

ГЕНЕТИКА
GENETICS

DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-1

УДК 578.76

Перспективы исследования ретроэлементов в терапии COVID-19 (обзор)

Р.Н. Мустафин¹ , Э.К. Хуснутдинова^{2,3} 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д.3, г. Уфа, 450008, г. Уфа, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450076, Российская Федерация

Автор для переписки: Р.Н. Мустафин (ruji79@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Поиск методов лечения COVID-19 с использованием генетических достижений может стать основой для эффективной борьбы с данной вирусной инфекцией. Таргетная терапия с применением некодирующих РНК отвечает условиям современной персонализированной медицины, поскольку позволит диагностировать вовлеченные в патогенез COVID-19 молекулярные механизмы и точно воздействовать на них. **Цель исследования:** Определить наиболее значимые эпигенетические звенья патогенеза COVID-19, воздействие на которые перспективно для разработки таргетной терапии. **Материалы и методы:** Использованы базы данных Scopus, WoS, PubMed для анализа роли микроРНК, длинных некодирующих РНК, ретроэлементов в развитии COVID-19. **Результаты:** Согласно проанализированной литературе, длинные некодирующие РНК и при-микроРНК способны транслироваться с образованием функциональных пептидов, которые регулируют экспрессию собственных и других генов. В патогенезе COVID-19 важную роль играют эпигенетические факторы, что отражается в изменении экспрессии определенных некодирующих РНК у пациентов в зависимости от степени тяжести и характера течения болезни. Это может быть обусловлено участием ретроэлементов в противовирусном ответе и его неэффективности при старении. Результатом являются более тяжелые формы COVID-19 у пожилых людей с развитием цитокинового шторма, несмотря на наличие физиологического иммунодефицита. **Заключение:** Поскольку особенности экспрессии специфических некодирующих РНК у пожилых больных COVID-19 отражают регуляторный дисбаланс транспозонов, перспективна разработка пептидов, влияющих на экспрессию микроРНК, длинных некодирующих РНК и ретроэлементов. Данный подход мог бы стать основой не только для эффективного лечения возрастных пациентов, но и для продления их

жизни в связи с влиянием на эпигенетические механизмы старения. Для этого необходимо определение спектра действия синтезируемых для терапии COVID-19 пептидов.

Ключевые слова: вирусы; длинные некодирующие РНК; микроРНК; пептиды; COVID-19; SARS-CoV-2

Для цитирования: Мустафин РН, Хуснутдинова ЭК. Перспективы исследования ретроэлементов в терапии COVID-19 (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(4):422-445. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-1

Prospects for the investigation of retroelements for COVID-19 therapy (review)

Rustam N. Mustafin¹ , Elza K. Khusnutdinova^{2,3} 

¹ Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

² Ufa Scientific Center, RAS,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

³ Ufa University of Science and Technology,
32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia

Corresponding author: Rustam N. Mustafin (ruji79@mail.ru)

Abstract

Background: The search for methods to detect COVID-19 using genetic advances can become the basis for an effective fight against this viral infection. Targeted therapy using non-coding RNAs meets the conditions of modern personalized medicine, since it will allow diagnosing the molecular mechanisms involved in the pathogenesis of COVID-19 and specifically affecting them. **The aim of the study:** To determine the most significant epigenetic links in the pathogenesis of COVID-19, the impact on which is promising for the development of targeted therapy. **Materials and methods:** We used the Scopus, WoS, PubMed databases to analyze the role of miRNAs, long non-coding RNAs, and retroelements in the development of COVID-19. **Results:** According to the analyzed literature, long noncoding RNAs and pri-miRNAs can be translated into functional peptides that regulate the expression of their own and other genes. Epigenetic factors play an important role in the pathogenesis of COVID-19. This is reflected in changes in the expression of certain non-coding RNAs in patients depending on the severity and nature of the course of the disease. This may be due to the involvement of retroelements in the antiviral response and its ineffectiveness in aging. The result is more severe forms of COVID-19 in elderly and senile people with the development of a cytokine storm, despite the presence of physiological immunodeficiency. **Conclusion:** Since the features of the expression of specific non-coding RNAs in elderly patients with COVID-19 reflect the regulatory imbalance of transposons, the development of peptides that affect the expression of microRNAs, long non-coding RNAs, and retroelements is promising. This approach could become the basis not only for the effective treatment of age-related patients, but also for prolonging their life due to the effect on the epigenetic mechanisms of aging. To do this, it is necessary to determine the action spectrum of peptides synthesized for the treatment of COVID-19.

Keywords: viruses; long non-coding RNAs; miRNAs; peptides; COVID-19; SARS-CoV-2

For citation: Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Prospects for the investigation of retroelements therapy for COVID-19 (review). *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(4):422-445. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-1

Введение. Коронавирусы относятся к подсемейству *Coronavirinae*, семейства *Coronaviridae*, отряда *Nidovirales* и являются крупнейшими из известных одноцепочечных «плюс-нитевых» РНК-вирусов (используют свой геном непосредственно в качестве мРНК). Их диаметр достигает 160 нм, а общая длина генома в среднем 32000 п.н. Подсемейство *Coronavirinae* включает роды *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus*. SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19 (human coronavirus disease 19), относится к роду *Betacoronavirus* [1]. Структура SARS-CoV-2 соответствует специфическим характеристикам известных коронавирусов: более 67% генома на 5'-конце входит в состав открытой рамки считывания ORF1ab и кодирует orf1-ab-полипротеины. Остальная часть РНК вируса на 3'-конце содержит гены структурных белков: поверхностные (S), мембранные (M), оболочечные (E) и нуклеокапсидные (N), а также 6 дополнительных белков, продуктов трансляции ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b и ORF8 [2].

COVID-19 характеризуется высокой смертностью и большим количеством осложнений. Наиболее характерными из них являются гипериммунные реакции, такие как «цитокиновый шторм», детский мультисистемный воспалительный синдром, иммуноопосредованные кожные и неврологические заболевания наряду с аутоиммунными проявлениями с нарушением регуляции механизмов свертывания крови [3]. Данные изменения могут быть обусловлены влиянием вирусных инфекций на транспозоны (мобильные генетические элементы (МГЭ)), которые участвуют в регуляции иммунной системы и экспрессии генов хозяина [4]. МГЭ являются спе-

цифическими структурно-функциональными участками генома, которые способны перемещаться в новый локус путем «вырезания и вставки» (ДНК-транспозоны) или «копирования и вставки» (ретроэлементы (РЭ)). Последние наиболее распространены у млекопитающих и используют промежуточную мРНК для обратной транскрипции и встраивания кДНК в геном хозяина [5].

МГЭ являются неотъемлемой частью ДНК практически всех эукариот и составляют более 40% генома человека [6]. Сохранение такого количества МГЭ в ходе эволюции связано с их использованием для контроля экспрессии (используются в качестве сайтов связывания с транскрипционными факторами [7, 8]) и эпигенетической регуляции различных генов с помощью процессуемых из их транскриптов некодирующих РНК (нкРНК): микроРНК [9] и длинных нкРНК [10]. Одомашнивание МГЭ в эволюции привело к образованию из них альтернативных экзонов [11] белок-кодирующих генов (БГК) и, соответственно, возникновения новых функциональных доменов белков. Кроме того, гены крупных МГЭ в эволюции оказались источниками большого количества эволюционно молодых белок-кодирующих генов [7, 12]. Нужно отметить также способность нкРНК, образуемых из МГЭ, помимо собственной регуляторной функции, связываться с рибосомами и формировать пептиды, участвующие в тех же биологических процессах, что и их нкРНК-предшественники (Рис. 1). Так, при-микроРНК транслируются с образованием miPEP (microRNA-encoded peptides), которые способны регулировать не только определенные биологические реакции, но также транскрипцию генов микроРНК, источников собственных при-микроРНК [13].

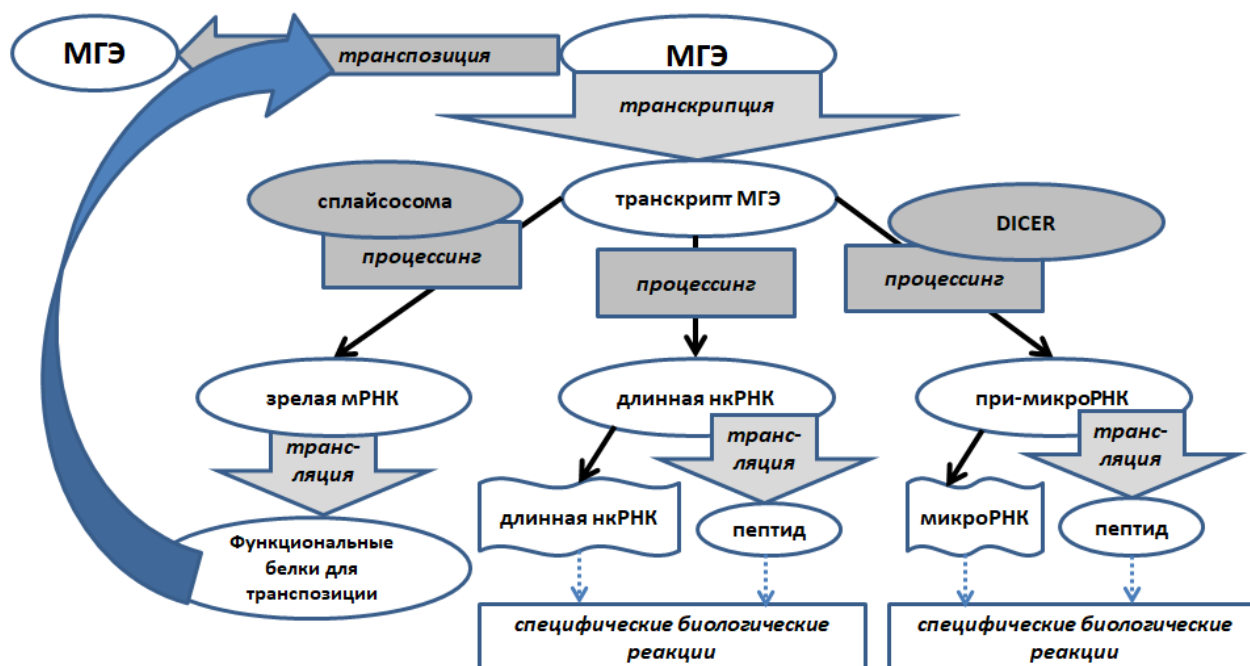


Рис. 1. Схема полифункциональности продуктов экспрессии МГЭ (мобильных генетических элементов).

Fig. 1. Scheme of multifunctionality of transposable elements.

Цель исследования. Определить наиболее значимые эпигенетические звенья патогенеза COVID-19, воздействие на которые перспективно для разработки таргетной терапии. Поскольку РЭ являются важными источниками микроРНК и длинных нкРНК, сделан акцент на поиск взаимосвязи РЭ с данными молекулами и с вирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы исследования. Использованы базы данных Scopus, WoS, PubMed для анализа роли микроРНК, длинных некодирующих РНК, ретроэлементов в развитии COVID-19. Для нахождения необходимой информации в поисковике были введены сочетания терминов «SARS-CoV-2 retroelements», «SARS-CoV-2 transposons», «SARS-CoV-2 transposable elements», «SARS-CoV-2 HERV», «SARS-CoV-2 LINE-1», «SARS-CoV-2 Alu», «COVID-19 miRNA», «COVID-19 lncRNA», «SARS-CoV-2 miRNA», «SARS-CoV-2 lncRNA», «retroelements miRNA», «retroelements lncRNA», «transposable elements miRNA», «transposable elements lncRNA». Проведен анализ 987 источников

литературы, из которых для написания данной статьи были использованы 97 источников.

