

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY



DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-2-0-4

УДК 616.8–00:602.6

# Терапевтический потенциал Hsp70 при БАС и других протеинопатиях: от молекулярных механизмов к генотерапии (обзор)

Е.В. Броновицкий<sup>1</sup> , К.Д. Чапров<sup>2</sup> , С.Ю. Фуников<sup>3</sup> ,  
М.Б. Евгеньев<sup>3</sup> , А.А. Устюгов<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Государственный университет просвещения», ул. Радио, д. 10А, г. Москва, 105005, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук,

Северный проезд, д. 1, г. Черноголовка, 142432, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук,

ул. Вавилова, д. 32, г. Москва, 119991, Российская Федерация

Автор для переписки: Е.В. Броновицкий ([bronowickiy@gmail.com](mailto:bronowickiy@gmail.com))

### Резюме

**Актуальность:** Нарушение клеточного протеостаза и агрегация патологических белков являются центральными звеньями патогенеза нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз. Существующие методы лечения в целом носят симптоматический характер, что создает острую потребность в стратегиях, направленных на восстановление гомеостаза белков. **Цель исследования:** Детально проанализировать нейропротекторный потенциал ключевого компонента шаперонной сети – белка теплового шока 70 кДа, уделяя особое внимание механизмам его действия при боковом амиотрофическом склерозе, в патогенезе которого центральное место занимает агрегация РНК-связывающих белков TDP-43 и FUS. Оценить возможности адресной доставки Hsp70 в ЦНС. **Материалы и методы:** В ходе подготовки обзора проведен анализ современных научных публикаций, посвященных изучению молекулярных механизмов шаперон-опосредованной нейропротекции, роли Hsp70 в регуляции протеостаза, а также существующим терапевтическим стратегиям – фармакологической индукции белка и применению экзогенного рекомбинантного белка – и ограничениям их клинического применения. **Результаты:** Рассмотрены три взаимосвязанных уровня нейропротекции, осуществляемой с помощью Hsp70: предотвращение первичной

агрегации, в том числе за счет модуляции фазового разделения, ограниченный потенциал дезагрегации уже сформированных агрегатов («энтропийное вытягивание») и направление субстратов в системы убиквитин-протеасомной и аутофагальной деградации. Подчеркивается, что эффективность Hsp70 опосредована сложной сетью взаимодействий с Hsp90, различными ко-шаперонами, нуклеотид-обменными факторами и адаптерами (BAG3, CHIP). Проанализированы фундаментальные ограничения существующих подходов, связанные с доставкой и контекст-зависимой активностью Hsp70. Обоснована разработка генотерапевтических стратегий для лечения бокового амиотрофического склероза на основе аденоассоциированных вирусов, позволяющих обеспечить целевую, долговременную и контролируемую экспрессию Hsp70 в пораженных нейронах. **Заключение:** Обзор обобщает современные молекулярные данные о роли Hsp70 при нейродегенерации с анализом трансляционных перспектив, предлагая этот шаперон или его домены в качестве многофункционального средства при разработке болезнь-модифицирующей терапии БАС и некоторых других НДЗ.

**Ключевые слова:** белки теплового шока; Hsp70; протеостаз; нейродегенеративные заболевания; боковой амиотрофический склероз; TDP-43; FUS; шаперонная сеть; генотерапия; аденоассоциированный вирус; вирусный вектор

**Для цитирования:** Броновицкий ЕВ, Чапров КД, Фуников СЮ, и др. Терапевтический потенциал Hsp70 при БАС и других протеинопатиях: от молекулярных механизмов к генотерапии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(2):230-268. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-2-0-4

# Therapeutic potential of Hsp70 in ALS and other proteinopathies: from molecular mechanisms to gene therapy (review)

Evgeny V. Bronovitsky<sup>1</sup> , Kirill D. Chaprov<sup>2</sup> , Sergei Y. Funikov<sup>3</sup> ,  
Mikhail B. Evgen'ev<sup>3</sup> , Alexey A. Ustyugov<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> State University of Education,

10A Radio St., Moscow, 105005, Russia

<sup>2</sup> Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Academy of Sciences,

1 Severniy Dr., Chernogolovka, 142432, Russia

<sup>3</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,  
32 Vavilov St, Moscow, 119991, Russia

Corresponding author: Evgeny V. Bronovitsky (bronowickiy@gmail.com)

## Abstract

**Background:** Disruption of cellular proteostasis and aggregation of pathological proteins are central components in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. Existing treatment approaches are aimed solely at alleviating symptoms, creating an urgent need for approaches that restore protein homeostasis. **The aim of the study:** To analyze in detail the neuroprotective potential of a key component of the chaperone network – the 70 kDa heat shock protein (Hsp70) – with a special focus on its mechanisms

of action in amyotrophic lateral sclerosis, whose pathogenesis is centrally characterized by the aggregation of the RNA-binding proteins TDP-43 and FUS. A further objective is to evaluate the possibilities for the targeted delivery of Hsp70 to the central nervous system. **Materials and methods:** We conducted an analysis of current scientific publications focusing on the molecular mechanisms of chaperone-mediated neuroprotection and the role of Hsp70 in regulating proteostasis. We also examined existing therapeutic strategies: pharmacological protein induction and the use of exogenous recombinant protein and the limitations of their clinical application. **Results:** Three interrelated levels of neuroprotection mediated by Hsp70 were examined: prevention of primary aggregation, including through modulation of phase separation; the limited potential for disaggregation of pre-formed aggregates ("entropic pulling"); and the direction of substrates towards the ubiquitin-proteasome and autophagic degradation systems. It was emphasized that the effectiveness of Hsp70 is mediated by a complex network of interactions with Hsp90, various co-chaperones, nucleotide exchange factors, and adapter proteins (e.g. BAG3, CHIP). The fundamental limitations of existing approaches, related to delivery and context-dependent activity of Hsp70, were analyzed. The development of gene therapy strategies for treating amyotrophic lateral sclerosis based on adeno-associated viruses was substantiated, enabling targeted, long-term, and controlled expression of Hsp70 in affected neurons. **Conclusion:** This review summarizes current molecular data on the role of Hsp70 in neurodegeneration, analyzing translational perspectives and proposing this chaperone or its domains as a multifunctional tool in the development of disease-modifying therapy for ALS and certain other neurodegenerative diseases.

**Keywords:** Heat-Shock Proteins; Hsp70; Protein Homeostasis; Neurodegenerative Diseases; Amyotrophic Lateral Sclerosis; TAR DNA-Binding Protein 43; FUS Protein; Molecular Chaperones; Genetic Therapy; Adeno-Associated Virus; viral vector

**For citation:** Bronovitsky EV, Chaprov KD, Funikov SY, et al. Therapeutic potential of Hsp70 in ALS and other proteinopathies: from molecular mechanisms to gene therapy (review). Research Results in Biomedicine. 2026;12(2):230-268. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-2-0-4

**Введение.** Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) – это гетерогенный класс неврологических расстройств, вызванных прогрессирующим процессом дегенерации нейронов и синаптических связей в центральной нервной (ЦНС) и периферической нервной системах (ПНС). К наиболее распространенным и социально значимым НДЗ [1] можно отнести болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и боковой амиотрофический склероз (БАС) [2, 3]. Независимо от различия на уровне клинических проявлений данных заболеваний, их объединяет единый патогенетический механизм – нарушение протеостаза с последующим прогрессирующим накоплением в клетке агрегатов патологических белков с измененной конформацией. Такие

белковые агрегаты могут иметь различную природу, однако, процесс агрегации и механизм активации ответа на формирование подобных патологических структур являются схожими для всех НДЗ [4]. Данный патологический процесс получил название протеинопатия.

Разные НДЗ характеризуются накоплением специфических белков:  $\beta$ -амилоида и тау-белка при БА [5, 6],  $\alpha$ -синуклеина при БП [7,8], а также РНК-связывающих белков (TDP-43, FUS) при БАС и ФТЛД [9, 10, 11]. Эти нейротоксичные агрегаты запускают каскад вторичных нарушений – синаптическую и митохондриальную дисфункции, окислительный стресс и нейровоспаление, что в итоге вызывает гибель нейронов (рис. 1) [12-15].

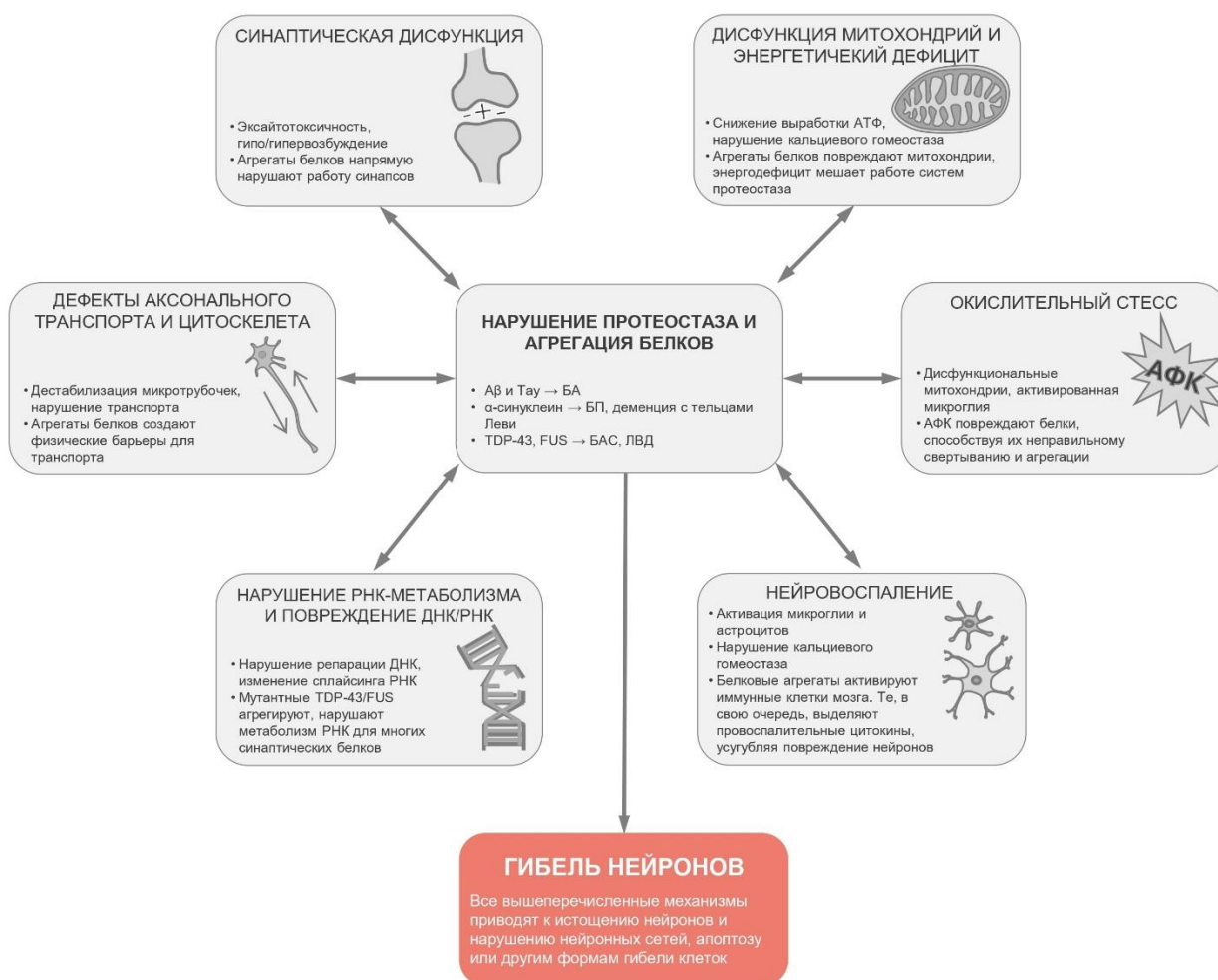


Рис. 1. Взаимосвязанные механизмы нейродегенерации. На схеме представлена иерархия молекулярных процессов при нейродегенеративных заболеваниях, где нарушение протеостаза и патологическая агрегация болезнь-специфических белков занимают центральное положение, активируя множественные вторичные механизмы и приводя к конечному общему пути – гибели нейронов. БА – болезнь Альцгеймера, БАС – боковой амиотрофический склероз, БП – болезнь Паркинсона, ЛВД - лобно-височная деменция  
Fig. 1. Interconnected mechanisms of neurodegeneration. The diagram illustrates the hierarchy of molecular processes in neurodegenerative diseases, where impaired proteostasis and pathological aggregation of disease-specific proteins occupy a central position, activating multiple secondary mechanisms and leading to the final common pathway – neuronal death. AD – Alzheimer's disease, ALS – amyotrophic lateral sclerosis, PD – Parkinson's disease, FTD – frontotemporal dementia

Современные методы лечения НДЗ в основном облегчают симптомы, но плохо замедляют прогрессирование болезни. Современная конвенциональная терапия – ингибиторы ацетилхолинэстеразы при БА, такие как леводopa при БП, рилузол при БАС – носит симптоматический характер и не влияет на ключевые механизмы нейродегенерации [1, 16-19]. Терапия болезнь-модифицирующими препаратами,

такими, как анти- $\beta$ -амилоидные антитела или антисмысловые олигонуклеотиды, сталкивается с иными трудностями. Их действие высокоспецифично – оно направлено на единственную мишень в клетке или даже конкретную генетическую мутацию, что сильно сужает популяцию потенциальных пациентов [19, 20, 21]. Кроме того, применение этих препаратов часто сопровождается серьезными

нежелательными явлениями [19, 22, 23]. При этом даже комбинация одобренных FDA препаратов рилузола и эдаравона при БАС, хотя и модулирует эксайтотоксичность и окислительный стресс, не предотвращает агрегацию патологических белков [18, 24]. Таким образом, возникает «терапевтический пробел»: нет универсальных препаратов, воздействующих на ключевое звено многих НДЗ – нарушение протеостаза.

