P. 8537296. <https://doi.org/10.1155/2023/8537296>.
52. Marreiros R., Muller-Schiffmann A., Trossbach S.V. et al. Disruption of cellular proteostasis by H1N1 influenza A virus causes alpha-synuclein aggregation // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2020. Vol. 117. P. 6741–6751.
53. Martins M., Rosa A., Guedes L.C. et al. Convergence miRNA Expression Profiling,  $\alpha$ -Synuclein Interaction and GWAS in Parkinson's Disease // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. e25443.
54. Monogue B., Chen Y., Sparks H. et al. Alpha-synuclein supports type 1 interferon signalling in neurons and brain tissue // *Brain.* 2022. Vol. 145. P. 3622–3636. <https://doi.org/10.1093/brain/awac192>.
55. Morais S., Bastos-Ferreira R., Sequeiros J., Alonso I. Genomic mechanisms underlying PARK2 large deletions identified in a cohort of patients with PD // *Neurol. Genet.* 2016. Vol. 2. e73. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000073>.
56. Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Involvement of transposable elements in neurogenesis // *Vavilov J. Genet. Breeding.* 2020. Vol. 24. P. 209–218. <https://doi.org/10.18699/VJ20.613>.
57. Mustafin R.N., Kazantseva A.V., Kovas Yu.V., Khusnutdinova E.K. Role of retroelements in the development of COVID-19 neurological consequences // *Rus. Open Med. J.* 2022. Vol. 11. P. 313.
58. Mustafin R.N., Khusnutdinova E. Perspective for Studying the Relationship of miRNAs with Transposable Elements // *Curr. Iss. molec. Biol.* 2023. Vol. 45. P. 3122–3145. <https://doi.org/10.3390/cimb45040204>.
59. Mutez E., Leprêtre F., Le Rhun E. et al. SNCA locus duplication carriers: from genetics to Parkinson disease phenotypes // *Hum. Mutat.* 2011. Vol. 32. E2079–90. <https://doi.org/10.1002/humu.21459>.
60. Nalls M.A., Blauwendraat C., Vallerga C.L. et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies // *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 18. P. 1091–1102. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30320-5).
61. Nurk S., Koren S., Rhie A. et al. The complete sequence of a human genome // *Science.* 2022. Vol. 376. P. 44–53. <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>.
62. Ohnmacht J., May P., Sinkkonen L., Krüger R. Missing heritability in Parkinson's disease: the emerging role of non-coding genetic variation // *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2020. Vol. 127. P. 729–748. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02184-0>.
63. Oliveira S.R., Dionísio P.A., Gaspar M.M. et al. miR-335 Targets LRRK2 and Mitigates Inflammation in Parkinson's Disease // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. P. 661461. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.661461>.
64. Park S.J., Jin U., Park S.M. Interaction between coxsackievirus B3 infection and alpha-synuclein in models of Parkinson's disease // *PLoS Pathog.* 2021. Vol. 17. e1010018. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010018>.
65. Pascarella G., Hon C.C., Hashimoto K. et al. Recombination of repeat elements generates somatic complexity in human genomes // *Cell.* 2022. Vol. 185. P. 3025–3040.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.032>.
66. Petri R., Brattås P.L., Sharma Y. et al. LINE-2 transposable elements are a source of functional human microRNAs and target sites // *PLoS Genet.* 2019. Vol. 15. e1008036. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008036>.
67. Peze-Heidsieck E., Bonnifet T., Znaidi R. et al. Retrotransposons as a Source of DNA Damage in Neurodegeneration // *Front. Aging. Neurosci.* 2022. Vol. 13. P. 786897. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.786897>.
68. Pfaff A.L., Bubb V.J., Quinn J.P., Koks S. An increased burden of highly active retrotransposition Competent L1s is associated with Parkinson's disease risk and progression in the PPMI Cohort // *Int. J. molec. Sci.* 2020. Vol. 21. P. 6562. <https://doi.org/10.3390/ijms21186562>.
69. Pfaff A.L., Bubb V.J., Quinn J.P., Koks S. Reference SVA insertion polymorphisms are associated with Parkinson's Disease progression and differential gene expression // *NPJ Parkinsons Dis.* 2021. Vol. 7. P. 44. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00189-4>.
70. Playfoot C.J., Sheppard S., Planet E., Trono D. Transposable elements contribute to the spatiotemporal microRNA landscape in human brain development // *RNA.* 2022. Vol. 28. P. 1157–1171. <https://doi.org/10.1261/rna.079100.122>.
71. Qin L.X., Tan J.Q., Zhang H.N. et al. Preliminary Study of hsa-mir-626 Change in the Cerebrospinal Fluid in Parkinson's Disease // *Neurol. India.* 2021. Vol. 69. P. 115–118. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.310102>.
72. Rahmati M., Yon D.K., Lee S.W. 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. Vol. 95. e28909. <https://doi.org/10.1002/jmv.28909>.
73. Ravel-Godreuil C., Massiani-Beaudoin O., Mally P. et al. Perturbed DNA methylation by Gadd45b induces chromatin disorganization, DNA strand breaks and dopaminergic neuron death // *iScience.* 2021. Vol. 24. P. 102756. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102756>.
74. Salemi M., Marchese G., Lanza G. et al. Role and Dysregulation of miRNA in Patients with Parkinson's Disease // *Int. J. molec. Sci.* 2022. Vol. 24. P. 712. <https://doi.org/10.3390/ijms24010712>.
75. Santerre M., Arjona S.P., Allen C.N. et al. HIV-1 Vpr protein impairs lysosome clearance causing SNCA/alpha-synuclein accumulation in neurons // *Autophagy.* 2021. Vol. 17. P. 1768–1782. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1915641>.
76. Soreq L., Salomonis N., Bronstein M. et al. Small RNA sequencing-microarray analyses in Parkinson leukocytes reveal deep brain stimulation-induced splicing changes that classify brain region transcriptomes // *Front. molec. Neurosci.* 2013. Vol. 6. P. 10. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2013.00010>.