Результаты и их обсуждение

Роль мобильных генетических элементов в развитии COVID-19

Воздействие МГЭ на течение COVID-19 отмечено на всех этапах болезни, начиная с проникновения вируса в клетки. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2) является рецептором для прохождения SARS-CoV-2 в эндотелиоциты [14]. В норме ACE2 необходим для деградации ангиотензина-II. Поэтому дефицит ACE2 (истощение вследствие связывания с вирусом) ведет к избыточной стимуляции рецепторов ангиотензина 2 (AT1R) и последующим повреждениям эндотелиальных клеток с васкулопатией, а также тромбозам с коагулопатией. Это, в свою очередь, приводит к системному воспалению [15]. В интронах гена ACE2 располагаются Alu-элементы (неавтономные РЭ) [14], а также РЭ MIRb, служащий промотором для образования альтернативной нестабильной изо-

формы белка MIRb-ACE2, выработка которого индуцируется интерфероном (IFN). В то же время, основная изоформа ACE2 нечувствительна к IFN [16], хотя продукты экспрессии открытых рамок считывания ORF3b, ORF6, ORF7, ORF8 вируса SARS-CoV-2 ингибируют синтез IFN1 и IFN2, что является основанием для применения IFN в лечении COVID-19 [17].

Необходимо отметить, что тяжелые формы COVID-19 и цитокиновый шторм чаще встречаются у людей пожилого и старческого возраста [18] (что отражается на смертности от 0,01% в 25 лет до 15% в 85 лет [19]), для которых характерно развитие асептического воспаления вследствие повышенной выработкой IFN1. Стимулом для экспрессии IFN1 служат активирующиеся при старении HERV [20] – их белковые продукты распознаются Толл-подобными рецепторами (TLR) в качестве патоген-ассоциированного молекулярного паттерна [21]. С этих позиций с возрастом должна снижаться восприимчивость к инфицированию SARS-CoV-2, который чувствителен к противовирусному воздействию IFN1 [17]. Однако клинические исследования показывают более частое развитие COVID-19 у пожилых [22]. Кроме того, при старении животных [23] и человека [24, 25] снижаются функции иммунитета, что также не согласуется с большей распространенностью у пожилых пациентов цитокинового шторма [26], проявляющегося повышенными уровнями провоспалительных цитокинов со снижением количества Т-лимфоцитов [27]. Перечисленные, казалось бы, противоречия, в действительности отражают сложные пути функционирования МГЭ в регуляции экспрессии генов в онтогенезе. До начала старения активация МГЭ строго запрограммирована, и вирусные инфекции в норме способствуют эффективному иммунному ответу. У людей пожилого и старческого возраста происходит патологическая активация МГЭ, которая ведет к дисбалансу во всех органах и системах, в том числе эндокринной [28] и иммунной, что, несмотря на гиперпродукцию IFN и физиологический возрастной иммунодефицит,

способствует патологическому иммунному ответу. Это связано с ролью МГЭ в функционировании иммунной системы. Например, RAG1 и RAG2 V(D)J рекомбинации произошли от ДНК-транспозонов [29].

Эндогенные ретровирусы (ERV), которые относятся к LTR (long terminal repeats) содержащим РЭ (LTR-РЭ) [5], занимающая 8% генома человека [3], сформировали в эволюции транскрипционные сети, лежащие в основе интерферонового ответа. В различных филогенетических ветвях млекопитающих, независимо друг от друга, ERV образовывали многочисленные IFN-индуцибельные энхансеры [30]. ERV участвуют также в регуляции иммунной системы человека, так как являются энхансерами для гена HLA-G [31]. HERV-K102 экспрессируются активированными моноцитами и выходят в вакуоли, связанными с их поверхностями, превращая клетки в «пенистые». Высвобождение HERV-K102 происходит только при лизисе макрофагов. При этом HERV-K102 защищают клетки человека от вирусных инфекций и злокачественных новообразований [24]. Патологическая экспрессия HERV-W моноцитами и лимфоцитами наблюдается при рассеянном склерозе [32], в этиопатогенезе которого предполагается роль коронавируса [33], в том числе SARS-CoV-2 [34].

Влияние инфекции SARS-CoV-2 на ретроэлементы

HERV являются останками древних экзогенных ретровирусов, внедрившихся в геном животных в ходе эволюции. При этом некоторые гены HERV были одомашнены клетками хозяев для выполнения важнейших функций, таких как образование плаценты. К ним относится произошедший от ENV (кодирует оболочку ретровируса) ген *Syngytin*, который оказался вовлечен в патогенез психических симптомов COVID-19 [35]. Было проведено исследование влияния коронавирусных инфекций на МГЭ в первичных образцах пациентов и клеточных линиях с помощью секвенирования РНК. В результате выявлено, что в зависимости от типа инфицированных клеток и инфекционного агента (SARS, MERS, RSV,

НРIV3 или IAV) усиливается или ослабляется транскрипция специфических РЭ. При этом дифференциально экспрессируемые МГЭ при инфекции SARS-CoV-2 были обогащены сайтами связывания с транскрипционными факторами, которые участвуют в иммунном ответе. У больных COVID-19 выявлено снижение уровней не только HERV, но и L1 в периферических моноцитах и значительное усиление экспрессии этих РЭ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [4]. Более того, было показано усиление экспрессии HERV клетками бронхиального эпителия с индуцированным в них старением, что свидетельствовало о вероятной роли патологической активации РЭ как фактора более тяжелого течения COVID-19 [36]. Анализ транскриптома клеток, полученных из тканей легкого людей, инфицированных MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 показал усиленную экспрессию РЭ с активацией генов *TET* (ten-eleven translocation). Белковые продукты *TET* катализируют деметилирование ДНК – превращение 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин. В клетках кишечника пораженных SARS-CoV-2 людей также выявлена активация РЭ. Этим можно объяснить развитие более тяжелых форм инфекции у пациентов с изначально повышенным уровнем экспрессии РЭ (например, онкологических больных или пожилых людей) [6].

Активация РЭ под влиянием SARS-CoV-2, наиболее вероятно, первоначально является функцией, направленной на защиту от вирусной инфекции. Соответственно, истощение РЭ у пациентов с нормальной их функцией (растущие организмы) в ходе инфекции должно коррелировать с худшим прогнозом COVID-19. Действительно, при исследовании детей, инфицированных SARS-CoV-2, выявлено повышение экспрессии HERV наряду с IFN1, IFN2, TRIM28, SETDB1 при легком течении, и их снижение при тяжелых формах COVID-19 [37]. Важно отметить, что ERV выполняют защиту хозяев от вирусных инфекций, вызванных эволюционно наиболее родственными HERV экзогенными ретровирусами. Продукты генов *env*

используются в качестве факторов рестрикции против экзогенных ретровирусов у кур, овец, мышей и кошек. Предполагается наличие подобных механизмов и в геномах других организмов, в том числе человека [38]. В экспериментах на мышах с нокдаун-ом генов рецепторов TLR определена также роль ERV в защите от вируса простого герпеса HSV-2 [39]. Противовирусная эффективность РЭ связана также с эффективностью РЭ связана также с эффективностью их транскриптов. Так, у мышей ERV являются источниками длинной нкРНК Inc-ERAV, которая повышает экспрессию генов противовирусного ответа путем стимуляции NF-κB [40]. Происходящий от гена *gag* эндогенных ретровирусов рестрикторный ген *Fv1* активно ингибирует вирус лейкоза мышей MLV, а также вирус инфекционной анемии лошадей EIAV, синцитиальный вирус кошек FFV, лентивирусы и спумавирусы [41].

HERV активируются в ответ на инфекционные агенты, способствуя не только защите от вирусов, но и приводя к различным иммунопатологическим эффектам. Была определена повышенная экспрессия гена *env* HERV-W в лейкоцитах крови больных COVID-19 по сравнению со здоровым контролем. При этом уровень экспрессии коррелировал с концентрациями цитокинов в крови, дифференцировкой и истощением Т-лимфоцитов. Более тяжелое течение пневмонии и выработка маркеров воспаления при COVID-19 развивались у пациентов с высокой долей HERV-W *env*-позитивных лимфоцитов. Та же закономерность выявлена в отношении респираторных осложнений у госпитализированных больных. В связи с иммуно- и нейрпатогенностью белка HERV-W ENV, предполагается его использование в качестве биомаркера тяжести течения COVID-19 [3, 32]. Патологическая активация РЭ, приводящая к цитокиновому шторму и другим осложнениям под влиянием SARS-CoV-2, наиболее вероятно для людей пожилого и старческого возраста, поскольку при старении происходит депрессия HERV [20], а их

продукты способствуют асептическому воспалению в тканях [21].

Помимо непосредственного влияния SARS-CoV-2 на РЭ, вирус может изменять их экспрессию за счет воздействия на нкРНК, мишенями многих из которых являются транскрипты РЭ. Это связано с эволюционным происхождением генов длинных нкРНК [10, 42] и микроРНК [43] от МГЭ. Исследование данных механизмов наиболее перспективно в связи с возможностью модулирования течения COVID-19 путем таргетного воздействия с помощью нкРНК. Значительным потенциалом в этом отношении обладает miR-200c, которая необходима для проникновения вируса в клетки. Данная микроРНК подавляет экспрессию гена *ACE2* за счет присоединения к 3'-нетранслируемой области его мРНК [44]. Не менее важна miR-98-5p, мишенью которой является мРНК гена *TMPRSS2*, экспрессируемого эндотелиальными клетками и необходимого для слияния вирусной и клеточной мембран [45]. В 2020 году в сыворотке крови больных COVID-19 (в сравнении со здоровым контролем) было выявлено повышение уровней 35 и снижение – 38 различных микроРНК по сравнению со здоровым контролем. Мишенями данных молекул являются транскрипты генов пептидаз, протеинкиназ и убиквитиновой системы [46].

Экспрессия специфических микроРНК различается у пациентов с разной тяжестью COVID-19, что говорит об их влиянии на течение болезни. Были идентифицированы более высокие уровни miR-15b-5p, miR-486-3p, miR-486-5p и более низкие – miR-181a-2-3p, miR-31-5p, miR-99a-5p только при тяжелом течении COVID-19 (без их изменений при легком и средней тяжести) по сравнению с контролем [47]. В 2022 году опубликованы результаты исследования микроРНК в плазме крови 96 больных COVID-19, для которых была характерна выраженная дифференциальная экспрессия 200 различных микроРНК, 75 из которых оказались специфичными для легкого и бессимптомного течения инфекции. Для пациентов с тяжелой

формой COVID-19 определен высокий уровень экспрессии 137 микроРНК по сравнению с пациентами со средней тяжестью болезни [48]. Кроме того, идентифицированы высокоспецифичные для COVID-19 микроРНК, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров данной инфекции. К ним относится miR-155 (90% чувствительности и 100% специфичности), уровень экспрессии которой прямо коррелирует со степенью тяжести и смертностью при COVID-19 [49]. Сходными свойствами обладают miR-320b и miR-483-5p [50]. Перспективно исследование специфических микроРНК для разработки таргетной терапии COVID-19. Предполагается использовать miR-1307-3p, miR-3613-5p, которые подавляют размножение SARS-CoV-2 за счет взаимодействия с 3'-нетранслируемыми областями его генов [51].