В связи с этим, стратегия, направленная на восстановление клеточного протеостаза, представляет собой перспективный универсальный подход к коррекции ранних звеньев патогенеза. Ключевым элементом поддержания протеостаза в клетке являются молекулярные шапероны, в том числе белки теплового шока [25, 26]. Эти высококонсервативные белки обеспечивают правильное сворачивание полипептидных цепей, предотвращают агрегацию неправильно свернутых белков и способствуют их дезагрегации, а также направлению аберрантных белков на пути их деградации [27, 28, 29]. Важным свойством Hsp70 является его способность при разных патологиях выходить в кровяное русло и служить «сигналом опасности» поэтому этот белок часто называют «chaperokine» [30, 31]. Данные последних лет свидетельствуют, что белки семейства Hsp70 могут взаимодействовать с ключевыми патологическими белками при НДЗ – тау-белком,  $\alpha$ -синуклеином, TDP-43 и FUS, оказывая значимый нейропротекторный эффект [32-37]. Следовательно, целенаправленная модуляция активности белков теплового шока, как например Hsp70, является стратегией, способной воздействовать на универсальный механизм протеинопатии, общий для различных НДЗ.

### **Молекулярные шапероны в системе протеостаза и их роль при нейродегенеративных заболеваниях**

При прогрессии БА, БП, БАС и других НДЗ наблюдаются деструктивные изменения, связанные с нарушением фолдинга белков. В связи с этим молекулярные шапероны, обеспечивающие

поддержание нативной конформации белков, рассматриваются как важнейший механизм первичной клеточной защиты при НДЗ. Молекулярные шапероны представляют собой высококонсервативные белки, присутствующие во всех живых организмах и выполняющие широкий спектр функций, включая регуляцию белкового гомеостаза, клеточную сигнализацию и транслокацию белков внутри клетки. Белки теплового шока (heat shock proteins, HSPs) могут воздействовать на белки-мишени как на стадии начального фолдинга, так и на протяжении всего их жизненного цикла, модулируя функциональную активность и стабильность [25, 26, 38]. При этом шапероны обычно не несут структурной информации о "правильной" структуре белка, а преимущественно предотвращают энергетически неблагоприятные межмолекулярные взаимодействия, способствуя корректному сворачиванию белков и препятствуя их агрегации. Таким образом, при приобретении белками патологической конформации, характерной для НДЗ, ключевая роль HSPs заключается в распознавании таких белков и обеспечении их рефолдинга или направления в деградационные пути [25].

Надо отметить, что все индуцибельные гены, кодирующие основные белки теплового шока, такие как малые HSPs, Hsp60, Hsp70 и Hsp90, контролируется одним транскрипционным регулятором, называемом «фактор теплового шока» (HSF) [39]. Однако в ходе эволюции были выработаны механизмы, обеспечивающие различный уровень синтеза разных HSP в зависимости от органа и стадии развития [40, 41].

HSP классифицируют в основном по молекулярной массе, выделяя семейства Hsp90, Hsp70 (включая подсемейство Hsp110), Hsp60, Hsp40 (J-доменные белки) и малые HSPs [26, 42].

Важным классом HSP являются АТФ-зависимые фолдазы, которые непосредственно участвуют в процессе сворачивания белков. АТФ-зависимая фолдазная активность, характерная для

семейств Hsp60, Hsp70 и Hsp90, обеспечивает рефолдинг неправильно свернутых белков и восстановление их нативной конформации [29]. Например, индуцированная экспрессия белка HSPA1 (семейство Hsp70) у мышей с мутациями в генах APP/PSEN1 – факторах развития БА – снижала уровень провоспалительных цитокинов [43]. Трансгенная сверхэкспрессия HSPA1 и HSPB1 в мышечных моделях БА уменьшала образование сенильных бляшек и положительно влияла на когнитивные функции [36]. У пациентов с БА наблюдается повышение экспрессии Hsp70 в нейронах префронтальной коры, что, вероятно, отражает компенсаторную активацию стресс-ответа. Однако этого эндогенного повышения недостаточно для остановки нейродегенерации. В то же время в модели дрозофилы сверхэкспрессия Hsp70 оказывает нейропротекторный эффект при токсичности, вызванной TDP-43, что указывает на потенциальную терапевтическую ценность усиления функции Hsp70 [37]. Шаперонная сеть семейства Hsp70 также проявляет нейропротекторный потенциал, снижая уровень нерастворимого TDP-43 в цитоплазме и способствуя его ядерной локализации в клетках человека [44]. С другой стороны нокдаун Hsp70 повышал уровень TDP-43 в нейрональных клетках из-за снижения его клиренса [29].

Активность шаперонов-деагрегантов, направленная на диссоциацию белковых агрегатов, определяет их потенциальную терапевтическую ценность при протеинопатических НДЗ. В данном контексте особое внимание исследователей привлекает Hsp70, который не только обеспечивает рефолдинг белков-мишеней, но и действует как деагрегант, способствуя распаду мутантных белковых комплексов [45]. Hsp70 способен распознавать и связывать гидрофобные области тау-белка и  $\alpha$ -синуклеина, которые в нативной конформации экранированы,

причем прямое взаимодействие Hsp70 с этими белками может свидетельствовать о развитии патологического протеинопатического процесса. Отмечено также, что при прогрессии БП Hsp70 локализуется с  $\alpha$ -синуклеином, и предполагается, что в таких условиях этот шаперон может способствовать деагрегации фибриллярных структур [29].

Фармакологическая модуляция HSP может в принципе позволить усиливать нейропротекторные функции молекулярных шаперонов. Различные молекулы, такие как карбенексон, аримокломол и другие, рассматриваются в качестве возможных кандидатов для модуляции экспрессии Hsp70 [46, 47].

Современные исследования выявляют широкий спектр протеостатических механизмов, благодаря которым HSP реализует нейропротекторные свойства и воздействуют на высокоагрегируемые патологические изоформы белков, характерные для НДЗ [48]. Хотя в настоящее время не существует одобренной болезнью-модифицирующей терапии на основе белков теплового шока, активно исследуется возможность применения HSP-вакцин для индукции эндогенных защитных реакций организма [49]. Наблюдаемые эффекты молекулярных «сопровождающих» подчеркивают высокий потенциал шаперон-ориентированной терапии как перспективного направления для коррекции патологических процессов при нейродегенеративных заболеваниях.

### **Белки теплового шока Hsp70**

Особое внимание в разработке терапевтических стратегий НДЗ, основанных на шаперон-опосредованных механизмах, уделяется семейству белков теплового шока с молекулярной массой 70 кДа как потенциальным антиагрегационным агентам.

Семейство Hsp70 включает множество представителей с различной внутриклеточной локализацией: конститутивный HSC70 (HSPA8) и

индуцибельный Hsp70 (HSPA1A/B) в цитозоле и ядре; GRP78 (HSPA5) в эндоплазматическом ретикулуме; а также митохондриальный MtHSP75 [50].

Консервативный Hsp70 состоит из трех доменов: субстрат-связывающего домена (SBD), гибкого линкерного участка (NBD-SBD линкер) и нуклеотид-связывающего домена (NBD). Индуцибельный Hsp70 осуществляет свою шаперонную функцию посредством аллостерических взаимодействий с различными субстратами, которые происходят благодаря скоординированным движениям его субдоменов. Индуцибельный Hsp70 способствует приобретению нативной конформации потенциально токсичных белков, предотвращает их агрегацию и опосредует деградацию поврежденных или патологических изоформ через убиквитин-протеасомную систему [51]. Кроме того, они участвуют в транслокации белков через внутриклеточные мембраны и взаимодействуют с белками сигнальных путей [42]. Важно отметить, что Hsp70, GRP78 и MtHSP75 конститутивно экспрессируются на высоком уровне в физиологических условиях, однако их концентрация, эффективность и специфичность в различных клеточных компартментах могут регулироваться внешними воздействиями и взаимодействием с ко-шаперонами [42]. В частности, окислительный стресс и другие изменения, характерные для НДЗ, могут модулировать функциональное состояние Hsp70 в отношении агрегирующих патогенных белков [52]. Показано также, что активация реакции теплового шока и последующее повышение уровня Hsp70 в клетках оказывает выраженное нейропротекторное действие в моделях НДЗ [53].

Важное преимущество Hsp70 – способность влиять на несколько патогенетических звеньев НДЗ одновременно. Функции Hsp70 включают модуляцию клеточного стрессового ответа, снижение активности микроглии и

нейровоспаления, а также стимуляцию сигнального пути BDNF, имеющего критическое значение для поддержания нейропластичности [51, 53]. В частности, у мышей с индуцированной внутриклеточной экспрессией Hsp70 наблюдалось увеличение уровней маркеров зрелых нейронов и микроглиальных маркеров, что свидетельствовало о снижении повреждения нейронов и активации эндогенных защитных систем [54]. Интраназальное введение рекомбинантного человеческого Hsp70 нормализовало также экспрессию генов микроглии, астроцитов и нейронов, нарушенную в различных мышечных моделях БА [55].

Нейропротекторное влияние Hsp70 также демонстрируется на примере стресс-гранул, которые могут служить «каркасом» для формирования патологических белковых агрегатов. Стресс-гранулы, содержащие мутантные изоформы РНК-связывающих белков FUS или TDP-43, утрачивают динамичность и приобретают склонность к необратимой агрегации, что нарушает РНК-метаболизм и способствует гибели нейронов при БАС [56, 57]. Основным механизмом терапевтического потенциала этого молекулярного шаперона при БАС является его способность взаимодействовать с высокоагрегируемыми белками и препятствовать их переходу в нейротоксическое агрегатное состояние [34]. Например, показано, что повышенная внутриклеточная экспрессия Hsp70 у двойных трансгенных мышей, экспрессирующих Hsp70 и мутантный FUS, оказывает более выраженное нейропротекторное действие по сравнению с индуцированной внеклеточной секрецией Hsp70 [54].

Hsp70 влияет на множество звеньев патогенеза НДЗ. Однако причины недостаточности его эндогенной активности для эффективной нейропротекции до конца не ясны. В частности, при БАС, связанном с мутациями в гене FUS, наблюдается

снижение экспрессии и активности Hsp70, что объясняет его дисфункциональный ответ [58]. Важно отметить, что данные о снижении экспрессии семейства Hsp70 получены преимущественно из исследований *in vitro* и *in vivo* [34, 59, 60]. В связи с этим повышение внутриклеточного уровня Hsp70 можно рассматривать как перспективный терапевтический подход при БАС. Однако для реализации нейропротекторного потенциала Hsp70 необходима целенаправленная доставка его функциональной формы внутрь клетки. В некоторых исследованиях было показано, что внеклеточный Hsp70 может вызывать провоспалительный ответ через активацию Toll-подобных рецепторов астроцитов, что может ограничивать его терапевтическое применение в определенных условиях [53, 61]. С другой стороны, в других работах был показан противовоспалительный эффект экзогенного человеческого Hsp70 [62, 63]. Было также показано, что при интраназальном введении полноразмерный человеческий рекомбинантный Hsp70 проникает в мозг экспериментальных животных и оказывает значительный протективный эффект на мышечных моделях БА, нормализуя поведение опытных животных и уменьшая уровень бета-амилоида в мозге [64, 65]. С другой стороны, в моделях БАС *in vivo* трансгенная сверхэкспрессия Hsp70 в нейронах обеспечивает более выраженный нейропротекторный эффект, чем системное интраназальное введение рекомбинантного белка, что, вероятно, обусловлено его ограниченным проникновением через ГЭБ и принципиально иными механизмами действия внеклеточной формы [54, 66].

Семейство белков Hsp70, демонстрирует широкий спектр взаимодействий с патогенными белками при различных НДЗ: ингибирует фибриллогенез A $\beta$  и тау-белка при БА [66-71], взаимодействует с  $\alpha$ -синуклеином при БП [72, 73], и, что особенно важно, проявляет высокую активность в отношении РНК-связывающих белков TDP-43 и FUS, патологическая агрегация

которых характерна для БАС и лобно-височной деменции [74, 37, 34].