77. Sun Z., Chen J., Zhang J. et al. The role and mechanism of miR-374 regulating the malignant transformation of mesenchymal stem cells // *Amer. J. Transl. Res.* 2018. Vol. 10. P. 3224–3232.
78. Thomas R., Connolly K.J., Brekk O.R. et al. Viral-like TLR3 induction of cytokine networks and  $\alpha$ -synuclein are reduced by complement C3 blockade in mouse brain // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13. P. 15164. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41240-z>.
79. Tong D., Zhao Y., Tang Y. et al. MiR-487b suppressed inflammation and neuronal apoptosis in spinal cord injury by targeted lfitm3 // *Metab. Brain. Dis.* 2022. Vol. 37. P. 2405–2415. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-01015-3>.
80. Tovo P.A., Garazzino S., Daprà V. et al. Chronic HCV Infection Is Associated with Overexpression of Human Endogenous Retroviruses that Persists after Drug-Induced Viral Clearance // *Int. J. molec. Sci.* 2020. Vol. 21. P. 3980. <https://doi.org/10.3390/ijms21113980>.
81. Vojtechova I., Machacek T., Kristofikova Z. et al. Infectious origin of Alzheimer's disease: Amyloid beta as a component of brain antimicrobial immunity // *PLoS Pathog.* 2022. Vol. 18. e1010929. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010929>.
82. Wallace A.D., Wendt G.A., Barcellos L.F. et al. To ERV Is Human: A Phenotype-Wide Scan Linking Polymorphic Human Endogenous Retrovirus-K Insertions to Complex Phenotypes // *Front. Genet.* 2018. Vol. 9. P. 298. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00298>.
83. Wang H., Liu X., Tan C. et al. Bacterial, viral, and fungal infection-related risk of Parkinson's disease: Meta-analysis of cohort and case-control studies // *Brain Behav.* 2020. Vol. 10. e01549. <https://doi.org/10.1002/brb3.1549>.
84. Wang M., Wang L., Liu H. et al. Transcriptome Analyses Implicate Endogenous Retroviruses Involved in the Host Antiviral Immune System through the Interferon Pathway // *Virology*. 2021. Vol. 36. P. 1315–1326. <https://doi.org/10.1007/s12250-021-00370-2>.
85. Wijarnprecha K., Chesdachai S., Jaruvongvanich V., Ungprasert P. Hepatitis C virus infection and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 30. P. 9–13. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000991>.
86. Yufeng Z., Ming Q., Dandan W. MiR-320d Inhibits Progression of EGFR-Positive Colorectal Cancer by Targeting TUSC3 // *Front. Genet.* 2021. Vol. 12. P. 738559. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.738559>.
87. Zhang Q., Yan Y.F., Lv Q. et al. miR-4293 upregulates lncRNA WFDC21P by suppressing mRNA-decapping enzyme 2 to promote lung carcinoma proliferation // *Cell. Death. Dis.* 2021. Vol. 12. P. 735. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04021-y>.
88. Zhong C., Zhang Q., Bao H. et al. Hsa\_circ\_0054220 Upregulates HMGA1 by the Competitive RNA Pattern to Promote Neural Impairment in MPTP Model of Parkinson's Disease // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2023. Vol. 47. P. 40–42. <https://doi.org/10.1007/s12010-023-04740-2>.

Поступила в редакцию 25.06.2024

После доработки 21.07.2024

Принята к публикации 29.07.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 5. P. 499–507

R.N. Mustafin

## VIRAL-EPIGENETIC HYPOTHESIS OF PARKINSON'S DISEASE ETIOPATHOGENESIS

Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa 450008, e-mail: ruji79@mail.ru

Data accumulated in scientific literature indicate that Parkinson's disease develops after infections caused by SARS-CoV-2, West Nile, Coxsackie, St. Louis viruses, Japanese encephalitis B, hepatitis B and C, influenza A, HIV, herpes viruses, flaviviruses. Neuroinvasive West Nile viruses and HIV activate expression of alpha-synuclein. Influenza A, SARS-CoV-2, and Coxsackie B3 viruses promote aggregation of alpha-synuclein, which has the biophysical characteristics of antiviral peptides and is required for neuronal interferon-stimulated gene expression. These mechanisms can be triggers of Parkinson's disease, which progression is due to involvement of retroelements activated under their influence, stimulating the interferon response, expression and aggregation of alpha-synuclein in the brain. Direct activation of retroelements of the human genome by the described viral infections has been identified. Additional factors are aging and Parkinson's disease-associated polymorphisms located in intergenic, intronic and regulatory regions where transposon sequences are localized. In addition, the influence of the distribution of retroelements in the genomes of human populations on susceptibility to Parkinson's disease and the role of transposons in monogenic forms of the disease were determined. The effects of pathologically activated retroelements in Parkinson's disease are changes in expression of microRNAs derived from them, which contribute to disruption of epigenetic regulation of genes in the brain and pathology progression. An analysis of the scientific literature made it possible to describe a decrease in the levels of 15 such microRNAs, which can serve as tools for targeted therapy of the disease.

**Key words:** *alpha-synuclein, Parkinson's disease, viruses, microRNA, retroelements*