Перспективы исследования влияния ретроэлементов на COVID-19

Несмотря на защитный механизм активации РЭ в ответ на коронавирусную инфекцию, ферменты РЭ могут быть использованы для обратной транскрипции (ревертаза) и инсерции (эндонуклеаза) SARS-CoV-2 в ДНК хозяина. Этим можно объяснить повторные позитивные тесты ПЦР на SARS-CoV-2 у больных после перенесенной COVID-19. В эксперименте на культуре клеток человека было показано, что ДНК-копии вируса SARS-CoV-2 могут интегрироваться в геномы инфицированных клеток. В результате наблюдается дупликация целевых сайтов (фланкирующих данные копии), консенсусные нуклеотидным последовательностям узнавания эндонуклеазы L1 в области инсерции, что согласуется с механизмами, при которых используются обратная транскриптаза и эндонуклеаза L1 элементов. Кроме того, в образцах тканей, взятых у отдельных больных COVID-19, были выявлены значительные фракции вирусных последовательностей, транскрибированных из интегрированных ДНК-копий, образующих химерные транскрипты вируса и хозяина [52], которые могут быть образованы и другими путями.

Описана возможность образования химерных молекул между SARS-CoV-2 и молекулами РНК – транскриптами ядерного и митохондриального генома человека [53].

Нужно отметить, что РЭ эффективно взаимодействуют не только с экзогенными вирусами, но и с эволюционно неродственными РЭ, о чем говорят данные филогенетических исследований. Так, 135 из 213 членов семейства HERV-W характеризуются не прямыми ретровирусными интеграциями, а образованием процессированных псевдогенов с использованием ферментов L1 элементов [54]. Это свидетельствует об отсутствии выраженной селективности ферментов L1 при формировании молекул кДНК и потенциальном использовании их экзогенными РНК-вирусами для обратной транскрипции и интеграции. Помимо ретровирусов, для которых встраивание в геном хозяина является необходимым этапом жизненного цикла, способность к инсерциям с помощью ферментов РЭ выявлена и у ряда других РНК-содержащих вирусов: лимфоцитарного хориоменингита LCMV [55], везикулярного стоматита VSV [56], плюс-нитевого РНК-вируса диареи крупного рогатого скота BVDV (с рекомбинацией с РНК хозяев) [57], арбовирусов у комаров [58]. Более того, были идентифицированы эндогенные вирусные элементы, возникшие в результате интеграций обратнотранскрибированных кДНК копий РНК-вирусов семейств *Filoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae* и *Flaviviridae* (жизненный цикл которых происходит в цитоплазме, подобно SARS-CoV-2) в геномы половых клеток животных, и сохраняющиеся в эволюции в ряде поколений [59]. Даже у человека и других млекопитающих обнаружены эндогенные вирусные элементы, гомологичные вирусам семейства *Filoviridae* [60] и гену нуклеопротеина вируса из семейства *Bornaviridae*, передающиеся вертикально [61]. При сравнительном исследовании одноцепочечных РНК-вирусов с геномами позвоночных, у 19 видов были определены эндогенные вирусные элементы, произошедшие в эволюции от 4 известных семейств вирусов около 40 млн лет назад.

Среди них плюс-нитевые РНК-вирусы семейства *Flaviviridae* [62].

Помимо участия в возможной интеграции вируса в геном человека, активированные под влиянием коронавирусов L1-элементы могут служить индукторами для выработки аутоантител против ткани легкого. В частности, при исследовании больных SARS, у 40,9% из них были выявлены антитела к эндонуклеазе L1, которые экспрессировались в ткани легкого [63]. Поскольку у больных COVID-19 также были определены повышенные уровни L1 (активированные под влиянием вируса SARS-CoV-2) в ткани легкого, можно предположить сходный механизм их влияния на развитие аутоиммунно-воспалительных процессов [4, 6, 36]. Было показано, что не только экзогенные вирусы, но и взвешенные в воздухе твердые частицы способны вызывать в эпителии бронхов гипометилирование и активацию L1, а также Alu-элементов [64]. Структурные особенности транскриптов Alu, в свою очередь, запускают врожденные иммунные ответы с патологическими реакциями. В норме двуцепочечные РНК Alu-элементов подвергаются дезаминированию аденозина в инозин (A-to-I редактирование), воздействию эндорибонуклеаз и секвестрации РНК-связывающими белками. У больных COVID-19 (а также при гриппе и рассеянном склерозе) происходит потеря A-to-I редактирования, что инициирует воспалительные процессы [65] и более тяжелое течение инфекции. В результате неизмененные транскрипты Alu образуют двуцепочечные молекулы, индуцирующие транскрипционный ответ регуляторного фактора интерферона и NF-κB со стимуляцией генов *IFN*, *IL6* и *IL8*. Предполагается использовать коррекцию данных изменений для предотвращения цитокинового шторма у больных COVID-19 [66].

Расположение Alu в области интрона гена *ACE2* с участием в регуляции его активности предполагает роль Alu в патогенезе COVID-19. В частности, полиморфные варианты Alu в гене *ACE2* могут влиять на индивидуальные особенности ответа на SARS-CoV-2 [14]. Учитывая глобальное

распространение Alu в геноме человека, наиболее вероятно воздействие данных РЭ, расположенных и в других генах, в том числе иммунного ответа. Например, при сравнении распределения инсерций Alu в области гена HLA-DRB1 выявлены значительные отличия полиморфных аллелей в 12 минорных этнических популяциях Китая [67].

Регуляторная роль МГЭ отражается на индивидуальных особенностях противовирусного ответа в связи со специфическим распределением МГЭ в геноме, что может отражаться на различных показателях смертности от COVID-19, характере течения болезни, заболеваемости и восприимчивости. Действительно, даже полиморфизм распределения Alu в гене ACE1, который не служит рецептором для SARS-CoV-2, но является аналогом ACE2, влияет на смертность от COVID-19 [68]. Поскольку на течение вирусной инфекции влияют различные гены, участвующие в управлении онтогенезом, в регуляции которых вовлечены множество МГЭ [69], их специфические инсерции вероятно могут отражаться на популяционных особенностях течения COVID-19. Еще в 2013 году было проведено исследование распределения МГЭ в геномах разных популяций людей и определено 12 специфических инсерций HERV-K [70]. При изучении полиморфных инсерций МГЭ по 16192 локусам у 2504 человек из 26 популяций были показаны специфические различия по инсерциям в зависимости от мест проживания популяций [71]. Характерные для разных популяций распределения МГЭ в геномах были выявлены также при исследовании 14384 инсерций у 1511 человек из 15 популяций [72]. Подобные работы были бы перспективны для выявления специфических РЭ, наиболее достоверно вовлеченных в развитие тяжелых форм COVID-19, поскольку на экспрессию РЭ можно регуляторно воздействовать таргетной терапией с помощью микроРНК.

Таким образом, РЭ могут влиять на развитие COVID-19. Роль РЭ в развитии COVID-19 может быть опосредована экспрессией происходящих от них микроРНК.

Нами проведен анализ базы данных MDTE DB о возникших от РЭ микроРНК [43], экспрессия которых специфически изменится при COVID-19. Было выявлено, что семейство miR-31 (низкий уровень у больных COVID-19) [47] произошло от LINE-2a [43], miR-320b (повышенный уровень при COVID-19) [48, 50] – от LINE-2 [43], miR-5695 (повышен уровень при COVID-19) [46] – от LTR/ERV1 [43], miR-340 (снижается уровень при COVID-19) [46] – от ДНК-транспозона TcMar-Mariner [43], miR-4525 (значительно ассоциирован повышенный уровень с COVID-19) [48] – от LTR/ERV1 [43], miR-4661 (значительно ассоциирован повышенный уровень с COVID-19) [48] – от LTR/Gypsy [43], miR-548a-3 [48] – от LTR/ERV1-MaLR [43].

Потенциал исследования взаимосвязи микроРНК и COVID-19

Было показано, что из генома SARS-CoV-2 образуются короткие РНК длиной 20 нуклеотидов, которые ингибируют трансляцию белков человека, вовлеченных в метаболизм кислорода, функционирование иммунной системы и обоняние. Одним из механизмов этого эффекта оказалась гибридизация последовательности РНК белка S SARS-CoV-2 с молекулами мРНК бета-глобина и интерферонов I типа [73]. С помощью программы VmiR Analyzer в геноме SARS-CoV-2 было выявлено 898 потенциальных пре-микроРНК, при отборе которых системой HuntMi более точно определено 45 кандидатных вирусных пре-микроРНК (средняя длина 78 нуклеотидов), из которых 30 – в прямой ориентации, 15 – в обратной. Дальнейший анализ с использованием программы MatureBayes позволил выявить 90 предполагаемых зрелых микроРНК. Количественная ПЦР в клетках Vero E6, инфицированных SARS-CoV-2, показала высокие уровни MR147-3p, MR369-3p, MR66-3p и MR359-5p, которые не экспрессировались в неинфицированных клетках (контроль). При вирусной инфекции SARS-CoV-2 синтезирует на высоком уровне miR-147-3p, которая значительно снижает экспрессию в клетках человека генов (способ-

ству аномальной активации иммунной системы), таких как *EXOC7* (Exocyst Complex Component 7), *TFE3* (Transcription factor E3), *RAD9A* (RAD9 Checkpoint Clamp Component A). Последний кодирует белок контрольной точки клеточного цикла и регулирует гибель клеток, способствуя апоптозу [74]. Специфические микроРНК человека взаимодействуют с молекулами вируса SARS-CoV-2, опосредуя определенные патологические эффекты. Так, S-белок SARS-CoV-2 способен модифицировать в клетках человека экзосомный транспорт в отдаленные неинфицированные ткани и органы, инициируя катастрофический иммунный каскад в ЦНС. При этом клетки с трансфекцией SARS-CoV-2 высвобождают значительное количество экзосом, нагруженных miR-148a и miR-590, которые усваиваются микроглией человека и подавляют экспрессию гена-мишени USP33 (кодирует убиквитин-специфическую пептидазу 33) с нижележащими уровнями IRF9 (кодирует регуляторный фактор интерферона 9). Поглощение экзосом регулирует также экспрессию генов, кодирующих TNF α , NF- κ B, IFN- β , что ведет к повреждениям ЦНС через гиперактивацию микроглии человека [75].