### **Боковой амиотрофический склероз как модель протеинопатии, опосредованной РНК-связывающими белками**

БАС представляет собой не только одну из наиболее тяжелых нейродегенеративных патологий, но и ценную модель для исследования взаимосвязи между нарушением протеостаза и гибелью специфических популяций нейронов. Прогрессирующее поражение двигательных нейронов при этом заболевании приводит к развитию мышечной атрофии, паралича и дыхательной недостаточности, что обуславливает крайне неблагоприятный прогноз – медиана выживаемости пациентов обычно не превышает 3–5 лет с момента появления первых симптомов [75, 76, 77]. Важно отметить, что выживаемость существенно варьирует в зависимости от генетической формы заболевания. FUS-ассоциированный БАС, особенно вызванный мутациями, нарушающими сигнал ядерной локализации, характеризуется более агрессивным течением. Медиана выживаемости при большинстве таких мутаций составляет 2-3 года, а при некоторых (например, P525L) – менее 2 лет с момента появления симптомов [78]. Напротив, некоторые формы SOD1-ассоциированного БАС могут демонстрировать менее агрессивное течение и медленное прогрессирование [18]. Существующие терапевтические стратегии БАС оказывают ограниченное влияние на скорость прогрессирования заболевания, что подчеркивает необходимость разработки принципиально новых подходов, направленных на модуляцию ключевых звеньев патогенеза [18]. Молекулярной основой значительного числа случаев БАС служит патологическое накопление и агрегация РНК-связывающих белков (RBP) (рис. 2). В частности, цитоплазматические включения, содержащие TDP-43, обнаруживаются более чем в 95% случаев БАС, включая

большинство спорадических и значительную часть наследственных форм. Мутации в гене FUS, напротив, ассоциированы с относительно редкими, но крайне агрессивными вариантами наследственного БАС, нередко с ювенильным началом и быстрым прогрессированием [76, 78]. Эти белки склонны к патологическим фазовым переходам, при которых обратимые жидкоподобные конденсаты трансформируются в нерастворимые агрегаты [78, 79]. Важно отметить, что в контексте БАС образование таких агрегатов рассматривается не как вторичное явление, а как первичное событие, инициирующее каскад клеточных нарушений [11, 78].

Поэтому БАС, связанный с агрегацией FUS и TDP-43, служит удобной моделью для изучения шаперон-опосредованной нейропротекции. Углубленное исследование роли Hsp70 в контексте патологии, связанной с дисфункцией РНК-связывающих белков при БАС, позволяет не только раскрыть потенциальные терапевтические мишени для этого заболевания, но и сформулировать общие принципы коррекции «протеостатических сбоев», которые могут быть применимы и к другим нейродегенеративным заболеваниям, связанным с накоплением токсичных белковых агрегатов.

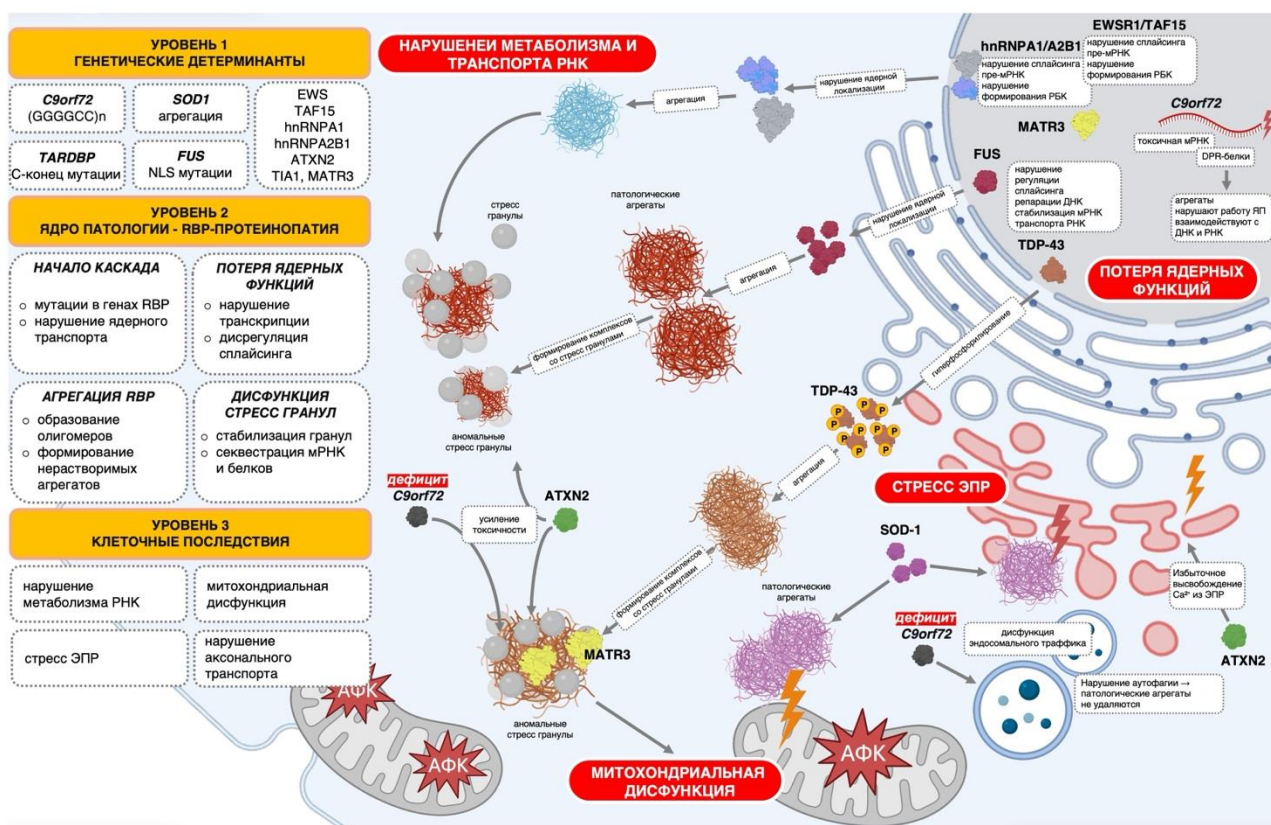


Рис. 2. RBP-протеинопатия при БАС: ключевые патогенетические пути.

Fig. 2. RBP-proteinopathy in ALS: key pathogenetic pathways.

### Молекулярные механизмы нейропротекторного действия Hsp70 при протеинопатиях

Многофункциональность Hsp70 в защите нейронов при БАС проявляется через три взаимосвязанных механизма,

которые образуют многоуровневую систему защиты:

- 1) предотвращение первичной агрегации белков,
- 2) дезагрегация уже сформировавшихся олигомеров,

3) направление необратимо повреждённых белков на деградацию.

На первом уровне Hsp70 действует как «предохранитель», предотвращая инициацию агрегации. Второй – когда агрегаты уже образовались, Hsp70 пытается их разобрать с помощью механизма энтропийного вытягивания. Третий уровень обеспечивает утилизацию белков,

не поддающихся рефолдингу, через интеграцию с системами деградации. Hsp70 тесно связан с системами деградации белков (убиквитин-протеосомной и аутофагией), выступая в роли своеобразной железнодорожной стрелки, которая направляет поврежденные белки на утилизацию через системы деградации.



Рис. 3. Роль Hsp70 в поддержании протеостаза. Эффективность системы зависит от баланса всех компонентов: от ранней профилактики в жидких каплях до физической разборки аморфных агрегатов/фибрилл и клиренса. LLPS (Liquid-Liquid Phase Separation) – разделение жидких фаз, CASA (Chaperone-Assisted Selective Autophagy) – шаперон-зависимая избирательная аутофагия.

Fig. 3. The role of Hsp70 in maintaining proteostasis. The efficiency of the system depends on the balance of all its components: from early prevention within liquid droplets to the physical disassembly of amorphous aggregates/fibrils and clearance. LLPS – Liquid-Liquid Phase Separation, CASA – Chaperone-Assisted Selective Autophagy.

### Предотвращение первичной агрегации

Наиболее действенным и подтвержденным механизмом нейропротекции со стороны Hsp70 считается его вмешательство в самую начальную точку процесса – предотвращение первичной агрегации белков FUS и TDP-43. По сути, Hsp70 действует как молекулярный «буфер», поддерживая динамическое равновесие между обратимыми функциональными конденсатами и необратимыми цитотоксичными агрегатами. Данный механизм реализуется как через АТР-независимую «холодную» активность, так и посредством АТР-зависимого процесса,

при котором Hsp70 устраняет стабильные агрегаты путем преобразования их в нестабильные, развернутые мономерные структуры [80]. Накопленные данные свидетельствуют, что Hsp70 действует как модулятор фазового перехода РНК-связывающих белков [34, 81]. Эти белки в норме участвуют в сборке стресс-гранул – транзистентных жидкостноподобных конденсатов, служащих внутриклеточными хранилищами мРНК и белков в ответ на стресс. Патогенные мутации при БАС, способны запускать неконтролируемый переход подобных жидкостных структур в твердое гелеобразное состояние, что в конечном итоге приводит к формированию нерастворимых включений – агрегатов,

содержащих патологические белки FUS и TDP-43 [34, 82, 83].

При стрессе шаперон Hsp70 рекрутируется в ядерные тельца (NBs), образованные белком TDP-43 в процессе жидкость-жидкого фазового разделения (LLPS) [84]. Hsp70 связывается с консервативным регионом (CR) в домене низкой сложности (LCD-домен) TDP-43 [85]. В норме эти жидкоподобные капли являются динамичными и выполняют защитную функцию, однако при патологии TDP-43 может претерпевать необратимый переход из жидкой фазы в твердые амилоидные агрегаты [86]. Hsp70, встраиваясь в капли, выступает в роли «хранителя динамики»: он поддерживает высокую подвижность молекул внутри конденсата и предотвращает преждевременное старение и фибрилляцию LCD-домена [87, 88, 89]. Было показано, что истощение Hsp70 (например, при длительном окислительном стрессе или в результате патогенных мутаций) не нарушает сборку телец, но критически снижает их динамичность, делая клетки более уязвимыми к цитотоксичности TDP-43. При этом, хотя АТФ и ослабляет прямое взаимодействие шаперона с TDP-43, способность Hsp70 подавлять агрегацию сохраняется, что указывает на сложный, но энергетически не строго зависимый механизм контроля качества. Повышение экспрессии Hsp70, напротив, снижает уровень патологической гиперфосфорилированной формы TDP-43, демонстрируя дозозависимый защитный эффект [81].

Особым примером шаперон-опосредованной регуляции TDP-43 служат анизосомы (anisosomes), ядерные конденсаты с уникальной архитектурой, в которых оболочка образована молекулами TDP-43, а ядро Hsp70 [89]. Формирование анизосом зависит от АТФ и функциональной активности Hsp70: ингибирование Hsp70 или снижение уровня АТФ вызывает разрушение анизосом и последующее образование патологических агрегатов TDP-43 [84]. Эта функция Hsp70

критически важна, поскольку аномальная цитоплазматическая локализация TDP-43 и его захват в агрегаты лишает ядро этого белка, что в свою очередь ведет к нарушению сплайсинга РНК – что само по себе является независимым патогенным механизмом [76]. В цитоплазме Hsp70 предотвращает агрегацию как полноразмерного белка TDP-43, так и его патологического 25 кДа фрагмента TDP-25. Согласно данным *in vitro*, Hsp70 ко-локализуется с TDP-25, препятствуя образованию видимых агрегатов, однако не снижает количество уже сформированных нерастворимых структур, что указывает на его превентивную, а не дезагрегационную функцию в отношении TDP-25. Этим объясняется парадокс, при котором экзогенная экспрессия Hsp70 уменьшает долю клеток с видимыми включениями, но не влияет на общую концентрацию нерастворимой фракции TDP-43 [76, 90].

Структурные различия во взаимодействии Hsp70 с TDP-43 и FUS объясняются различиями в их доменной организации и механизмах агрегации. TDP-43 содержит альфа-спиральный регион внутри LCD-домена, который является основной точкой связывания для Hsp70. В отличие от этого, у белка FUS Hsp70 связывается с С-концевым доменом, обогащенным Q/N-мотивами, имеющими структурное сходство с прионовыми доменами [34, 74]. Эта особенность может свидетельствовать об эволюционной адаптации Hsp70 к распознаванию различных паттернов неправильного сворачивания белков. Важно подчеркнуть, что защитная функция Hsp70 наиболее эффективна на ранних стадиях заболевания, когда клеточные системы ответа на стресс еще сохраняют свою функциональность. На более поздних стадиях патологического процесса вследствие истощения энергетических ресурсов клетки и повреждения систем шаперонов сам Hsp70 может встраиваться в белковые агрегаты, становясь компонентом патологических включений и утрачивая свою шаперонную активность [53, 58, 91, 92].

## Дезагрегационный потенциал Hsp70

Помимо предотвращения агрегации, Hsp70 способен к дезагрегировать уже сформировавшиеся белковые агрегаты. Хотя надо отметить, что практическая эффективность этого процесса в нейронах остается под большим вопросом. Предполагается, что для этого Hsp70 действует в составе многокомпонентного комплекса. В то же время, большинство

экспериментальных данных указывают на существенные ограничения этого механизма, особенно в отношении зрелых агрегатов, характерных для НДЗ [93].

Теоретически механизм дезагрегации основан на принципе «энтропийного вытягивания» (entropic pulling). В ходе этого процесса множественные молекулы шаперона, прикрепляясь к агрегату, создают эффект «расталкивания», вытягивая полипептидную цепь (рис. 4).