Найдены микроРНК человека, которые связываются с комплементарными последовательностями вирусных РНК SARS-CoV-2 и разрушают вирусную РНК, ингибируя тем самым экспрессию вирусного белка. К ним относятся miR-148a, miR-17, miR-214, miR-223, miR-574-5p, miR98 [76], miR-15a-5p, miR-15b-5p, miR-30b-5p, miR-409-3p, miR-505-3p, miR-548d-3p [77]. В РНК-геноме SARS-CoV-2 в 5'- и 3'-нетранслируемых областях определены различные мишени для микроРНК человека. При этом мутации вирусного генома могут вызывать создание или потерю сайтов связывания с микроРНК, что играет решающую роль в патогенности SARS-CoV-2. Например, область NSP3 генома SARS-CoV-2 является мишенью для miR-197-5p. При мутации в данной области miR-197-5p неспособна связываться с вирусом и вызывать деградацию его транскрипта [76]. Поэтому необходимо секвенирование генома

SARS-CoV-2 для более эффективного применения таргетной терапии с помощью нкРНК. В 2020 году были предложены miR-512-3p, miR-516b-5p, miR-517-3p, ингибирующие вирусы, для создания вакцины против SARS-CoV-2. Данные микроРНК способствуют аутофагии инфицированных клеток [78].

МикроРНК, способствующие развитию COVID-19 могут быть использованы в качестве мишеней для использования анти-микроРНК в лечении болезни. Так, в крови и моче больных COVID-19 циркулирует miR-2392 (не определяется у здоровых лиц), которая может служить диагностическим маркером болезни и как объект для терапевтического воздействия. В эксперименте на хомяках было разработано воздействие на miR-2392, ингибирующее тяжелое течение вирусной инфекции, что потенциально может быть использовано для лечения COVID-19 у человека. MiR-2392, экспрессия которой специфически повышается при COVID-19, способствует прогрессированию болезни за счет подавления экспрессии митохондриальных генов, усиления гипоксии, гликолиза и воспаления [79]. Кроме того, микроРНК человека влияют на восприимчивость к COVID-19, поскольку микроРНК необходимы для регуляции клеточных рецепторов для вирусной инвазии. Например, miR-98-5p и *let-7a-g/l* специфически подавляют экспрессию *TMPRSS2*. При этом синтез *let-7a-g/l* стимулируется эстрогенами, поскольку ген *let-7a-g/l* расположен внутри гена, регулируемого эстрадиолом [80]. Под влиянием данного гормона находится и miR-98-5p, которая подавляет экспрессию не только *TMPRSS2*, но и *IL6* [81]. Соответственно, эти микроРНК могут быть потенциальными мишенями для профилактики и лечения COVID-19.

МикроРНК являются нестабильными молекулами, поэтому проблемой их применения является возможность доставки в клетки и сохранение биологического эффекта. Кроме того, вероятность комплементарного связывания не только с вирусными нуклеотидными последовательностями, но и с мРНК клетки хозяина может стать причиной побочных эффектов. В связи с этим

перспективно использование более стабильных молекул, обладающих высокой специфичностью воздействия исключительно на вирус SARS-CoV-2. Данными свойствами обладают пептиды, транслируемые из при-микроРНК, зрелые молекулы микроРНК которых оказывают влияние на вирус. Разработка подобных молекул имеет высокий потенциал применения, поскольку пептиды широко используются в современной медицине. Описана возможность пространственного взаимодействия пептидов с молекулами нуклеотидов генома [82]. Поскольку последовательность РНК вируса SARS-CoV-2 обладает специфическими особенностями, перспективно изучение связывания с геномом вируса определенных пептидов, которые обладали бы

наибольшей специфичностью в отношении противовирусной терапии.

Потенциал использования пептидов в терапии COVID-19

Поскольку на вирусную инфекцию могут воздействовать микроРНК, а их продукты трансляции (пептиды miPEP) способны индуцировать те же биологические пути, перспективна разработка таких пептидов для лечения COVID-19 (Рис. 2).

Для этого необходимо сравнительное исследование эффективности miPEP у пожилых и молодых пациентов и определение их возможной геропротекторной активности. Наиболее изучены miPEP, влияющие на развитие неоплазм в связи с их перспективностью в практическом применении в онкологии.

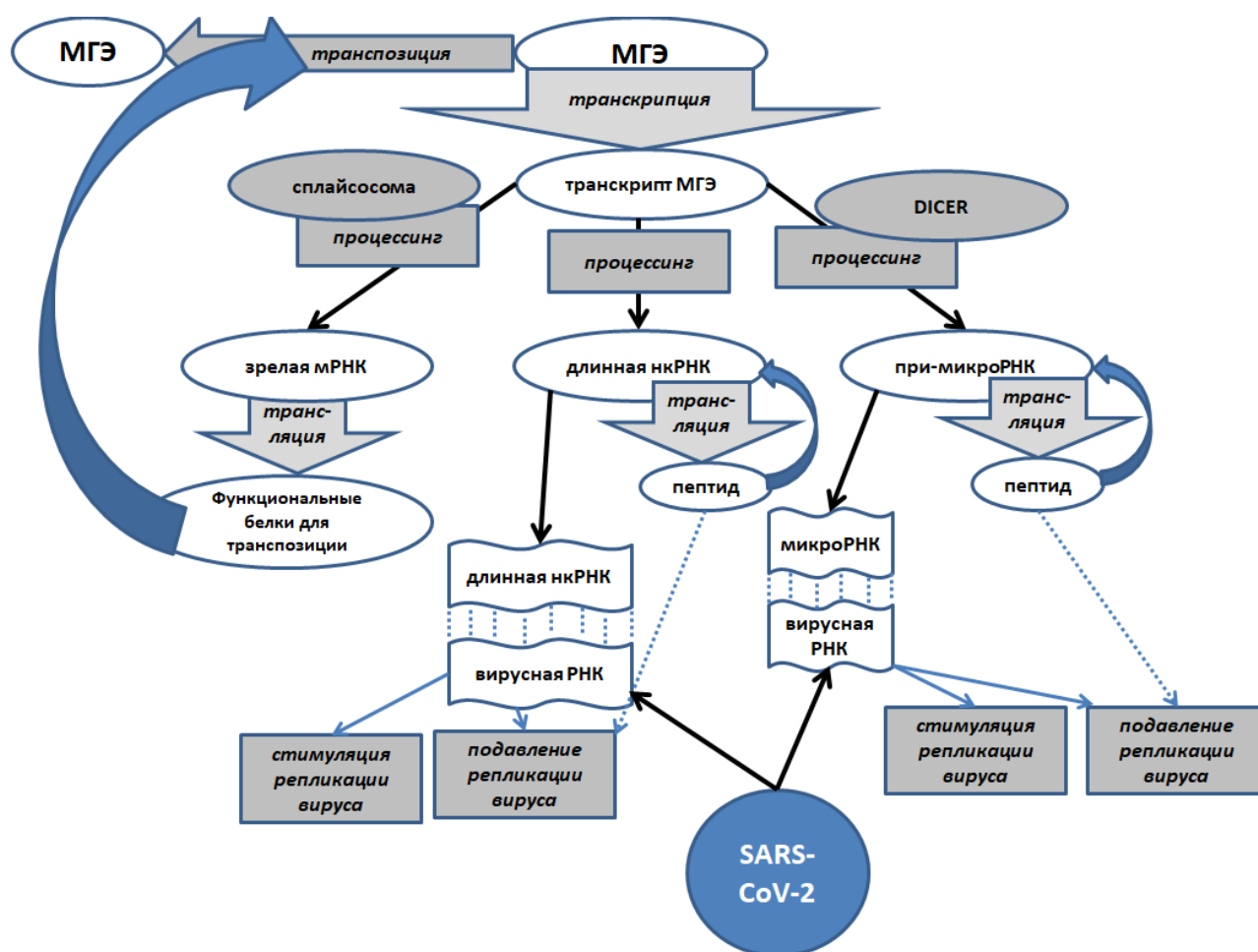


Рис. 2. Схема влияния длинных нкРНК, микроРНК и образуемых при их трансляции пептидов на SARS-CoV-2.

Fig. 2. Scheme of the influence of lncRNAs, miRNAs, and the peptides synthesized during their translation on SARS-CoV-2.

Так, пептид, транслируемый из длинной нкРНК HOXB-AS3, ингибирует рак ободочной кишки путем воздействия на альтернативный сплайсинг пируваткиназы-M [83]. Из при-микроРНК miR-200a и miR-200b транслируются пептиды miPEP-200a и miPEP-200b соответственно. Они подавляют экспрессию бета-катенина, E-кадгерина и виментина, ингибируя миграцию клеток рака простаты за счет подавления процесса эпителиально-мезенхимального перехода [84]. Нужно отметить, что miR-200a и miR-200b вовлечены в те же пути канцерогенеза [85, 86]. MiPEP-133 транслируемый из pri-miRNA-34a, усиливает экспрессию онкосупрессорного белка p53, который регулирует транскрипцию pri-miR-34a, что свидетельствует также о взаиморегуляции пептидов и различных белков [87]. Нахождение подобных связей для специфических пептидов, образуемых при трансляции длинных нкРНК и при-микроРНК перспективно в отношении COVID-19 для разработки новых эффективных способов лечения болезни. Поскольку в патогенезе COVID-19 играют роль иммунные нарушения, важно нахождение miPEP, способных регулировать данные процессы. Так, выявлено, что miPEP-155 ингибирует аутоиммунное воспаление путем подавления презентации антигена клетками [88]. При этом miR-155, из при-микроРНК которой транслируется miPEP-155, вовлечена в регуляцию врожденного и приобретенного иммунитета [89]. Помимо miPEP огромным терапевтическим потенциалом обладают пептиды, транслируемые из длинных нкРНК и кольцевых РНК. Например, кодируемые кольцевыми РНК пептиды FBXW7-185aa, PINT-87aa, SHPRH-146aa используются для подавления роста глиомы [13].

Нужно отметить уникальную способность некоторых коротких пептидов в составе белков оказывать регуляторное воздействие на микроРНК. Например, богатые GW (дипептид глицина и триптофана) белки напрямую взаимодействуют с AGO. Последние, в свою очередь, служат гидами для микроРНК в отношении их целевых

мРНК. При этом содержащие GW белки координируют данные процессы, обеспечивая эффективный сайленсинг генов. В эксперименте было обнаружено, что короткий пептид GW также содержит домен взаимодействия с AGO и может быть использован для изоляции эндогенных белковых комплексов AGO. Внутри клетки такие короткие пептиды конкурируют с содержащими GW эндогенными белками за связывание с AGO и могут быть использованы для ингибирования микроРНК [90]. Можно предположить, что одним из механизмов регуляторного воздействия пептидов на кодирующие их гены нкРНК является не только прямое их взаимодействие с последовательностями ДНК [82], но также специфическое связывание с собственными микроРНК с образованием функциональных РНП, которые принимают активное участие в тех же биологических реакциях. Кроме того, данный комплекс РНП может играть роль в транскрипционной регуляции собственных и других генов. В литературе пока не описано таких взаимодействий, происходящих в естественных условиях в клетках. Однако экспериментально синтезированы подобные комплексные молекулы, которые оказались весьма эффективными. Еще в 2013 году были опубликованы результаты использования пептидов-переносчиков, проникающих через клетки для доставки в них микроРНК. Так, пептид, названный низкомолекулярным протамином (LMWP), в комплексе с miR-29b был эффективно применен для трансфекции мезенхимальных стволовых клеток и стимулировал дифференцировку остеобластов [91].