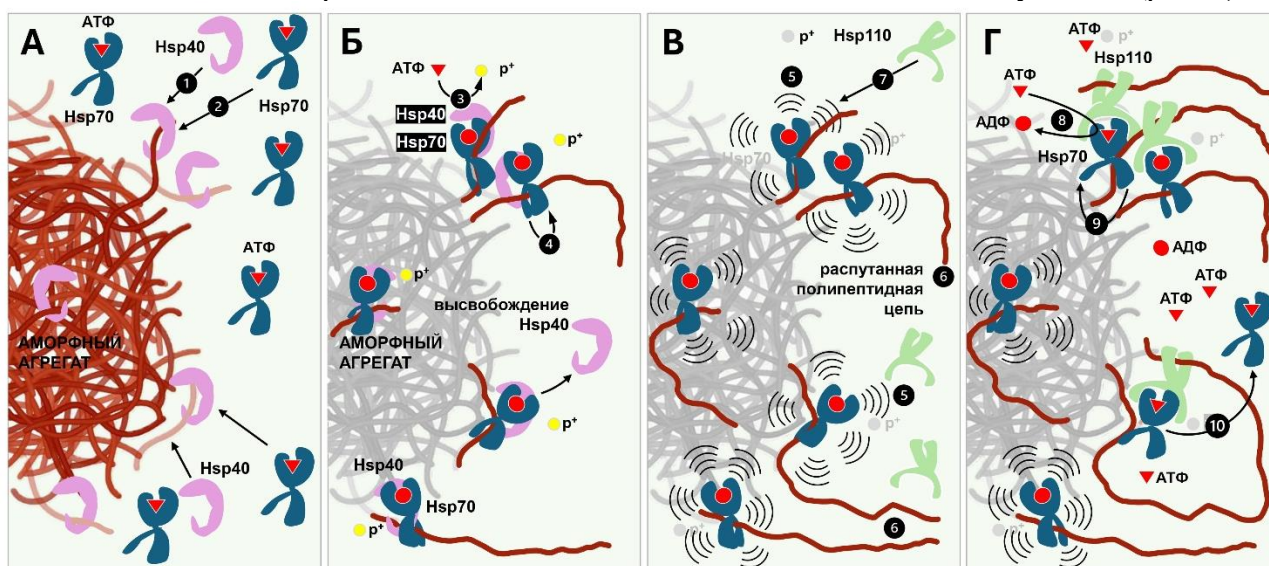


Рис. 4. Дезагрегация аморфного белкового агрегата системой Hsp70. А. Привлечение и загрузка. 1. Ко-шаперон Hsp40 (J-доменный белок) распознаёт и связывается с поверхностью агрегата. 2. Hsp40 доставляет к месту действия АТФ-связанную форму шаперона Hsp70. Б. Захват и активация. 3. Hsp40 стимулирует гидролиз АТФ до АДФ в нуклеотид-связывающем домене (NBD) Hsp70. 4. Это вызывает закрытие субстрат-связывающего домена (SBD) Hsp70 и жёсткую фиксацию полипептидной цепи. В. Энтропийное вытягивание. 5. Конформационное напряжение в молекуле Hsp70 генерирует энтропийную силу. 6. Стремясь увеличить энтропию, Hsp70 совершает работу, вытягивая захваченную полипептидную цепь из тела агрегата. Г. Перезарядка и высвобождение. 7. Шаперон Hsp110 присоединяется к комплексу. 8. Hsp110 катализирует обмен АДФ на АТФ в NBD Hsp70. 9. Связывание АТФ открывает SBD, освобождая распрямлённую полипептидную цепь. 10. Hsp70, перезаряженная АТФ, готова к новому циклу разборки агрегата.

Fig. 4. Disaggregation of an amorphous protein aggregate by the Hsp70 system. A. Recruitment and loading. 1. The Hsp40 co-chaperone (J-domain protein) recognizes and binds to the aggregate surface. 2. Hsp40 delivers the ATP-bound form of the Hsp70 chaperone to the site of action. B. Capture and activation. 3. Hsp40 stimulates ATP hydrolysis to ADP in the nucleotide-binding domain (NBD) of Hsp70. 4. This induces closure of the substrate-binding domain (SBD) of Hsp70 and tight clamping of the polypeptide chain. C. Entropic pulling. 5. Conformational strain within the Hsp70 molecule generates an entropic force. 6. Striving to increase entropy, Hsp70 performs work by pulling the captured polypeptide chain from the aggregate body. D. Nucleotide exchange and release. 7. The Hsp110 chaperone joins the complex. 8. Hsp110 catalyzes the exchange of ADP for ATP in the Hsp70 NBD. 9. ATP binding opens the SBD, releasing the extracted polypeptide chain. 10. Hsp70, reloaded with ATP, is ready for a new cycle of aggregate disassembly.

Предполагается, что размещение множества молекул Hsp70 на поверхности агрегата создает силу, которая постепенно вытягивает полипептидную цепь из плотной структуры, растворяя ее в цитозоле. Сила возникает из-за броуновского движения и стремления шаперона увеличить свою энтропию, отдалиться от поверхности агрегата. Для этого требуется кооперация действий трех типов белков: ко-шаперона Hsp40 (например, DNAJB1), который распознает и рекрутирует агрегат; самого Hsp70, который осуществляет механическое вытягивание; и фактора обмена

нуклеотидами (NEF, Nucleotide exchange factors), например, Hsp110, который высвобождает Hsp70 от субстрата, освобождая его для следующего цикла работы [53, 93, 94].

Гидролиз АТФ не является прямым источником энергии для механизма «энтропийного вытягивания», но обеспечивает циклические конформационные изменения Hsp70, необходимые для многократного связывания и высвобождения субстрата. В совокупности с броуновским движением это вызывает энтропийную силу [95] (рис. 5).



Рис. 5. Схема универсального АТФ-зависимого цикла связывания и высвобождения Hsp70.  
Fig. 5. Schematic of the universal ATP-dependent binding and release cycle of Hsp70.

Этот механизм получил прямое экспериментальное подтверждение. Было показано, что бактериальный Hsp70 (DnaK) в модельной системе генерирует силу, эквивалентную ~46 пН. В то же время, для эффективного разделения устойчивых фибриллярных структур, таких как амилоиды, данного механизма может быть недостаточно [96]. Согласно современным представлениям, ключевым этапом в

разборке амилоидных фибрилл является не прямое вытягивание отдельных мономеров, а разделение связанных протофиламентов (lateral unbundling), когда шапероны, прикрепленные к разным протофиламентам, своими броуновскими движениями создают эффективную расталкивающую силу между ними (~3 пН) [95, 97] (рис. 6).

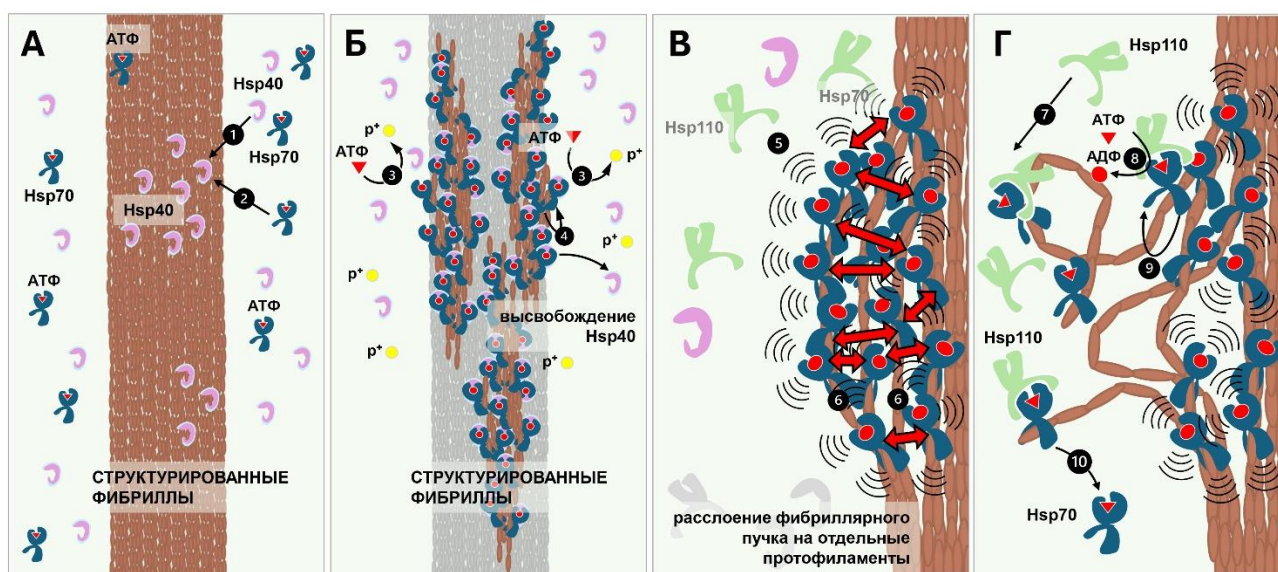


Рис. 6. Разборка структурированных фибрилл: Hsp70 расслаивает амилоидные волокна. А. Нацеливание на фибриллу. 1. Hsp40 распознаёт и связывается с поверхностью амилоидной фибриллы. 2. Hsp40 рекрутирует АТФ-связанную форму Hsp70 к месту связывания. Б. Молекулярный захват. 3. J-домен Hsp40 стимулирует гидролиз АТФ до АДФ в нуклеотид-связывающем домене Hsp70. 4. Это приводит к «закрытию» субстрат-связывающего кармана Hsp70 и жёсткой фиксации одного из протофибриллярных тяжей. В. Механическое расслоение. 5. Конформационное напряжение и броуновское движение доменов Hsp70 создают энтропийную силу. 6. Эта сила расслаивает фибриллярный пучок, разделяя его на отдельные протофиламенты. Г. Завершение цикла. 7. К комплексу присоединяется шаперон Hsp110. 8. Hsp110 ускоряет обмен АДФ на АТФ, перезаряжая Hsp70. 9. Связывание АТФ ослабляет захват, высвобождая отделённый протофилламент. 10. Система рекрутируется к новому сайту для продолжения деполимеризации фибриллы.

Fig. 6. Disassembly of structured fibrils: Hsp70 unravels amyloid fibers. A. Targeting the fibril. 1. Hsp40 recognizes and binds to the surface of the amyloid fibril. 2. Hsp40 recruits the ATP-bound form of Hsp70 to the binding site. B. Molecular capture. 3. The J-domain of Hsp40 stimulates ATP hydrolysis to ADP in the nucleotide-binding domain of Hsp70. 4. This leads to closure of the Hsp70 substrate-binding pocket and tight clamping of one of the protofibrillar strands. C. Mechanical unraveling. 5. Conformational strain and Brownian motion of the Hsp70 domains generate an entropic force. 6. This force splits the fibrillar bundle, separating it into individual protofilaments. D. Cycle completion. 7. The Hsp110 chaperone joins the complex. 8. Hsp110 accelerates ADP/ATP exchange, reloading Hsp70 with ATP. 9. ATP binding weakens the grip, releasing the detached protofilament. 10. The system is recruited to a new site to continue fibril depolymerization.

При этом, согласно расчетам, именно латеральное разворачивание пучков протофиламентов, а не вытягивание из концов фибрилл, является наиболее эффективным механизмом энтропийного вытягивания, однако оно требует работы высокоэффективной шаперонной системы, способной преодолеть энергию связи между протофиламентами [95]. В моделях БАС этот механизм трудно реализовать на

практике. Исследования на различных клеточных линиях показали, что оверэкспрессия Hsp70 действительно снижает долю клеток с цитоплазматическими включениями, содержащими С-концевой фрагмент TDP-43 (TDP-25). Тем не менее, не было продемонстрировано полного растворения агрегатов. Более того, было показано, что уровень TDP-25 в нерастворимой фракции

не изменялся, что косвенно может являться доказательством неспособности Hsp70 к дезагрегации уже сформированных и устойчивых агрегатов [90]. Проблема усугубляется тем, что многие патологические агрегаты при БАС являются чрезвычайно стабильными и устойчивыми к «разборке». Механизм «энтропийного вытягивания», вероятно, более эффективен для менее структурированных агрегатов, которые могут быть чувствительны к действию шаперонов. Еще одним из ограничивающих факторов может служить скорость АТРазного цикла самого Hsp70. Это ограничение может быть критичным для дезагрегации стабильных агрегатов, требующих множественных циклов работы шаперона [98]. В то же время другие исследования показывают, что Hsp70 необходим для дезагрегации стресс-гранул после прекращения стресса. Ингибирование Hsp70 приводило к задержке рассасывания стресс-гранул, особенно в нейронах с мутацией FUS P525L, что подчеркивает его роль в поддержании динамичности жидкостных структур [99].

Успех деградации уже зрелых агрегатов, гипотетически, должен быть обусловлен не просто высоким уровнем Hsp70, но восстановлением или модуляцией всей шаперонной сети для обеспечения кооперативного действия всех ее компонентов (Hsp40, NEF). Кроме того, на активность Hsp70 влияют посттрансляционные модификации. Например, деацетилирование Hsp70, усиливающееся при стрессе, повышает его рефолдинговую активность [100]. Фосфорилирование Hsp70 (HSPA1A) по Thr-636 усиливает связывание с адаптерным белком HOP (The Hsp70/Hsp90 organising protein), что может направлять субстрат на Hsp70-зависимый рефолдинг [101, 102]. Проведенный анализ данных позволяет заключить, что дезагрегационная активность Hsp70 в контексте БАС носит крайне ограниченный характер. Таким образом, хотя теоретическая возможность

дезагрегационной активности существует, практическая реализация этого механизма при БАС является маловероятной без дополнительных терапевтических вмешательств, направленных на усиление всей шаперонной сети и/или модуляцию функции самого Hsp70. Более того, эффективность такого терапевтического вмешательства, возможно будет зависеть от стадии протеинопатии и может быть наиболее эффективна при вмешательстве на ранних стадиях, до формирования устойчивых агрегатов [103]. Если дезагрегация оказывается невозможной, вступает в силу третий механизм: направление необратимо поврежденных белков на деградацию.