В 2018 сообщалось об эффективной целенаправленной доставке в ткань опухоли и в клетки HeLa самособирающегося наноконструкта, образованного миметиками микроРНК (онкосупрессорная miR-34a) с функциональным пептидным конъюгатом (FA-R9-FPcas3). В результате индуцировался апоптоз клеток HeLa и подавлялся рост опухоли в эксперименте на живых мышах [92]. Подходящей системой доставки для микроРНК являются амфипати-

ческие пептиды N-TER, которые способствуют нековалентному комплексообразованию за счет электростатических взаимодействий между обоими компонентами. Кроме того, комплекс пептида N-TER с нуклеиновой кислотой характеризуется клеточной адгезией с поглощением через клеточные мембраны и внутриклеточным высвобождением микроРНК. На культуре клеток 3T3-L1 был продемонстрирован антиадипогенный эффект комплекса пептида N-TER с miR-27a, который вызывал уменьшение образования липидных капель в зрелых адипоцитах [93]. В 2019 году был синтезирован наноконкомплекс пептид/микроРНК (пептид TatBim и miR-34a), введение которого в клетки вызывало их апоптоз [94]. В 2021 году представлена эффективность пептида RP1R3V6 в качестве переносчика anti-microRNA-92 олигонуклеотида AMO92a в легочную ткань крыс с моделированным острым повреждением легких (поскольку miR-92 стимулирует данную патологию). При этом пептид оказывал дополнительное противовоспалительное действие за счет антагонизма с рецепторами конечных продуктов гликирования RAGE, подавления фактора некроза опухоли TNF- α в активированных липополисахаридами макрофагальных клетках [95].

Согласно данным NGS, более 10000 длинных нкРНК в геномах млекопитающих содержат короткую ORF (small ORF), которая связана с активной трансляцией. При помощи полногеномных высокопроизводительных методов были идентифицированы потенциальные микропептиды, закодированные в small ORF длинных нкРНК, участвующих в иммунном противовирусном ответе, выявлены десятки потенциальных кандидатов. Из них 4 пептида, экспрессируемые в ответ на вирусные инфекции, оказались наиболее консервативными и перспективными объектами для дальнейшего изучения: MMP24-AS1, ZFAS1, RP11-622K12.1, MIR22HG [96]. Была показана также способность вирусных кольцевых РНК транслироваться с образованием функциональных пептидов – данное свойство перспективно исследовать у SARS-

CoV-2 для возможного таргетного терапевтического воздействия. Так, при инфекции двупочечными РНК-содержащими реовирусами выявлена кольцевая вирусная РНК vcircRNA_000048, которая транслируется в состоящий из 21 аминокислоты пептид, ослабляющий репликацию вируса [97]. Поскольку образование таких молекул для самого вируса не выгодно, можно предположить, что в их синтезе участвуют защитные системы хозяина, использование которых перспективно для проектирования новых методов противовирусной терапии.

Заключение. В настоящее время имеются прямые и косвенные свидетельства влияния РЭ на патогенез COVID-19 (Рис. 3). Получены доказательства того, что SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках бронхов больных вызывает активацию РЭ, наиболее выраженную в состаренных клетках. Это согласуется с более тяжелым течением COVID-19 у пациентов пожилого возраста, поскольку при старении происходит дисрегуляция РЭ, которые индуцируют иммунную систему для развития асептического воспаления и гиперпродукции интерферона. То есть при первоначально имеющих изменения активности РЭ как при физиологическом старении, так и при сопутствующей патологии, при которой происходит дисрегуляция РЭ, SARS-CoV-2 усугубляют ее, а также влияют на другие РЭ в геноме. Поскольку РЭ играют важную роль в функционировании иммунной системы, их дисрегуляция коррелирует с вероятностью развития цитокинового шторма. Полученные данные свидетельствуют о перспективном исследовании роли РЭ в патогенезе COVID-19, поскольку изменения активации РЭ обратимы и могут быть модулированы воздействием микроРНК и длинных нкРНК, которые являются также перспективными прогностическими молекулами в диагностике COVID-19. Ключевыми источниками нкРНК служат МГЭ, которые также могут быть применены в качестве биомаркеров прогрессирования и тяжести болезни. Имеются свидетельства о роли РЭ в интеграции SARS-CoV-2 в геном человека, что согласуется с

проанализированными литературными данными об интеграции других РНК-вирусов, в том числе плюс-нитевых, реплицирующихся в цитоплазме клеток. Возможной причиной активации РЭ под влиянием SARS-CoV-2 является защитная реакция РЭ от экзогенных вирусных инфекций, а также наличие между ними идентичных

нуклеотидных последовательностей. Поэтому перспективен поиск специфических локусов в составе SARS-CoV-2, сходных с определенными РЭ в геноме человека. Это могло бы стать основой для проектирования направленных на данные локусы микроРНК и их miPEP в таргетной терапии COVID-19.

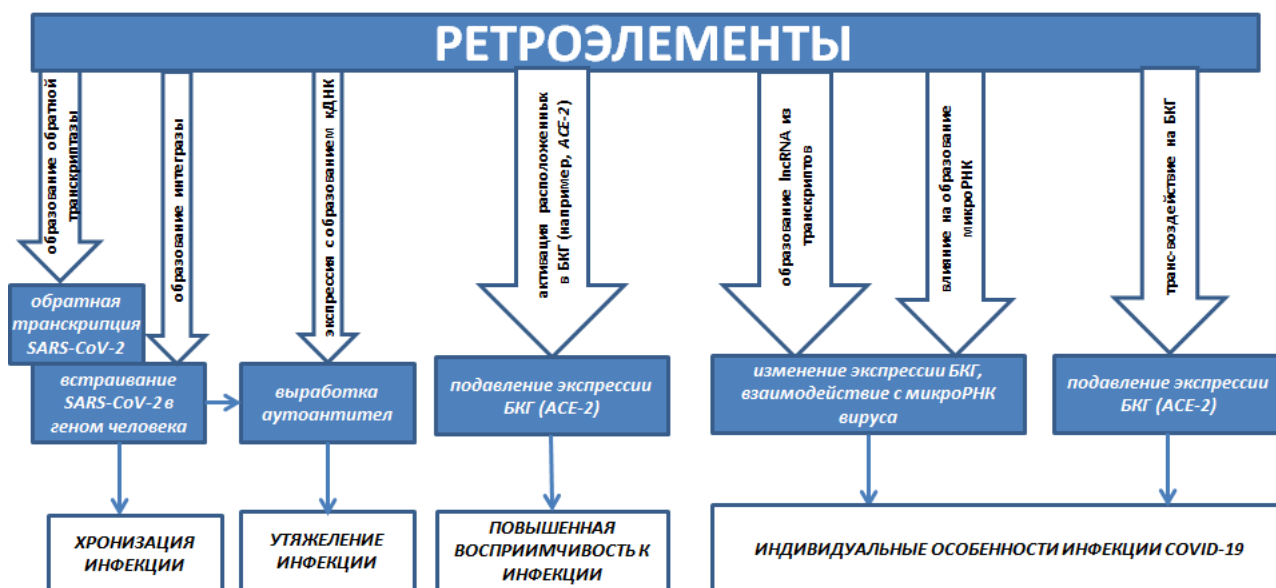


Рис. 3. Схема путей влияния ретроэлементов на COVID-19 (БКГ – белок-кодирующие гены).
Fig. 3. Scheme of pathways of influence of retroelements on COVID-19.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А16-116020350032-1) при частичной поддержке мегагранта Правительства Республики Башкортостан и гранта Российского научного фонда (проект № 17-78-30028).

Financial support

Our study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (No. АААА-А16-116020350032-1) and partial supported by the mega-grant from the Republic of Bashkortostan Ministry and grant from the Russian Science Foundation (project No. 17-78-30028).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(5):522-528. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25700>
2. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports*. 2020;19:100682. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>
3. Balestrieri E, Minutolo A, Petrone V, et al. Evidence of the pathogenic HERV-W envelope expression in T-lymphocytes in association with the respiratory outcome of COVID-19 patients. *eBioMedicine*. 2021;66:103341. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103341>
4. Marston JL, Greenig M, Singh M, et al. SARS-CoV-2 infection mediates differential expression of human endogenous retroviruses and long interspersed nuclear elements. *JCI insight*. 2021;6(24):e147170. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.147170>
5. Lu JY, Shao W, Chang L, et al. Genomic Repeats Categorize Genes with Distinct Functions for Orchestrated Regulation. *Cell Reports*.

- 2020;30(10):3296-3311.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.048>
6. Yin Y, Liu XZ, He X, et al. Exogenous Coronavirus Interacts With Endogenous Retrotransposon in Human Cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:609160. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.609160>
7. Feschotte C. Transposable elements and the evolution of regulatory networks. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9:397-405. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg2337>
8. Ito J, Sugimoto H, Nakaoka H. Systematic identification and characterization of regulatory elements derived from human endogenous retroviruses. *PLoS Genetics*. 2017;13:e1006883. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006883>
9. Qin S, Jin P, Zhou X, et al. The Role of Transposable Elements in the Origin and Evolution of MicroRNAs in Human. *PLoS ONE*. 2015;10:e0131365. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131365>
10. Johnson R, Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA*. 2014;20:959-76. DOI: <https://doi.org/10.1261/rna.044560.114>
11. Abascal F, Tress ML, Valencia A. Alternative splicing and co-option of transposable elements: the case of TMPO/LAP2 α and ZNF451 in mammals. *Bioinformatics*. 2015;31(14):2257-2261. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv132>
12. Alzohairy AM, Gyulai G, Jansen RK, et al. Transposable elements domesticated and neofunctionalized by eukaryotic genomes. *Plasmid*. 2013;69(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2012.08.001>
13. Wang J, Zhu S, Meng N, et al. ncRNA-Encoded Peptides or Proteins and Cancer. *Molecular Therapy*. 2019;27(10):1718-1725. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.09.001>
14. Li M, Schifanella L, Larsen PA. Alu retrotransposons and COVID-19 susceptibility and morbidity. *Human Genomics*. 2021;15:2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00299-9>
15. Senchenkova EY, Russell J, Vital SA, et al. A critical role for both CD40 and VLA5 in angiotensin II-mediated thrombosis and inflammation. *FASEB Journal*. 2018;32(6):3448-56. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201701068R>
16. Ng KW, Attig J, Bolland W, et al. Tissue-specific and interferon-inducible expression of nonfunctional ACE2 through endogenous retroelement co-option. *Nature Genetics*. 2020;52:1294-1302. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00732-8>
17. Ramasamy S, Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2021;34(3):e00299-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00299-20>
18. Del Sole F, Farvomeni A, Loffredo L, et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(10):e13378. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13378>
19. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, et al. Assessing age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *European Journal of Epidemiology*. 2020;35:1123-1138. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1>
20. Cardelli M. The epigenetic alterations of endogenous retroelements in aging. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018;174:30-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.02.002>
21. Feng E, Balint E, Poznanski SM, et al. Aging and Interferons: Impacts on Inflammation and Viral Disease Outcomes. *Cells*. 2021;10(3):708. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10030708>
22. Li J, Huang DQ, Zou B, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(3):1449-1458. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>
23. Peters A, Delhey K, Nakagawa S, et al. Immunosenescence in wild animals: meta-analysis and outlook. *Ecology Letters*. 2019;22(10):1709-1722. DOI: <https://doi.org/10.1111/ele.13343>
24. Laderoute MP. A new paradigm about HERV-K102 particle production and blocked release to explain cortisol mediated immunosenescence and age-associated risk of chronic disease. *Discovery medicine*. 2015;20(112):379-391.
25. Ray D, Yung R. Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. *Clinical Immunology*. 2018;196:59-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.04.002>
26. Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, et al. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging”. *Inflammation Research*. 2020;69:825-839. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8>