#### **Направляющая функция Hsp70, связь с системами деградации**

Помимо предотвращения агрегации на ранней стадии и потенциальной дезагрегации, третьим ключевым механизмом нейропротекторной роли Hsp70 является его интеграция в клеточные пути деградации белков, в частности, в убиквитин-протеасомную систему (UPS) и систему аутофагии (рис. 7). Эти системы обеспечивают удаление неправильно свернутых, поврежденных или избыточных белков, и их корректная, своевременная работа критически важна для поддержания протеостаза в долгоживущих клетках, например таких как двигательные нейроны. Hsp70 участвует в контроле и выборе различных путей деградации. Центральным элементом этого контроля служат адаптерные белки, которые взаимодействуют с Hsp70 и определяют судьбу субстрата. Ключевые адаптеры, BAG3 (BCL-2-associated athanogene 3) и CHIP (Carboxy terminus of Hsc70-interacting protein), образуют своего рода «молекулярный переключатель», который направляет Hsp70-зависимые субстраты либо на путь деградации, либо на путь рефолдинга. Е3-лигаза CHIP взаимодействует с комплексом Hsp70-субстрат в тех случаях, когда рефолдинг невозможен. CHIP убиквитинирует субстрат, что служит сигналом для его

деградации. В зависимости от типа убиквитиновой цепи и размера агрегата белок может направляться в протеасому (K48-убиквитинирование) или, что чаще происходит для крупных агрегатов, в аутофагосомы (K63-убиквитинирование) [104]. BAG3, напротив, преимущественно инициирует шаперон-зависимую селективную аутофагию (CASA, chaperone-assisted selective autophagy). Связываясь одновременно с Hsp70 и динеином, BAG3 обеспечивает транспорт агрегированных

белков (например, мутантного SOD1) к агрегосомам – специализированным структурам, где они упаковываются в везикулы для последующей деградации в лизосомах [104]. Этот путь деградации особенно важен в контексте БАС. Исследования показывают, что путь BAG3-опосредованной аутофагии активируется на поздних стадиях болезни, возможно, как компенсаторная реакция на накопление токсичных белков в клетке [74, 105, 106, 107].

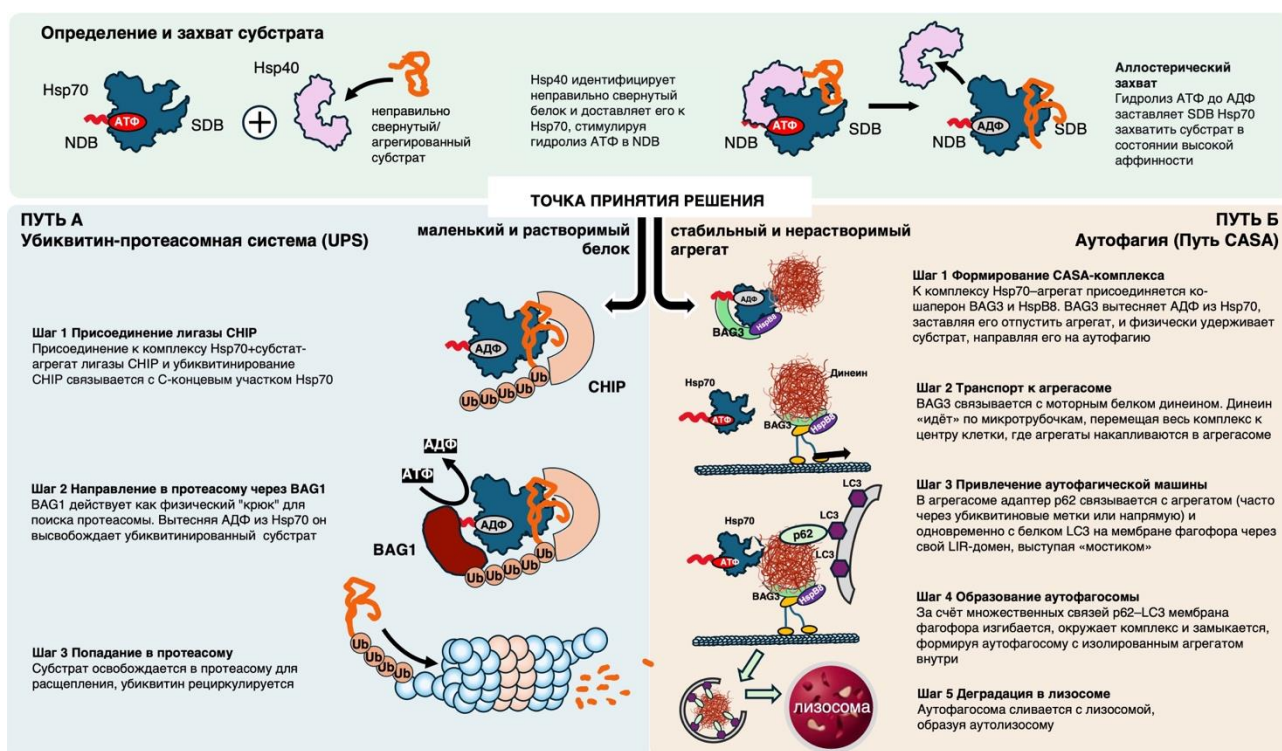


Рис. 7. Процесс сортировки и утилизации белковых субстратов шапероном Hsp70.  
Fig. 7. The process of sorting and disposal of protein substrates by the Hsp70 chaperone.

Белок Hsp70 также взаимодействует и с другими белками протеостаза. Например, белок UBQLN2 (ubiquilin-2), мутации в котором связаны с БАС, способствует связыванию Hsp70 с агрегатами poly-GA (образуются в результате мутации в гене C9orf72), что в дальнейшем позволяет клетке обеспечить их протеасомальную деградацию [108]. Все вышесказанное демонстрирует, что Hsp70 функционирует в составе сложных молекулярных комплексов, каждый компонент которых играет в процессе свою уникальную специфическую роль. Пути деградации в

клетке находятся в динамическом балансе и не всегда работают параллельно друг другу. Клетка выбирает наиболее подходящий путь в зависимости от типа повреждения и текущего состояния. Например, на ранних стадиях клеточный стресс может быть преодолен путем рефолдинга белков с помощью Hsp70 и Hsp40. Если же повреждение слишком велико или белок сильно агрегирован, система переключается на путь деградации через BAG3 и аутофагию. Этот переключатель между BAG1 (рефолдинг) и BAG3 (деградация) становится особенно

значимым на поздних стадиях болезни и старения [105]. Нарушение этих систем деградации является одной из причин накопления патологических белков при БАС. Мутации в генах, кодирующих компоненты ALP (autophagy-lysosomal pathway) и UPS (ubiquitin-proteasome system), такие как UBQLN2, p62/SQSTM1, TBK1 и OPTN, приводят к нарушению деградации агрегированных TDP-43 и FUS [109].

### Эффективность Hsp70 зависит от сети взаимодействий

Механизмы нейропротекторного действия Hsp70 тесно связаны с его взаимодействием с другими компонентами шаперонной системы. Ко-шапероны Hsp40 и нуклеотид-обменные факторы (NEFs) играют ключевую роль в координации работы Hsp70, который функционирует как центральный координирующий узел молекулярной шаперонной сети, тесно взаимодействуя с другими шаперонами, такими как Hsp60, Hsp90 и Hsp100 [110]. Ключевым уровнем регуляции этой сети служат посттрансляционные модификации, в частности фосфорилирование J-доменов ко-шаперонов семейства DNAJA. Например, фосфорилирование консервативного остатка серина (S51) нарушает электростатические взаимодействия, необходимые для стабильного связывания с Hsc70, что может избирательно подавлять дезагрегационную и рефолдинговую активность системы, демонстрируя её высокую способность к тонкой настройке [111]. Ко-шапероны Hsp40 (у млекопитающих представлены семейством J-белков, таких как DNAJB1) являются «детекторами» неправильно свернутых белков. Их основная функция – распознавать и рекрутировать субстраты для Hsp70. Hsp40 содержит так называемый J-домен, который активирует АТФазную активность Hsp70. Эта активация запускает цикл связывания и высвобождения субстрата [53, 93]. Различные Hsp40 распознают специфические последовательности аминокислотных последовательностей, что позволяет Hsp70

отличать различные типы стрессовых повреждений. Например, показано, что ко-шаперон DNAJB2a способствует рефолдингу TDP-43, а не деградации [58]. Другой ко-шаперон, DNAJB6, подавляет агрегацию TDP-43 при тепловом шоке. В то же время, ко-шаперон DNAJB1 вместе с Hsp70 участвует в уменьшении токсичности агрегатов TDP-43 [112]. Взаимодействие с Hsp40 необходимо для дезагрегации и диссоциации стресс-гранул, и его ингибирование приводит к задержке их персистенции [99].

Другой важной группой партнеров Hsp70 являются нуклеотид-обменные факторы (NEF), например, такие как Hsp110. Связывание шапероном субстрата в результате гидролиза АТФ обеспечивают прочную связь Hsp70-субстрат. NEF способствует высвобождению АДФ и связыванию АТФ, что приводит к ослаблению связи Hsp70 с субстратом и его высвобождению. Этот цикл необходим для многократного «использования» Hsp70. В комплексе с Hsp40 и Hsp70, NEF (Hsp110) играет важную роль в дезагрегации агрегатов FUS и TDP-43 [74, 93]. Hsp70 взаимодействует и с более крупными белковыми комплексами, такими как агресомы. Агресомы – это особые клеточные структуры, предназначенные для сбора и деградации aberrantных и агрегированных белков. В процессе сбора основную роль играет адаптерный белок BAG3, который связывает Hsp70 с другими компонентами агресомы, такими как рецептор p62/SQSTM1 и белок динеин, обеспечивая транспорт агрегатов по пути аутофагической деградации. Таким образом, Hsp70 выступает в роли молекулярного «грузчика», который собирает поврежденные белки и передает их на хранение и утилизацию [105, 107]. Наконец, следует упомянуть о важной роли Hsp70 в контексте агрегации, связанной с мутацией в гене C9orf72, которая является самой частой причиной семейного БАС. Мутации в гене C9orf72 приводят к образованию токсичных, коротких агрегатов, известных как DPR

(дипептидные повторы), в частности poly-Gly-Ala (poly-GA). В контексте патогенеза БАС и лобно-височной деменции (ЛВД) роль Hsp70 проявляется в нескольких ключевых механизмах. При одной из форм патологии, связанной с образованием агрегатов poly-GA из-за мутации в гене C9orf72, белок UBQLN2 выступает в роли молекулярного адаптера, который обеспечивает эффективное связывание Hsp70 с патологическим белком poly-GA, способствуя его клиренсу [53, 108]. Таким образом, Hsp70 не функционирует как автономный защитный элемент, а является ключевым компонентом гибкой сети поддержания протеостаза, которая в зависимости от контекста и типа патологического белка может задействовать принципиально разные механизмы – от направленной деградации до рефолдинга.

#### **Терапевтические стратегии с использованием системы Hsp70**

Несмотря на доказанный нейропротекторный потенциал Hsp70, его терапевтическое применение в настоящее время сопряжено с серьезными трудностями [53]. Нами были исследованы литературные данные двух основных подходов использования Hsp70 как терапевтического агента: 1. фармакологическое индуцирование эндогенного синтеза нативного белка (оверэкспрессия) и 2. прямое экзогенное введение рекомбинантного белка. Оба подхода демонстрируют нейропротекторный эффект, однако имеют свои особенности, преимущества и в том числе недостатки.

Учитывая эти ограничения, становится очевидной фундаментальная проблема – необходимость целенаправленной доставки терапевтических агентов. Для полной реализации терапевтического потенциала Hsp70 необходимо обеспечить стабильную, длительную и высокоспецифичную экспрессию его функциональной формы непосредственно в цитоплазме пораженных двигательных нейронов,

минуя системные эффекты [54]. Это делает классические фармакологические подходы малоприменимыми [35, 113]. Поэтому перспективным направлением является разработка генотерапевтических средств на основе вирусных векторов. Использование аденоассоциированных вирусов (AAV) позволяет решить большинство озвученных вызовов: 1) преодолеть гематоэнцефалический барьер, например, при интратекальном введении, или использовании тканеспецифичных промоторов, 2) обеспечить высокоспецифичную трансдукцию целевых нейронов за счет подбора серотипа капсида, добиться длительной и контролируемой экспрессии за счет применения клеточно-специфичных промоторов и, как следствие, минимизировать риски системной иммунной активации [114, 115]. Таким образом, задача разработки и оптимизации эффективных и безопасных средств таргетной доставки гена Hsp70, в частности на основе AAV, является не второстепенной, а краеугольной для всей области болезнь-модифицирующей терапии нейродегенеративных расстройств.