27. Mulchandani R, Lyngdoh T, Kakkar AK. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2021;51(1):e13429. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13429>
28. Мустафин РН, Хуснутдинова ЭК. Влияние транспозонов на эндокринную регуляцию старения. *Успехи геронтологии*. 2020;33(3):418-428.
29. Huang S, Tao X, Yuan S, et al. Discovery of an Active RAG Transposon Illuminates the Origins of V(D)J Recombination. *Cell*. 2016;166(1):102-114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.032>
30. Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science*. 2016;351(6277):1083-1087. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aad54>
31. Chuong EB. The placenta goes viral: Retroviruses control gene expression in pregnancy. *PLoS Biology*. 2018;16:e3000028. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000028>
32. Garcia-Montojo M, Nath A. HERV-W envelope expression in blood leukocytes as a marker of disease severity of COVID-19. *eBioMedicine*. 2021;67:103363. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103363>
33. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, et al. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*. 2004;113(1):e73-e76. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.113.1.e73>
34. Bellucci G, Rinaldi V, Buscarinu MC, et al. Multiple Sclerosis and SARS-CoV-2: Has the Interplay Started. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:755333. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.755333>
35. Durnaoglu S, Lee SK, Ahnn J. Syncytin, envelope protein of human endogenous retrovirus (HERV): no longer 'fossil' in human genome. *Animal Cells and Systems*. 2022;25(6):358-368. DOI: <https://doi.org/10.1080/19768354.2021.2019109>
36. Kitsou K, Kotanidou A, Paraskevis D, et al. Upregulation of Human Endogenous Retroviruses in Bronchoalveolar Lavage Fluid of COVID-19 Patients. *Microbiology spectrum*. 2021;9(2):e026021. DOI: <https://doi.org/10.1128/Spectrum.01260-21>
37. Tovo PA, Garazzino S, Dapra V, et al. COVID-19 in Children: Expressions of Type I/II/III Interferons, TRIM28, SETDB1, and Endogenous Retroviruses in Mild and Severe Cases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):7481. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22147481>
38. Malfavon-Borja R, Feschotte C. Fighting fire with fire: endogenous retrovirus envelopes as restriction factors. *Journal of Virology*. 2015;89(80):4047-4050. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.03653-14>
39. Jayewickreme R, Mao T, Philbrick W, et al. Endogenous Retroviruses Provide Protection Against Vaginal HSV-2 Disease. *Frontiers in Immunology*. 2022;12:758721. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.758721>
40. Zhou B, Qi F, Wu F, et al. Endogenous retrovirus-derived long noncoding RNA enhances innate immune responses via derepressing RELA expression. *mBio*. 2019;10(4):e00937-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00937-19>
41. Yap MW, Colbeck E, Ellis SA, et al. Evolution of the retroviral restriction gene Fv1: inhibition of non-MLV retroviruses. *PLoS Pathogens*. 2014;10:e1003968. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003968>
42. Kapusta A, Kronenberg Z, Lynch VJ, et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genetics*. 2013;9:e1003470. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003470>
43. Wei G, Qin S, Li W, et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 2016;13(6):1155-1160. DOI: <https://doi.org/10.1109/TCBB.2015.2511767>
44. Lu D, Chatterjee S, Xiao K, et al. MicroRNAs targeting the SARS-CoV-2 entry receptor ACE2 in cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2020;148:46-49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.08.017>
45. Matarese A, Gambardella J, Sardu C, et al. miR-98 regulates TMPRSS2 expression in human endothelial cells: key implications for COVID-19. *Biomedicines*. 2020;8(11):462. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110462>
46. Li C, Hu X, Li L, et al. Differential microRNA expression in the peripheral blood from human patients with COVID-19. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020;34(10):e23590. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23590>
47. Tang H, Gao Y, Li Z, et al. The noncoding and coding transcriptional landscape of the peripheral immune response in patients with COVID-19. *Clinical and Translational Science*. 2020;10(6):e200. DOI: <https://doi.org/10.1002/ctm2.200>

48. Fernandez-Pato A, Vireda-Berdices A, Resino S, et al. Plasma miRNA profile at COVID-19 onset predicts severity status and mortality. *Emerging Microbes and Infections*. 2022;11(1):676-688. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2038021>
49. Haroun RAH, Osman WH, Amin RE, et al. Circulating plasma miR-155 is a potential biomarker for the detection of SARS-CoV-2 infection. *Pathology*. 2022;54(1):104-110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2021.09.006>
50. Giuliani A, Matacchione G, Ramini D, et al. Circulating miR-320b and miR-483-5p levels are associated with COVID-19 in-hospital mortality. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2022;202:111636. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111636>
51. Chen L, Zhong L. Genomics functional analysis and drug screening of SARS-CoV-2. *Genes and Diseases*. 2020;7(4):542-550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.04.002>
52. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021;118(21):e2105968118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.210596811>
53. Kazachenka A, Kassiotis G. SARS-CoV-2-Host Chimeric RNA-Sequencing Reads Do Not Necessarily Arise From Virus Integration Into the Host DNA. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:676693. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.676693>
54. Grandi N, Cadeddu M, Blomberg J, et al. Contribution of type W human endogenous retroviruses to the human genome: characterization of HERV-W proviral insertions and processed pseudogenes. *Retrovirology*. 2016;13:67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12977-016-0301-x>
55. Geuking MB, Weber J, Dewannieux M, et al. Recombination of retrotransposon and exogenous RNA virus results in nonretroviral cDNA integration. *Science*. 2009;323(5912):393-396. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1167375>
56. Shimizu A, Nakatani Y, Nakamura T, et al. Characterisation of Cytoplasmic DNA complementary to non-retroviral RNA viruses in human cells. *Scientific Reports*. 2014;4:5074. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep05074>
57. Austermann-Busch S, Becher P. RNA structural elements determine frequency and sites of nonhomologous recombination in an animal plus-strand RNA virus. *Journal of Virology*. 2012;86(13):7393-7402. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00864-12>
58. Olson KE, Bonizzoni M. Nonretroviral integrated RNA viruses in arthropod vectors: an occasional event or something more. *Current Opinion in Insect Science*. 2017;22:45-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cois.2017.05.010>
59. Katzourakis A, Gifford RJ. Endogenous Viral Elements in Animal Genomes. *PLoS Genetics*. 2010;6:e1001191. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001191>
60. Taylor DJ, Leach RW, Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evolutionary Biology*. 2010;10:193. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-193>
61. Horie M, Honda T, Suzuki Y, et al. Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature*. 2010;463:84-87. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08695>
62. Belyi VA, Levine AJ, Skalka AM. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate. *PLoS Pathogens*. 2010;6:e1001030. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001030>
63. He WP, Shu CI, Li BA, et al. Human LINE1 endonuclease domain as a putative target of SARS-associated autoantibodies involved in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Chinese Medical Journal*. 2008;121:608-614.
64. Lee JY, Lee WK, Kim DS. Particulate matter-induced hypomethylation of Alu and LINE1 in normal human bronchial epithelial cells and epidermal keratinocytes. *Genes and Environment*. 2022;44(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41021-022-00235-4>
65. Aune TM, Tossberg JT, Heinrich RM, et al. Alu RNA Structural Features Modulate Immune Cell Activation and A-to-I Editing of Alu RNAs Is Diminished in Human Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:818023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.818023>
66. Crooke 3rd PS, Tossberg JT, Porter KP, et al. Cutting Edge: Reduced Adenosine-to-Inosine Editing of Endogenous Alu RNAs in Severe COVID-19 Disease. *Journal of Immunology*. 2021;206(8):1691-1696. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001428>
67. Cun Y, Shi L, Kulski JK, et al. Haplotypic Associations and Differentiation of MHC Class II Polymorphic Alu Insertions at Five Loci With HLA-DRB1 Alleles in 12 Minority Ethnic Populations in China. *Frontiers in Genetics*.

- 2021;12:636236. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.636236>
68. Yamamoto N, Ariumi Y, Nishida N, et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. *Gene*. 2020;758:144944. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144944>
69. Мустафин РН, Хуснутдинова ЭК. Роль транспозонов в эпигенетической регуляции онтогенеза. *Онтогенез*. 2018;49(2):69-90. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0475145018020015>
70. Shin W, Lee J, Son SY, et al. Human-specific HERV-K insertion causes genomic variations in the human genome. *PLoS ONE*. 2013;8:e60605. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060605>
71. Rishishwar L, Tellez Villa CE, Jordan IK. Transposable element polymorphisms recapitulate human evolution. *Mobile DNA*. 2015;6:21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13100-015-0052-6>
72. Rishishwar L, Wang L, Wang J, et al. Evidence for positive selection on recent human transposable element insertions. *Gene*. 2018;675:69-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.06.077>
73. Demongeot J, Seligmann H. SARS-CoV-2 and miRNA-like inhibition power. *Medical Hypotheses*. 2020;144:110245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110245>
74. Liu Z, Wang J, Ge Y, et al. SARS-CoV-2 encoded microRNAs are involved in the process of virus infection and host immune response. *Journal of Biomedical Research*. 2021;35(3):216-227. DOI: <https://doi.org/10.7555/JBR.35.20200154>
75. Mishra R, Banerjee AC. SARS-CoV-2 Spike Targets USP33-IRF9 Axis via Exosomal miR-148a to Activate Human Microglia. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:656700. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656700>
76. Rad AH, McLellan AD. Implications of SARS-CoV-2 Mutations for Genomic RNA Structure and Host microRNA Targeting. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(13):4807. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21134807>
77. Fulzele S, Sahay B, Yusufu I, et al. COVID-19 Virulence in Aged Patients might be Impacted by the Host Cellular MicroRNAs Abundance/Profile. *Aging and Disease*. 2020;11(3):509-522. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0428>
78. Kreis NN, Ritter A, Louwen F, et al. A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense Against SARS-CoV-2. *Cells*. 2020;9(8):1777. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9081777>
79. McDonald JT, Enguita FJ, Taylor D, et al. Role of miR-2392 in driving SARS-CoV-2 infection. *Cell Reports*. 2021;37(3):109839. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109839>
80. Howard EW, Yang X. microRNA Regulation in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer and Endocrine Therapy. *Biological Procedures Online*. 2018;20:17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12575-018-0082-9>
81. Pontecorvi G, Bellenghi M, Ortona E, et al. microRNAs as New Possible Actors in Gender Disparities of Covid-19 Pandemic. *Acta Physiologica*. 2020;230(1):e13538. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.13538>
82. Хавинсон ВХ, Соловьев АЮ, Шатаева ЛК. Молекулярный механизм взаимодействия олигопептидов и двойной спирали ДНК. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;141(4):443-447. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-006-0198-9>
83. Huang JZ, Chen M, Chen D, et al. A Peptide Encoded by a Putative lncRNA HOXB-AS3 Suppresses Colon Cancer Growth. *Molecular Cell*. 2017;68(1):171-184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.09.015>
84. Fang J, Morsalin S, Rao VN, et al. Decoding of Non-Coding DNA and Non-Coding RNA: Pri-Micro RNA-Encoded Novel Peptides Regulate Migration of Cancer Cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology*. 2017;3(1):23-27. DOI: <https://doi.org/10.1166/jpsp.2017.1070>
85. Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nature Cell Biology*. 2008;10:593-601. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncb1722>
86. Zuberi M, Mir R, Das J, et al. Expression of serum miR-200a, miR-200b, and miR-200c as candidate biomarkers in epithelial ovarian cancer and their association with clinicopathological features. *Clinical and Translational Oncology*. 2015;17:779-87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1303-1>
87. Kang M, Tang B, Li J, et al. Identification of miPEP133 as a novel tumor-suppressor micro-protein encoded by miR-34a pri-miRNA. *Molecular Cancer*. 2020;19:143. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01248-9>
88. Niu L, Lou F, Sun Y, et al. A micropeptide encoded by lncRNA MIR155HG suppresses autoimmune inflammation via modulating antigen presentation. *Science advances*.