Традиционные подходы демонстрируют фундаментальные ограничения, объясняющие их низкую клиническую эффективность. Первый подход, основанный на индукции собственного Hsp70, использует соединения, называемые индукторами теплового шока, которые стимулируют активность транскрипционного фактора HSF1 (HSF1 activators) и, как следствие, увеличивают экспрессию индуцибельных генов HSP, включая Hsp70 [116, 117]. В ранних доклинических исследованиях на мышинных моделях БАС (SOD1 G93A) аринокломол продемонстрировал умеренное увеличение продолжительности жизни, однако эти результаты не подтвердились в последующих работах, а его влияние на агрегацию TDP-43 и FUS остаётся недоказанным [118-121]. Более поздние исследования на клеточных

моделях TDP-43 и FUS-протеинопатий не продемонстрировали значимого усиления экспрессии гена HSPA1A аринокломол, что может быть косвенным свидетельством отсутствия его эффективности в клинических исследованиях [38]. В 2020 году аринокломол получил от FDA статус Fast Track Designation, ускоряющий разработку препаратов для тяжёлых заболеваний [122]. Однако в последующем многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании он не продемонстрировал эффективности при БАС [123]. В моделях *Drosophila*, гиперэкспрессия гомолога Hsc70-4 уменьшала двигательные дефекты, вызванные мутантным TDP-43 [124, 125]. Важно отметить, что в некоторых случаях генетическая гиперэкспрессия Hsp70 (например, в 10 раз выше нормы) не давала эффекта, в то время как фармакологическая модуляция была успешной [92].

Второй подход – экзогенное применение рекомбинантного человеческого Hsp70 (rHsp70) – также показал многообещающие результаты [63, 64, 65, 69, 126, 127]. Так, например, исследования на мышинной модели БАС с мутацией G93A SOD1 показали, что внутримышечное или внутривентральное введение rHsp70 значительно увеличивает продолжительность жизни, задерживает начало симптомов и сохраняет моторную функцию, причем rHsp70 практически не проникал в ЦНС (спинной и головной мозг), а локализовался преимущественно в скелетной мускулатуре [127]. Дополнительные данные, полученные на моделях болезни Паркинсона, подтверждают, что экзогенный рекомбинантный Hsp70 способен проникать в нейроны и астроциты, накапливаться в митохондриях и лизосомах и защищать клетки от гибели, ещё раз подчёркивают его терапевтический потенциал как шаперона, способного проникать внутрь клетки [128].

Несмотря на обнадеживающие результаты в доклинических моделях, оба подхода имеют ограничения. Введение

рекомбинантного Hsp70 может сопровождаться иммунными реакциями, связанными не столько с чужеродностью белка (при использовании человеческой последовательности), сколько с его внеклеточной сигнальной функцией, способной активировать TLR-рецепторы и провоспалительные пути [129, 130]. В дополнение к этому, например, процесс энтропийного вытягивания требует формирования плотных кластеров шаперонов на поверхности фибриллы. В функционирующих *in vivo* системах наблюдаются именно такие плотные кластеры, и АТФ-гидролиз нужен не для генерации «силы тяги», а для поддержания этого активного кластера. Это может объяснять, почему простого повышения уровня Hsp70 может быть недостаточно для дезагрегации – система должна быть способна сформировать стабильный, высокоэффективный кластер, а низкая плотность связывания Hsp70 или малый размер кластера делают этот процесс неэффективным, что в свою очередь может объяснять его неспособность справляться со зрелыми, стабильными агрегатами.

Фармакологическая индукция, в свою очередь, может быть неэффективной, если клеточный ответ на стресс (heat shock response, HSR) уже нарушен или истощен, что часто наблюдается на поздних стадиях нейродегенерации [53, 131]. Некоторые исследования показывают, что экзогенный Hsp70, секреция которого не контролируется, может оказывать усугубляющее повреждение действие, что подчеркивает важность целевой доставки в поражённые патологией ткани [132-138].

Несмотря на эти ограничения, Hsp70 остаётся перспективной мишенью, что требует разработки новых стратегий доставки и модуляции его активности. Хотя нейропротекторная роль Hsp70 хорошо описана, литературные данные содержат и противоречия, которые необходимо учитывать для полного понимания его потенциала в качестве терапевтической мишени при БАС. Эти аспекты указывают на то, что механизм действия Hsp70 гораздо

сложнее, чем может показаться на первый взгляд, и его эффективность сильно зависит от конкретных условий, включая тип мутации, стадию заболевания и общее состояние клеточного ответа на стресс. С возрастом снижается базовый уровень экспрессии шаперонов, включая Hsp70, что само по себе является фактором риска нейродегенерации [139]. Однако на поздних стадиях болезни, когда клеточный ответ на стресс уже истощен, Hsp70 может быть встроен в патологические агрегаты, образуя инертные, нефункциональные комплексы (epichaperonomes), которые нарушают протеостаз вместо того, чтобы его поддерживать [140]. Это объясняет, почему терапевтические вмешательства, направленные на повышение уровня Hsp70, могут быть эффективны на ранних стадиях, но бесполезны или даже вредны на поздних. Описанная контекст-зависимость эффектов Hsp70 позволяет определить «терапевтическое окно» для Hsp70-ориентированных вмешательств при БАС, ограниченное ранними стадиями заболевания до истощения шаперонной системы [58] и формирования необратимых агрегатов [103, 127].

Хотя Hsp70 может взаимодействовать с широким спектром патологических белков, его эффективность может зависеть от конкретной аминокислотной замены в белке «клиенте». Например, мутации, вызывающие сильную цитоплазматическую мислокализацию FUS, активируют ответ на тепловой шок, в то время как мутации с умеренной мислокализацией – нет. Это говорит о том, что не все мутации приводят к «одинаковому уровню стресса» и, соответственно, к одинаковой потребности в шаперонной активности [99].

Все перечисленные ограничения подчеркивают, что анализ современных данных позволяет рассматривать Hsp70 как мощную и многофункциональную молекулу с огромным, но не безграничным терапевтическим потенциалом в лечении БАС. Его эффективность обусловлена способностью воздействовать на ключевые

звенья патогенеза: подавлять первичную агрегацию и секвестрацию FUS, модулировать динамику стресс-гранул, интегрироваться в системы протеасомной и аутофагальной деградации, а также оказывать опосредованное противовоспалительное и нейротрофическое действие. Однако применение стратегий, направленных на усиление функции Hsp70, сопряжено со значительными сложностями и требует крайне тщательного продумывания.

Таким образом, эффекты Hsp70 сильно зависят от контекста. Его нейропротекторная функция может нивелироваться на поздних стадиях заболевания при общем истощении протеостаза, а внеклеточная форма белка способна инициировать нежелательный провоспалительный ответ. Это означает, что успех терапии будет критически зависеть от учета множества факторов: конкретного типа мутации FUS, стадии болезни, возраста пациента и исходного состояния клеточных систем контроля качества белков. Перспективные стратегии, следовательно, будут направлены не на простое глобальное повышение уровня Hsp70, а на его прецизионную модуляцию – обеспечение правильной локализации, времени и уровня экспрессии в сочетании с ко-терапией, поддерживающей функцию всей шаперонной сети и систем деградации. Наконец, существуют и теоретические противоречия. Как уже упоминалось, данные о способности Hsp70 проводить дезагрегацию противоречивы. Эти расхождения могут быть объяснены использованием разных моделей (разные типы агрегатов, условия стресса), но они подчеркивают, что механизм дезагрегации не является надежной и универсальной функцией Hsp70 [90].

### **Вызовы и ограничения AAV-опосредованной генотерапии Hsp70 при БАС**

Несмотря на теоретические преимущества AAV-опосредованной доставки гена Hsp70, данный подход сталкивается с рядом существенных

вызовов, которые необходимо учитывать при разработке терапевтических стратегий.

#### **Иммунный ответ на AAV-векторы**

Несмотря на сравнительно низкую иммуногенность AAV-векторов [141], их применение для терапии заболеваний ЦНС сопряжено с рисками иммунного ответа. Даже при прямой инъекции в ЦНС наблюдаются капсид-специфические Т-клеточные ответы, глиоз, а также инфильтрация иммунных клеток в прилежащие к месту введения структуры. Клинические данные, в частности исследования БАС, подтверждают эту проблему: у пациентов отмечались специфические иммунные реакции на введение вектора AAVrh10 [142].

Дополнительным ограничением служит преобладающий гуморальный иммунитет, который обнаруживается у многих пациентов вследствие перенесённых в прошлом инфекций [52]. Хотя прямое введение вектора в нервную ткань снижает значимость циркулирующих антител (благодаря барьерной функции ГЭБ) [142], это не устраняет фундаментальное препятствие - невозможность эффективного повторного введения препарата одного и того же вектора. Данное ограничение создаёт серьёзные трудности для разработки долгосрочных терапевтических стратегий, требующих более одной инъекции [52].

#### **Ограничения трансдукции и тканевая специфичность**

Ключевым ограничением интрапаренхиматозного метода является ограниченная локализация трансдукции. AAV-векторы инфицируют клетки главным образом в непосредственной близости от места инъекции. Для терапии БАС, при котором поражаются диффузно расположенные двигательные нейроны, это часто означает необходимость в нескольких инъекциях, что увеличивает инвазивность процедуры и потенциальную иммуногенность [52]. Разработка новых серотипов AAV, эффективнее преодолевающих ГЭБ, направлена на решение этой проблемы. Тем не менее, их

высокая аффинность к периферическим тканям остаётся побочным эффектом, требующим коррекции [52, 143, 144].

#### **Долговременная экспрессия и необходимость её контроля**

AAV-векторы обеспечивают длительную (персистентную) экспрессию трансгена в неделящихся клетках, включая нейроны [52]. Однако постоянная гиперэкспрессия Hsp70 сама по себе может оказывать негативное влияние на клеточный гомеостаз, нарушая тонкий баланс шаперонной сети и потенциально способствуя протеотоксичности [139]. Это обуславливает необходимость разработки систем контролируемой экспрессии (например, индуцибельных промоторов) или тщательного подбора дозы вектора для достижения терапевтического, но не токсического уровня белка.

Таким образом, трансляция AAV-Hsp70 терапии в клинику потребует комплексного решения задач, связанных с иммунными реакциями, эффективностью доставки и точным контролем экспрессии.

Важно подчеркнуть, что в наших исследованиях (данные находятся в стадии подготовки к публикации) было показано, что рекомбинантный человеческий Hsp70 не обладает иммуногенностью и токсичностью при введении лабораторным животным. Это принципиально важный аргумент в пользу безопасности Hsp70 как терапевтического агента, однако он не отменяет необходимости решения задач, связанных с его адресной доставкой.

#### **Заключение.**

Сегодня нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и особенно боковой амиотрофический склероз, стали одной из главных медико-социальных угроз. Их распространённость растёт из-за старения населения, и прогнозы неутешительны – в будущем НДЗ станут одной из ведущих причин смертности и значительного экономического ущерба для общества [145-148]. Это делает поиск действенных методов лечения задачей первостепенной важности. Проблема в том, что

существующие препараты не влияют на первопричины болезни. Они обладают симптоматическим действием, замедляют, но не останавливают гибель нейронов. Для многих НДЗ эффективная терапия отсутствует. Сложность заключается в самой природе этих болезней. Они развиваются из-за множества взаимосвязанных причин – от агрегации токсичных белков и окислительного стресса до нейровоспаления и генетических нарушений. Ситуацию усугубляет сложность ранней диагностики, особенно для БАС. Диагноз часто ставят поздно, когда болезнь уже активно прогрессирует. Раннее выявление могло бы существенно повысить шансы на успех лечения, но действенных методов пока недостаточно [145, 149, 150].

Одно из самых перспективных направлений – генная терапия, которая позволяет напрямую воздействовать на механизмы болезни. Однако даже одобренные препараты часто имеют серьёзные побочные эффекты, а их долгосрочная безопасность остаётся под вопросом [151, 152]. В связи с этим одним из альтернативных путей могут быть мишени внутри самой клетки, воздействие на которые позволяет остановить патологический процесс.

Такой мишенью может быть белок теплового шока Hsp70. Практически при всех НДЗ нарушается протеостаз – система «контроля качества» белков. Hsp70 – ключевой компонент в этой системе. Он способен предотвращать агрегацию мутантных белков, например FUS при БАС, и поддерживать жизнеспособность нейронов. Теоретически усиление его функции могло бы замедлить развитие болезни. Однако одно из главных препятствий – его доставка в поражённые клетки. Чтобы Hsp70 работал, он должен в нужном количестве и надолго оказаться внутри конкретных поражённых нейронов, избегая системных эффектов. Конвенциональные лекарственные формы с этой задачей не справляются. Поэтому перспективным направлением

представляются генотерапевтические подходы, которые смогут обеспечить точную, долгосрочную и контролируемую экспрессию Hsp70 прямо в нервных клетках. При этом, представляется, что более раннее вмешательство даст более значимый эффект.

Hsp70 остаётся одной из самых интересных и сложных мишеней для терапии НДЗ. Успех будет зависеть не от простого увеличения его уровня, а от возможности доставить и активировать его в нужное время и в нужном месте.

### **Информация о финансировании**

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда № 25-74-10084 (2025-2028 рук. Чапров К.Д.) и проведено на оборудовании Центра коллективного пользования ИФАВ РАН.*

### **Financial support**

*This study was supported by grant No. 25-74-10084 from the Russian Science Foundation (2025–2028, Project Director: K.D. Chaprov) and conducted using equipment at the Shared-Use Center of the Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### **Conflict of interests**

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### **Список литературы**

1. Gadhav DG, Sugandhi VV, Jha SK, et al. Neurodegenerative disorders: Mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance. *Ageing Research Reviews*. 2024;99:102357. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102357>
2. Muddapu VR, Dharshini SAP, Chakravarthy VS, et al. Neurodegenerative Diseases – Is Metabolic Deficiency the Root Cause? *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:213. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00213>
3. Maresova P, Hruska J, Klimova B, et al. Activities of Daily Living and Associated Costs in the Most Widespread Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Clinical Interventions in*

- Aging. 2020;15:1841-1862. DOI: <https://doi.org/10.2147/cia.s264688>
4. Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nature Neuroscience* 2018;21:1332-1340. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0235-9>
5. Fanlo-Ucar H, Picón-Pagès P, Herrera-Fernández V, et al. The Dual Role of Amyloid Beta-Peptide in Oxidative Stress and Inflammation: Unveiling Their Connections in Alzheimer's Disease Etiopathology. *Antioxidants*. 2024;13(10):1208. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13101208>
6. Gallardo G, Holtzman DM. Amyloid-β and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease. In: Takashima A, Wolozin B, Buee L, editors. *Tau Biology. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1184. Singapore: Springer Singapore; 2019. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8\\_16](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8_16)
7. Espay AJ, Lees AJ. Loss of monomeric alpha-synuclein (synucleinopenia) and the origin of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2024;122:106077. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.106077>
8. Surguchev AA, Surguchov A. Synucleins and Gene Expression: Ramblers in a Crowd or Cops Regulating Traffic? *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017;10:224. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00224>
9. Zhou Y, Liu S, Öztürk A, et al. FUS-regulated RNA metabolism and DNA damage repair: Implications for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia pathogenesis. *Rare Diseases*. 2014;2:e29515. DOI: <https://doi.org/10.4161/rdis.29515>
10. Mezzini R, Flynn LL, Pitout IL, et al. ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:1310. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01310>
11. Zhou W, Xu R. Current insights in the molecular genetic pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17:1189470. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1189470>
12. Wilson DM, Cookson MR, Van Den Bosch L, et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*. 2023;186:693-714. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.032>
13. Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature Medicine*. 2004;10:S18-S25. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn1434>
14. Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*. 2010;140:918-934. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>
15. Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Research*. 2019;29:347-364. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>
16. Yao W, Yang H, Yang J. Small-molecule drugs development for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:1019412. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1019412>
17. Mahase E. Aducanumab: European agency rejects Alzheimer's drug over efficacy and safety concerns. *BMJ*. 2021;n3127. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n3127>
18. Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023;22:185-212. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00612-2>
19. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(1):9-21. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212948>
20. Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9:211. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3>
21. Simonini C, Zucchi E, Martinelli I, et al. Neurodegenerative and neuroinflammatory changes in SOD1-ALS patients receiving tofersen. *Scientific Reports*. 2025;15:11034. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-94984-1>
22. McGuigan A, Blair HA. Tofersen: A Review in Amyotrophic Lateral Sclerosis Associated with SOD1 Mutations. *CNS Drugs*. 2025;39:903-912. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-025-01204-5>
23. Wang D, Kowalewski EK, Koch G. Application of Meta-analysis to Evaluate Relationships Among ARIA-E Rate, Amyloid Reduction Rate, and Clinical Cognitive Response in Amyloid Therapeutic Clinical Trials for Early Alzheimer's Disease. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*. 2022;56:501-516. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00390-4>

24. Duranti E, Cordani N, Villa C. Edaravone: A Novel Possible Drug for Cancer Treatment? *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(3):1633. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25031633>
25. Díaz-Villanueva JF, Díaz-Molina R, García-González V. Protein Folding and Mechanisms of Proteostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(8):17193-17230. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms160817193>
26. Beretta G, Shala AL. Impact of Heat Shock Proteins in Neurodegeneration: Possible Therapeutical Targets. *Annals of Neurosciences*. 2022;29(1):71-82. DOI: <https://doi.org/10.1177/097275312111070528>
27. Sin O, Nollen EAA. Regulation of protein homeostasis in neurodegenerative diseases: the role of coding and non-coding genes. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015;72:4027-4047. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1985-0>
28. Kim YE, Hipp MS, Bracher A, et al. Molecular Chaperone Functions in Protein Folding and Proteostasis. *Annual Review of Biochemistry*. 2013;82:323-355. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060208-092442>
29. Rutledge BS, Choy W-Y, Duennwald ML. Folding or holding?—Hsp70 and Hsp90 chaperoning of misfolded proteins in neurodegenerative disease. *Journal of Biological Chemistry*. 2022;298:101905. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101905>
30. Singh MK, Han S, Ju S, et al. Hsp70: A Multifunctional Chaperone in Maintaining Proteostasis and Its Implications in Human Disease. *Cells*. 2025;14(7):509. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14070509>
31. Asea A. Chaperokine-induced signal transduction pathways. *Exercise Immunology Review*. 2003;9:25-33.
32. Baughman HER, Clouser AF, Klevit RE, et al. HspB1 and Hsc70 chaperones engage distinct tau species and have different inhibitory effects on amyloid formation. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293:2687-2700. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.803411>
33. Zhang L, Yang L, Du K. Exosomal HSPB1, interacting with FUS protein, suppresses hypoxia-induced ferroptosis in pancreatic cancer by stabilizing Nrf2 mRNA and repressing P450. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2024;28:e18209. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.18209>
34. Li Y, Gu J, Wang C, et al. Hsp70 exhibits a liquid-liquid phase separation ability and chaperones condensed FUS against amyloid aggregation. *iScience*. 2022;25(6):104356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104356>
35. Lackie RE, Maciejewski A, Ostapchenko VG, et al. The Hsp70/Hsp90 Chaperone Machinery in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neuroscience*. 2017;11:254. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00254>
36. Tóth ME, Szegedi V, Varga E, et al. Overexpression of Hsp27 ameliorates symptoms of Alzheimer's disease in APP/PS1 mice. *Cell Stress and Chaperones*. 2013;18:759-771. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-013-0428-9>
37. François-Moutal L, Scott DD, Ambrose AJ, et al. Heat shock protein Grp78/BiP/HspA5 binds directly to TDP-43 and mitigates toxicity associated with disease pathology. *Scientific Reports*. 2022;12:8140. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12191-8>
38. Comaduran MF, Minotti S, Jacob-Tomas S, et al. Impact of histone deacetylase inhibition and arimoclomol on heat shock protein expression and disease biomarkers in primary culture models of familial ALS. *Cell Stress and Chaperones*. 2024;29:359-380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cstres.2024.03.010>
39. Hästbacka HSE, Da Silva AJ, Sistonen L, et al. A guide to heat shock factors as multifunctional transcriptional regulators. *FEBS Journal*. 2025;292(16):4133-4155. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.70139>
40. Alasady MJ, Mendillo ML. The heat shock factor code: Specifying a diversity of transcriptional regulatory programs broadly promoting stress resilience. *Cell Stress and Chaperones*. 2024;29(6):735-749. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cstres.2024.10.006>
41. Roos-Mattjus P, Sistonen L. Interplay between mammalian heat shock factors 1 and 2 in physiology and pathology. *FEBS Journal*. 2022;289:7710-7725. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.16178>
42. Turturici G, Sconzo G, Geraci F. Hsp70 and Its Molecular Role in Nervous System Diseases. *Biochemistry Research International*. 2011;2011:618127. DOI: <https://doi.org/10.1155/2011/618127>
43. Sun Y, Zhang J, Chen S. Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by the heat shock protein 70 inducer, geranylgeranylacetone, in APP/PS1 transgenic mice via the ERK/p38 MAPK signaling pathway. *Experimental and*

- Therapeutic Medicine. 2017;14(6):5267-5274. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5253>
44. Barbieri EM, Linsenmeier M, Whiteman KR, et al. Scouring the human Hsp70 network uncovers diverse chaperone safeguards buffering TDP-43 toxicity. *bioRxiv*. 2025;2025.05.10.653282. DOI: <https://doi.org/10.1101/2025.05.10.653282>
45. Dubrez L, Causse S, Borges Bonan N, et al. Heat-shock proteins: chaperoning DNA repair. *Oncogene*. 2020;39:516-529. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1016-y>
46. Cudkowicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, et al. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2013;12(11):1059-1067. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70221-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70221-7)
47. Cudkowicz ME, Shefner JM, Simpson E, et al. Arimoclomol at dosages up to 300 mg/day is well tolerated and safe in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve*. 2008;38(1):837-844. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.21059>
48. Dukay B, Csoboz B, Tóth ME. Heat-Shock Proteins in Neuroinflammation. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:920. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00920>
49. Saxena SK, Sharma D, Kumar S, et al. Decoding the role of large heat shock proteins in the progression of neuroinflammation-mediated neurodegenerative disorders. *Neuroprotection*. 2025;3(1):48-62. DOI: <https://doi.org/10.1002/nep3.68>
50. Rosenzweig R, Nillegoda NB, Mayer MP, et al. The Hsp70 chaperone network. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2019;20:665-680. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0133-3>
51. Kang Z, Lin Y, Su C, et al. Hsp70 ameliorates sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and cognitive impairment in mice. *Brain Research Bulletin*. 2023;204:110791. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110791>
52. Xie Q, Li K, Chen Y, et al. Gene therapy breakthroughs in ALS: a beacon of hope for 20% of ALS patients. *Translational Neurodegeneration*. 2025;14:19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40035-025-00477-6>
53. Venediktov AA, Bushueva OY, Kudryavtseva VA, et al. Closest horizons of Hsp70 engagement to manage neurodegeneration. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2023;16:1230436. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1230436>
54. Piavchenko GA, Pokidova KS, Kuzmin EA, et al. Quantitative Immunofluorescence Mapping of HSP70's Neuroprotective Effects in FUS-ALS Mouse Models. *Applied Sciences*. 2024;14(24):11614. DOI: <https://doi.org/10.3390/app142411614>
55. Bobkova NV, Chuvakova LN, Kononova SV, et al. Similar Normalizing Effect of HSP70 and YB-1 Stress Proteins on the Brain Transcription of a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*. 2025;62:13616-13635. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05135-6>
56. Mateju D, Franzmann TM, Patel A, et al. An aberrant phase transition of stress granules triggered by misfolded protein and prevented by chaperone function. *EMBO Journal*. 2017;36:1669-1687. DOI: <https://doi.org/10.15252/emj.201695957>
57. Akaree N, Secco V, Levy-Adam F, et al. Regulation of physiological and pathological condensates by molecular chaperones. *FEBS Journal*. 2025;292(13):3271-3297. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.17390>
58. Chen H-J, Mitchell JC, Novoselov S, et al. The heat shock response plays an important role in TDP-43 clearance: evidence for dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2016;139(Pt 5):1417-1432. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aww028>
59. Rozales K, Younis A, Saida N, et al. Differential roles for DNAJ isoforms in HTT-polyQ and FUS aggregation modulation revealed by chaperone screens. *Nature Communications*. 2022;13:516. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-27982-w>
60. Bronovitsky E, Chaprov K, Khizeva A, et al. Retrospective Study of the Physiological and Molecular Features of the S-FUS (1-359) Mouse Transgenic Model with an ALS-like Phenotype: Lifespan, Body Weight Dynamics, Movement Disorders, and Dysregulation of the Dopaminergic System. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2026;76:8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-025-02450-4>
61. Li L, Acioglu C, Heary RF, et al. Role of astroglial toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021;91:740-755. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.007>