2020;6(21):eaaz2059. DOI:
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz2059>

89. Testa U, Pelosi E, Castelli G, et al. miR-146 and miR-155: Two Key Modulators of Immune Response and Tumor Development. *Non-coding RNA*. 2017;3(3):22. DOI:
<https://doi.org/10.3390/ncrna3030022>

90. Danner J, Pai B, Wankerl L, et al. Peptide-Based Inhibition of miRNA-Guided Gene Silencing. In: Schmidt M, editor. *Drug Target miRNA*. *Methods in Molecular Biology*. New York: Humana Press; 2017;1517:199-210. DOI:
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6563-2_14

91. Suh JS, Lee JY, Choi YS, et al. Peptide-mediated intracellular delivery of miRNA-29b for osteogenic stem cell differentiation. *Biomaterials*. 2013;34(17):4347-4359. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.02.039>

92. Xiao X, Wang X, Wang Y, et al. Multi-Functional Peptide-MicroRNA Nanocomplex for Targeted MicroRNA Delivery and Function Imaging. *Chemistry - A European Journal*. 2018;24(9):2277-2285. DOI:
<https://doi.org/10.1002/chem.201705695>

93. Shachner-Nedherer AL, Werzer O, Kornmueller K, et al. Biological Activity Of miRNA-27a Using Peptid-based Drug Delivery Systems. *International Journal of Nanomedicine*. 2019;14:7795-7808. DOI:
<https://doi.org/10.2147/IJN.S208446>

94. Kim H, Kitamatsu M, Ohtsuki T. Combined apoptic effects of peptide and miRNA in a peptide/miRNA nanocomplex. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2019;128(1):110-116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2019.01.003>

95. Zhuang C, Piao C, Choi M, et al. Delivery of MiRNA-92a Inhibitor Using RP1-Linked Peptide Elicits Anti-Inflammatory Effects in an Acute Lung Injury Model. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2021;17(7):1273-1283. DOI:
<https://doi.org/10.1166/jbn.2021.3102>

96. Razoooky BS, Obermayer B, O'May JB, et al. Viral Infection Identifies Micropeptides Differentially Regulated in smORF-Containing lncRNAs. *Genes*. 2017;8(8):206. DOI:
<https://doi.org/10.3390/genes8080206>

97. Zhang Y, Zhu M, Zhang X, et al. Micropeptide vsp21 translated by Reovirus circular RNA 000048 attenuates viral replication. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022;209A:1179-1187. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.04.136>

References

1. Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(5):522-528. DOI:
<https://doi.org/10.1002/jmv.25700>

2. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports*. 2020;19:100682. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>

3. Balestrieri E, Minutolo A, Petrone V, et al. Evidence of the pathogenic HERV-W envelope expression in T-lymphocytes in association with the respiratory outcome of COVID-19 patients. *eBioMedicine*. 2021;66:103341. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103341>

4. Marston JL, Greenig M, Singh M, et al. SARS-CoV-2 infection mediates differential expression of human endogenous retroviruses and long interspersed nuclear elements. *JCI insight*. 2021;6(24):e147170. DOI:
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.147170>

5. Lu JY, Shao W, Chang L, et al. Genomic Repeats Categorize Genes with Distinct Functions for Orchestrated Regulation. *Cell Reports*. 2020;30(10):3296-3311.e5. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.048>

6. Yin Y, Liu XZ, He X, et al. Exogenous Coronavirus Interacts With Endogenous Retrotransposon in Human Cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:609160. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.609160>

7. Feschotte C. Transposable elements and the evolution of regulatory networks. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9:397-405. DOI:
<https://doi.org/10.1038/nrg2337>

8. Ito J, Sugimoto H, Nakaoka H. Systematic identification and characterization of regulatory elements derived from human endogenous retroviruses. *PLoS Genetics*. 2017;13:e1006883. DOI:
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006883>

9. Qin S, Jin P, Zhou X, et al. The Role of Transposable Elements in the Origin and Evolution of MicroRNAs in Human. *PLoS ONE*. 2015;10:e0131365. DOI:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131365>

10. Johnson R, Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA*. 2014;20:959-76. DOI: <https://doi.org/10.1261/rna.044560.114>

11. Abascal F, Tress ML, Valencia A. Alternative splicing and co-option of transposable elements: the case of TMPO/LAP2 α and ZNF451 in mammals. *Bioinformatics*. 2015;31(14):2257-

2261. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv132>
12. Alzohairy AM, Gyulai G, Jansen RK, et al. Transposable elements domesticated and neofunctionalized by eukaryotic genomes. *Plasmid*. 2013;69(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2012.08.001>
13. Wang J, Zhu S, Meng N, et al. ncRNA-Encoded Peptides or Proteins and Cancer. *Molecular Therapy*. 2019;27(10):1718-1725. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.09.001>
14. Li M, Schifanella L, Larsen PA. Alu retrotransposons and COVID-19 susceptibility and morbidity. *Human Genomics*. 2021;15:2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00299-9>
15. Senchenkova EY, Russell J, Vital SA, et al. A critical role for both CD40 and VLA5 in angiotensin II-mediated thrombosis and inflammation. *FASEB Journal*. 2018;32(6):3448-56. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201701068R>
16. Ng KW, Attig J, Bolland W, et al. Tissue-specific and interferon-inducible expression of nonfunctional ACE2 through endogenous retroelement co-option. *Nature Genetics*. 2020;52:1294-1302. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00732-8>
17. Ramasamy S, Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2021;34(3):e00299-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00299-20>
18. Del Sole F, Farvomeni A, Loffredo L, et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(10):e13378. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13378>
19. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, et al. Assessing age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *European Journal of Epidemiology*. 2020;35:1123-1138. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1>
20. Cardelli M. The epigenetic alterations of endogenous retroelements in aging. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018;174:30-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.02.002>
21. Feng E, Balint E, Poznanski SM, et al. Aging and Interferons: Impacts on Inflammation and Viral Disease Outcomes. *Cells*. 2021;10(3):708. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10030708>
22. Li J, Huang DQ, Zou B, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(3):1449-1458. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>
23. Peters A, Delhey K, Nakagawa S, et al. Immunosenescence in wild animals: meta-analysis and outlook. *Ecology Letters*. 2019;22(10):1709-1722. DOI: <https://doi.org/10.1111/ele.13343>
24. Laderoute MP. A new paradigm about HERV-K102 particle production and blocked release to explain cortisol mediated immunosenescence and age-associated risk of chronic disease. *Discovery medicine*. 2015;20(112):379-391.
25. Ray D, Yung R. Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. *Clinical Immunology*. 2018;196:59-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.04.002>
26. Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, et al. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging”. *Inflammation Research*. 2020;69:825-839. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8>
27. Mulchandani R, Lyngdoh T, Kakkar AK. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2021;51(1):e13429. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13429>
28. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. The role of transposable elements in endocrine changes during aging. *Advances in Gerontology*. 2020;33(3):418-428. Russian.
29. Huang S, Tao X, Yuan S, et al. Discovery of an Active RAG Transposon Illuminates the Origins of V(D)J Recombination. *Cell*. 2016;166(1):102-114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.032>
30. Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science*. 2016;351(6277):1083-1087. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aad54>
31. Chuong EB. The placenta goes viral: Retroviruses control gene expression in pregnancy. *PLoS Biology*. 2018;16:e3000028. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000028>
32. Garcia-Montojo M, Nath A. HERV-W envelope expression in blood leukocytes as a marker of disease severity of COVID-19. *eBioMedicine*. 2021;67:103363. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103363>
33. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, et al. Detection of coronavirus in the central nervous system

- of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*. 2004;113(1):e73-e76. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.113.1.e73>
34. Bellucci G, Rinaldi V, Buscarinu MC, et al. Multiple Sclerosis and SARS-CoV-2: Has the Interplay Started. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:755333. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.755333>
35. Durnaoglu S, Lee SK, Ahnn J. Syncytin, envelope protein of human endogenous retrovirus (HERV): no longer 'fossil' in human genome. *Animal Cells and Systems*. 2022;25(6):358-368. DOI: <https://doi.org/10.1080/19768354.2021.2019109>
36. Kitsou K, Kotanidou A, Paraskevis D, et al. Upregulation of Human Endogenous Retroviruses in Bronchoalveolar Lavage Fluid of COVID-19 Patients. *Microbiology spectrum*. 2021;9(2):e026021. DOI: <https://doi.org/10.1128/Spectrum.01260-21>
37. Tovo PA, Garazzino S, Dapra V, et al. COVID-19 in Children: Expressions of Type I/II/III Interferons, TRIM28, SETDB1, and Endogenous Retroviruses in Mild and Severe Cases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):7481. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22147481>
38. Malfavon-Borja R, Feschotte C. Fighting fire with fire: endogenous retrovirus envelopes as restriction factors. *Journal of Virology*. 2015;89(80):4047-4050. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.03653-14>
39. Jayewickreme R, Mao T, Philbrick W, et al. Endogenous Retroviruses Provide Protection Against Vaginal HSV-2 Disease. *Frontiers in Immunology*. 2022;12:758721. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.758721>
40. Zhou B, Qi F, Wu F, et al. Endogenous retrovirus-derived long noncoding RNA enhances innate immune responses via derepressing RELA expression. *mBio*. 2019;10(4):e00937-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00937-19>
41. Yap MW, Colbeck E, Ellis SA, et al. Evolution of the retroviral restriction gene Fv1: inhibition of non-MLV retroviruses. *PLoS Pathogens*. 2014;10:e1003968. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003968>
42. Kapusta A, Kronenberg Z, Lynch VJ, et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genetics*. 2013;9:e1003470. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003470>
43. Wei G, Qin S, Li W, et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 2016;13(6):1155-1160. DOI: <https://doi.org/10.1109/TCBB.2015.2511767>
44. Lu D, Chatterjee S, Xiao K, et al. MicroRNAs targeting the SARS-CoV-2 entry receptor ACE2 in cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2020;148:46-49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.08.017>
45. Matarese A, Gambardella J, Sardu C, et al. miR-98 regulates TMPRSS2 expression in human endothelial cells: key implications for COVID-19. *Biomedicine*. 2020;8(11):462. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicine8110462>
46. Li C, Hu X, Li L, et al. Differential microRNA expression in the peripheral blood from human patients with COVID-19. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020;34(10):e23590. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23590>
47. Tang H, Gao Y, Li Z, et al. The noncoding and coding transcriptional landscape of the peripheral immune response in patients with COVID-19. *Clinical and Translational Science*. 2020;10(6):e200. DOI: <https://doi.org/10.1002/ctm2.200>
48. Fernandez-Pato A, Vireda-Berdices A, Resino S, et al. Plasma miRNA profile at COVID-19 onset predicts severity status and mortality. *Emerging Microbes and Infections*. 2022;11(1):676-688. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2038021>
49. Haroun RAH, Osman WH, Amin RE, et al. Circulating plasma miR-155 is a potential biomarker for the detection of SARS-CoV-2 infection. *Pathology*. 2022;54(1):104-110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2021.09.006>
50. Giuliani A, Maticchione G, Ramini D, et al. Circulating miR-320b and miR-483-5p levels are associated with COVID-19 in-hospital mortality. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2022;202:111636. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111636>
51. Chen L, Zhong L. Genomics functional analysis and drug screening of SARS-CoV-2. *Genes and Diseases*. 2020;7(4):542-550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.04.002>
52. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.

- 2021;118(21):e2105968118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2105968118>
53. Kazachenka A, Kassiotis G. SARS-CoV-2-Host Chimeric RNA-Sequencing Reads Do Not Necessarily Arise From Virus Integration Into the Host DNA. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:676693. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.676693>
54. Grandi N, Cadeddu M, Blomberg J, et al. Contribution of type W human endogenous retroviruses to the human genome: characterization of HERV-W proviral insertions and processed pseudogenes. *Retrovirology*. 2016;13:67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12977-016-0301-x>
55. Geuking MB, Weber J, Dewannieux M, et al. Recombination of retrotransposon and exogenous RNA virus results in nonretroviral cDNA integration. *Science*. 2009;323(5912):393-396. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1167375>
56. Shimizu A, Nakatani Y, Nakamura T, et al. Characterisation of Cytoplasmic DNA complementary to non-retroviral RNA viruses in human cells. *Scientific Reports*. 2014;4:5074. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep05074>
57. Austermann-Busch S, Becher P. RNA structural elements determine frequency and sites of nonhomologous recombination in an animal plus-strand RNA virus. *Journal of Virology*. 2012;86(13):7393-7402. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00864-12>
58. Olson KE, Bonizzoni M. Nonretroviral integrated RNA viruses in arthropod vectors: an occasional event or something more. *Current Opinion in Insect Science*. 2017;22:45-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cois.2017.05.010>
59. Katzourakis A, Gifford RJ. Endogenous Viral Elements in Animal Genomes. *PLoS Genetics*. 2010;6:e1001191. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001191>
60. Taylor DJ, Leach RW, Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evolutionary Biology*. 2010;10:193. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-193>
61. Horie M, Honda T, Suzuki Y, et al. Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature*. 2010;463:84-87. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08695>
62. Belyi VA, Levine AJ, Skalka AM. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate. *PLoS Pathogens*. 2010;6:e1001030. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001030>
63. He WP, Shu CI, Li BA, et al. Human LINE1 endonuclease domain as a putative target of SARS-associated autoantibodies involved in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Chinese Medical Journal*. 2008;121:608-614.
64. Lee JY, Lee WK, Kim DS. Particulate matter-induced hypomethylation of Alu and LINE1 in normal human bronchial epithelial cells and epidermal keratinocytes. *Genes and Environment*. 2022;44(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41021-022-00235-4>
65. Aune TM, Tossberg JT, Heinrich RM, et al. Alu RNA Structural Features Modulate Immune Cell Activation and A-to-I Editing of Alu RNAs Is Diminished in Human Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:818023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.818023>
66. Crooke 3rd PS, Tossberg JT, Porter KP, et al. Cutting Edge: Reduced Adenosine-to-Inosine Editing of Endogenous Alu RNAs in Severe COVID-19 Disease. *Journal of Immunology*. 2021;206(8):1691-1696. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001428>
67. Cun Y, Shi L, Kulski JK, et al. Haplotypic Associations and Differentiation of MHC Class II Polymorphic Alu Insertions at Five Loci With HLA-DRB1 Alleles in 12 Minority Ethnic Populations in China. *Frontiers in Genetics*. 2021;12:636236. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.636236>
68. Yamamoto N, Ariumi Y, Nishida N, et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. *Gene*. 2020;758:144944. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144944>
69. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. The role of transposons in epigenetic regulation of ontogenesis. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2018;49(2):69-90. Russian. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0475145018020015>
70. Shin W, Lee J, Son SY, et al. Human-specific HERV-K insertion causes genomic variations in the human genome. *PLoS ONE*. 2013;8:e60605. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060605>
71. Rishishwar L, Tellez Villa CE, Jordan IK. Transposable element polymorphisms recapitulate human evolution. *Mobile DNA*. 2015;6:21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13100-015-0052-6>
72. Rishishwar L, Wang L, Wang J, et al. Evidence for positive selection on recent human transposable element insertions. *Gene*. 2018;675:69-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.06.077>

73. Demongeot J, Seligmann H. SARS-CoV-2 and miRNA-like inhibition power. *Medical Hypotheses*. 2020;144:110245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110245>
74. Liu Z, Wang J, Ge Y, et al. SARS-CoV-2 encoded microRNAs are involved in the process of virus infection and host immune response. *Journal of Biomedical Research*. 2021;35(3):216-227. DOI: <https://doi.org/10.7555/JBR.35.20200154>
75. Mishra R, Banerjee AC. SARS-CoV-2 Spike Targets USP33-IRF9 Axis via Exosomal miR-148a to Activate Human Microglia. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:656700. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656700>
76. Rad AH, McLellan AD. Implications of SARS-CoV-2 Mutations for Genomic RNA Structure and Host microRNA Targeting. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(13):4807. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21134807>
77. Fulzele S, Sahay B, Yusufu I, et al. COVID-19 Virulence in Aged Patients might be Impacted by the Host Cellular MicroRNAs Abundance/Profile. *Aging and Disease*. 2020;11(3):509-522. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0428>
78. Kreis NN, Ritter A, Louwen F, et al. A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense Against SARS-CoV-2. *Cells*. 2020;9(8):1777. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9081777>
79. McDonald JT, Enguita FJ, Taylor D, et al. Role of miR-2392 in driving SARS-CoV-2 infection. *Cell Reports*. 2021;37(3):109839. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109839>
80. Howard EW, Yang X. microRNA Regulation in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer and Endocrine Therapy. *Biological Procedures Online*. 2018;20:17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12575-018-0082-9>
81. Pontecorvi G, Bellenghi M, Ortona E, et al. microRNAs as New Possible Actors in Gender Disparities of Covid-19 Pandemic. *Acta Physiologica*. 2020;230(1):e13538. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.13538>
82. Khavinson VKh, Solovyov AYu, Shaeva LK. Molecular mechanism of interaction between oligopeptides and double-stranded DNA. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;141(4):443-447. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-006-0198-9>
83. Huang JZ, Chen M, Chen D, et al. A Peptide Encoded by a Putative lncRNA HOXB-AS3 Suppresses Colon Cancer Growth. *Molecular Cell*. 2017;68(1):171-184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.09.015>
84. Fang J, Morsalin S, Rao VN, et al. Decoding of Non-Coding DNA and Non-Coding RNA: Pri-Micro RNA-Encoded Novel Peptides Regulate Migration of Cancer Cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology*. 2017;3(1):23-27. DOI: <https://doi.org/10.1166/jpsp.2017.1070>
85. Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nature Cell Biology*. 2008;10:593-601. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncb1722>
86. Zuberi M, Mir R, Das J, et al. Expression of serum miR-200a, miR-200b, and miR-200c as candidate biomarkers in epithelial ovarian cancer and their association with clinicopathological features. *Clinical and Translational Oncology*. 2015;17:779-87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1303-1>
87. Kang M, Tang B, Li J, et al. Identification of miPEP133 as a novel tumor-suppressor micro-protein encoded by miR-34a pri-miRNA. *Molecular Cancer*. 2020;19:143. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01248-9>
88. Niu L, Lou F, Sun Y, et al. A micropeptide encoded by lncRNA MIR155HG suppresses autoimmune inflammation via modulating antigen presentation. *Science advances*. 2020;6(21):eaaz2059. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz2059>
89. Testa U, Pelosi E, Castelli G, et al. miR-146 and miR-155: Two Key Modulators of Immune Response and Tumor Development. *Non-coding RNA*. 2017;3(3):22. DOI: <https://doi.org/10.3390/ncrna3030022>
90. Danner J, Pai B, Wankerl L, et al. Peptide-Based Inhibition of miRNA-Guided Gene Silencing. In: Schmidt M, editor. *Drug Target miRNA*. *Methods in Molecular Biology*. New York: Humana Press; 2017;1517:199-210. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6563-2_14
91. Suh JS, Lee JY, Choi YS, et al. Peptide-mediated intracellular delivery of miRNA-29b for osteogenic stem cell differentiation. *Biomaterials*. 2013;34(17):4347-4359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.02.039>
92. Xiao X, Wang X, Wang Y, et al. Multi-Functional Peptide-MicroRNA Nanocomplex for Targeted MicroRNA Delivery and Function Imaging. *Chemistry – A European Journal*.

2018;24(9):2277-2285.

DOI:

<https://doi.org/10.1002/chem.201705695>

93. Shachner-Nedherer AL, Werzer O, Kornmueller K, et al. Biological Activity Of miRNA-27a Using Peptid-based Drug Delivery Systems. *International Journal of Nanomedicine*. 2019;14:7795-7808.

DOI:

<https://doi.org/10.2147/IJN.S208446>

94. Kim H, Kitamatsu M, Ohtsuki T. Compined apoptic effects of peptide and miRNA in a peptide/miRNA nanocomplex. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2019;128(1):110-116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2019.01.003>

95. Zhuang C, Piao C, Choi M, et al. Delivery of MiRNA-92a Inhibitor Using RP1-Linked Peptide Elicits Anti-Inflammatory Effects in an Acute Lung Injury Model. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2021;17(7):1273-1283. DOI: <https://doi.org/10.1166/jbn.2021.3102>

96. Razooky BS, Obermayer B, O'May JB, et al. Viral Infection Identifies Micropeptides Differentially Regulated in smORF-Containing lncRNAs. *Genes*. 2017;8(8):206. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes8080206>

97. Zhang Y, Zhu M, Zhang X, et al. Micropeptide vsp21 translated by Reovirus circular RNA 000048 attenuates viral replication. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022;209A:1179-1187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.04.136>

Статья поступила в редакцию 13 сентября 2022 г.

Поступила после доработки 5 декабря 2022 г.

Принята к печати 23 апреля 2023 г.

Received 13 September 2022

Revised 5 December 2022

Accepted 23 April 2023

Информация об авторах

Рустам Наилевич Мустафин, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: ruji79@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>.

Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии образования, академик Академии Наук Республики Башкортостан, директор Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

Information about the authors

Rustam N. Mustafin, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: ruji79@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>.

Elza K. Khusnutdinova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS; Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.