62. Garbuz DG, Zatsepina OG, Evgen'ev MB. Beta Amyloid, Tau Protein, and Neuroinflammation: An Attempt to Integrate Different Hypotheses of Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Molecular Biology*. 2021;55:734-747. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0026898421050049>
63. Bobkova NV, Evgen'ev M, Garbuz DG, et al. Exogenous Hsp70 delays senescence and improves cognitive function in aging mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(52):16006-16011. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1516131112>
64. Evgen'ev M, Bobkova N, Krasnov G, et al. The Effect of Human HSP70 Administration on a Mouse Model of Alzheimer's Disease Strongly Depends on Transgenicity and Age. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;67(4):1391-1404. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-180987>
65. Evgen'ev MB, Krasnov GS, Nesterova IV, et al. Molecular Mechanisms Underlying Neuroprotective Effect of Intranasal Administration of Human Hsp70 in Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;59(4):1415-1426. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170398>
66. Valle-Medina A, Calzada-Mendoza CC, Ocharan-Hernández ME, et al. Heat shock protein 70 in Alzheimer's disease and other dementias: A possible alternative therapeutic. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2025;9:25424823241307021. DOI: <https://doi.org/10.1177/25424823241307021>
67. Lu R-C, Tan M-S, Wang H, et al. Heat shock protein 70 in Alzheimer's disease. *BioMed Research International*. 2014;2014:435203. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/435203>
68. Evans CG, Wisén S, Gestwicki JE. Heat shock proteins 70 and 90 inhibit early stages of amyloid beta-(1-42) aggregation *in vitro*. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281:33182-33191. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M606192200>
69. Bobkova NV, Garbuz DG, Nesterova I, et al. Therapeutic effect of exogenous Hsp70 in mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;38:425-435. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-130779>
70. Kundel F, De S, Flagmeier P, et al. Hsp70 Inhibits the Nucleation and Elongation of Tau and Sequesters Tau Aggregates with High Affinity. *ACS Chemical Biology*. 2018;13(3):636-646. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchembio.7b01039>
71. Patterson KR, Ward SM, Combs B, et al. Heat shock protein 70 prevents both tau aggregation and the inhibitory effects of preexisting tau aggregates on fast axonal transport. *Biochemistry*. 2011;50(47):10300-10310. DOI: <https://doi.org/10.1021/bi2009147>
72. Moloney TC, Hyland R, O'Toole D, et al. Heat shock protein 70 reduces  $\alpha$ -synuclein-induced predegenerative neuronal dystrophy in the  $\alpha$ -synuclein viral gene transfer rat model of Parkinson's disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2014;20(1):50-58. DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.12200>
73. Luk KC, Mills IP, Trojanowski JQ, et al. Interactions between Hsp70 and the hydrophobic core of alpha-synuclein inhibit fibril assembly. *Biochemistry*. 2008;47(47):12614-12625. DOI: <https://doi.org/10.1021/bi801475r>
74. Kinger S, Dubey AR, Kumar P, et al. Molecular Chaperones' Potential against Defective Proteostasis of Amyotrophic Lateral Sclerosis Cells. 2023;12(9):1302. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12091302>
75. Agrawal M, Biswas A. Molecular diagnostics of neurodegenerative disorders. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2015;2:54. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00054>
76. Duranti E, Villa C. Molecular Investigations of Protein Aggregation in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;24(1):704. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010704>
77. Kuhn MA, Williams LM. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Motor Neuron Disease. In: Weissbrod PA, Francis DO, editors. *Neurologic and Neurodegenerative Diseases of the Larynx*, Cham: Springer International Publishing; 2020. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-28852-5\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-28852-5_11)
78. Rummens J, Da Cruz S. RNA-binding proteins in ALS and FTD: from pathogenic mechanisms to therapeutic insights. *Molecular Neurodegeneration*. 2025;20:64. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-025-00851-y>
79. Xu Z, Yang C. TDP-43-The key to understanding amyotrophic lateral sclerosis. *Rare Diseases*. 2014;2(1):e944443. DOI: <https://doi.org/10.4161/21675511.2014.944443>
80. Tiwari S, Fauvet B, Assenza S, et al. A fluorescent multi-domain protein reveals the unfolding mechanism of Hsp70. *Nature Chemical Biology*. 2023;19(2):198-205. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41589-022-01162-9>

81. Gu J, Wang C, Hu R, et al. Hsp70 chaperones TDP-43 in dynamic, liquid-like phase and prevents it from amyloid aggregation. *Cell Research*. 2021;31:1024-1027. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00526-5>
82. Hu L, Mao S, Lin L, et al. Stress granules in the spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis: The correlation and promising therapy. *Neurobiology of Disease*. 2022;170:105749. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105749>
83. Bentmann E, Haass C, Dormann D. Stress granules in neurodegeneration—lessons learnt from TAR DNA binding protein of 43 kDa and fused in sarcoma. *FEBS Journal*. 2013;280(18):4348-4370. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.12287>
84. Carey JL, Guo L. Liquid-Liquid Phase Separation of TDP-43 and FUS in Physiology and Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;9:826719. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.826719>
85. Babinchak WM, Haider R, Dumm BK, et al. The role of liquid-liquid phase separation in aggregation of the TDP-43 low-complexity domain. *Journal of Biological Chemistry*. 2019;294(16):6306-6317. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.007222>
86. Wang C, Duan Y, Duan G, et al. Stress Induces Dynamic, Cytotoxicity-Antagonizing TDP-43 Nuclear Bodies via Paraspeckle LncRNA NEAT1-Mediated Liquid-Liquid Phase Separation. *Molecular Cell*. 2020;79(7):443-458.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.06.019>
87. Agnihotri D, Lee C-C, Lu P-C, et al. C9ORF72 poly-PR induces TDP-43 nuclear condensation via NEAT1 and is modulated by HSP70 activity. *Cell Reports*. 2025;44(1):115173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.115173>
88. Fonda BD, Jami KM, Boulos NR, et al. Identification of the Rigid Core for Aged Liquid Droplets of an RNA-Binding Protein Low Complexity Domain. *Journal of the American Chemical Society*. 2021;143(17):6657-6668. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.1c02424>
89. Yu H, Lu S, Gasior K, et al. HSP70 chaperones RNA-free TDP-43 into anisotropic intranuclear liquid spherical shells. *Science*. 2021;371(6529):eabb4309. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb4309>
90. Kitamura A, Iwasaki N, Kinjo M. Molecular chaperone HSP70 prevents formation of inclusion bodies of the 25-kDa C-terminal fragment of TDP-43 by preventing aggregate accumulation. *Cell Stress and Chaperones*. 2018;23:1177-1183. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-018-0930-1>
91. Piavchenko GA, Pokidova KS, Kuzmin EA, et al. Overexpression of HSP70 in mice with mutant FUS protein is accompanied by a mitigated neurodegeneration in limbic system. *Sechenov Medical Journal*. 2025;16:4-19. DOI: <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2025.16.1.4-19>
92. Kalmar B, Lu C-H, Greensmith L. The role of heat shock proteins in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The therapeutic potential of Arimocloamol. *Pharmacology and Therapeutics*. 2014;141(1):40-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.08.003>
93. Yang Y, Rye HS. How does protein aggregate structure affect mechanisms of disaggregation? *Biochemical Society Transactions*. 2025;53(4):881-895. DOI: <https://doi.org/10.1042/BST20253077>
94. Penke B, Bogár F, Crul T, et al. Heat Shock Proteins and Autophagy Pathways in Neuroprotection: From Molecular Bases to Pharmacological Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(1):325. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19010325>
95. Vilar JMG, Rubi JM, Saiz L. Chaperone-Driven Entropic Separation of Amyloid Nanofilament Bundles. *Physical Review X*. 2025;15:011041. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevX.15.011041>
96. Rukes V, Rebeaud ME, Perrin LW, et al. Single-molecule evidence of Entropic Pulling by Hsp70 chaperones. *Nature Communications*. 2024;15:8604. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52674-y>
97. Beton JG, Monistrol J, Wentink A, et al. Cooperative amyloid fibre binding and disassembly by the Hsp70 disaggregase. *EMBO Journal*. 2022;41:EMBJ2021110410. DOI: <https://doi.org/10.15252/emj.2021110410>
98. Mas G, Hiller S. Mechanism of ATP hydrolysis in the Hsp70 BiP nucleotide-binding domain. *Nature Communications*. 2025;16:5086. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60343-x>
99. Szewczyk B, Günther R, Japtok J, et al. FUS ALS neurons activate major stress pathways and reduce translation as an early protective mechanism against neurodegeneration. *Cell Reports*. 2023;42(2):112025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112025>

100. Xu L, Nitika, Hasin N, et al. Rapid deacetylation of yeast Hsp70 mediates the cellular response to heat stress. *Scientific Reports*. 2019;9:16260. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52545-3>
101. Griffith AA, Holmes W. Fine Tuning: Effects of Post-Translational Modification on Hsp70 Chaperones. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4207. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174207>
102. Nitika, Porter CM, Truman AW, et al. Post-translational modifications of Hsp70 family proteins: Expanding the chaperone code. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(31):10689-10708. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.011666>
103. San Gil R, Pascovici D, Venturato J, et al. A transient protein folding response targets aggregation in the early phase of TDP-43-mediated neurodegeneration. *Nature Communications*. 2024;15:1508. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45646-9>
104. Tedesco B, Vendredy L, Timmerman V, et al. The chaperone-assisted selective autophagy complex dynamics and dysfunctions. *Autophagy*. 2023;19(6):1619-1641. DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2160564>
105. Stürner E, Behl C. The Role of the Multifunctional BAG3 Protein in Cellular Protein Quality Control and in Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017;10:177. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00177>
106. Klimek C, Kathage B, Wördehoff J, et al. BAG3-mediated proteostasis at a glance. *Journal of Cell Science*. 2017;130(17):2781-2788. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.203679>
107. Gamerdinger M, Kaya AM, Wolfrum U, et al. BAG3 mediates chaperone-based aggresome-targeting and selective autophagy of misfolded proteins. *EMBO Reports*. 2011;12:149-156. DOI: <https://doi.org/10.1038/embor.2010.203>
108. Zhang K, Wang A, Zhong K, et al. UBQLN2-HSP70 axis reduces poly-Gly-Ala aggregates and alleviates behavioral defects in the *C9ORF72* animal model. *Neuron*. 2021;109(12):1949-1962.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.04.023>
109. Babazadeh A, Rayner SL, Lee A, et al. TDP-43 as a therapeutic target in neurodegenerative diseases: Focusing on motor neuron disease and frontotemporal dementia. *Ageing Research Reviews*. 2023;92:102085. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102085>
110. Gu J, He Y, He C, et al. Advances in the structures, mechanisms and targeting of molecular chaperones. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10:84. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02166-2>
111. Velasco-Carneros L, Bernardo-Seisdedos G, Maréchal J-D, et al. Pseudophosphorylation of single residues of the J-domain of DNAJA2 regulates the holding/folding balance of the Hsc70 system. *Protein Science*. 2024;33(8):e5105. DOI: <https://doi.org/10.1002/pro.5105>
112. Prasad A, Bharathi V, Sivalingam V, et al. Molecular Mechanisms of TDP-43 Misfolding and Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2019;12:25. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00025>
113. Patury S, Miyata Y, Gestwicki JE. Pharmacological targeting of the Hsp70 chaperone. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2009;9:1337-1351. DOI: <https://doi.org/10.2174/156802609789895674>
114. Verdés S, Navarro X, Bosch A. Targeting Amyotrophic Lateral Sclerosis with Gene Therapy: From Silencing Genes to Enhancing Neuroprotection. *Human Gene Therapy*. 2025;36:1173-1198. DOI: <https://doi.org/10.1177/10430342251372898>
115. Merjane J, Chung R, Patani R, et al. Molecular mechanisms of amyotrophic lateral sclerosis as broad therapeutic targets for gene therapy applications utilizing adeno-associated viral vectors. *Medicinal Research Reviews*. 2023;43:829-854. DOI: <https://doi.org/10.1002/med.21937>
116. Zatssepina OG, Evgen'ev MB, Garbuz DG. Role of a Heat Shock Transcription Factor and the Major Heat Shock Protein Hsp70 in Memory Formation and Neuroprotection. *Cells*. 2021;10(7):1638. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10071638>
117. Silvestro S, Raffaele I, Mazzon E. Modulating Stress Proteins in Response to Therapeutic Interventions for Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(22):16233. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242216233>
118. Scozzari S, Columbro SF, Favagrossa M, et al. Lysine deacetylation inhibition reverses TDP-43 mislocalization and in combination with arimocloamol ameliorates neuromuscular pathology. *bioRxiv*. 2024;2024:628528. DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.12.15.628528>
119. Perni M, Mannini B. Targeting Protein Aggregation in ALS. *Biomolecules*.

- 2024;14(10):1324. DOI:  
<https://doi.org/10.3390/biom14101324>
120. Pelaez MC, Fiore F, Laroche N, et al. Reversal of cognitive deficits in FUSR521G amyotrophic lateral sclerosis mice by arimoclolol and a class I histone deacetylase inhibitor independent of heat shock protein induction. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2024;21(5):e00388. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.neurot.2024.e00388>
121. Choudhary A, Kumar P, Jagtap YA, et al. Mechanistic insights of molecular chaperone Hsp70: Pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Brain Network Disorders*. 2025. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.bnd.2025.05.001>
122. Meglio M. Arimoclolol Granted Fast Track Designation for Amyotrophic Lateral Sclerosis [Internet]. *Neurology Live*. 2020 [cited 2024 Nov 25]. Available from: <https://www.neurologylive.com/view/arimoclolol-granted-fast-track-designation-for-amyotrophic-lateral-sclerosis>
123. Benatar M, Wu J, Andersen PM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclolol in rapidly progressive *SOD1* ALS. *Neurology*. 2018;90(7):e565-e574. DOI:  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004960>
124. Coyne AN, Lorenzini I, Chou CC, et al. Post-transcriptional Inhibition of Hsc70-4/HSPA8 Expression Leads to Synaptic Vesicle Cycling Defects in Multiple Models of ALS. *Cell Reports*. 2017;21(1):110-125. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2017.09.028>
125. Gregory JM, Barros TP, Meehan S, et al. The Aggregation and Neurotoxicity of TDP-43 and Its ALS-Associated 25 kDa Fragment Are Differentially Affected by Molecular Chaperones in *Drosophila*. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31899. DOI:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031899>
126. Li D-Y, Liang S, Wen J-H, et al. Extracellular HSPs: The Potential Target for Human Disease Therapy. *Molecules*. 2022;27(7):2361. DOI:  
<https://doi.org/10.3390/molecules27072361>
127. Gifondorwa DJ, Robinson MB, Hayes CD, et al. Exogenous delivery of heat shock protein 70 increases lifespan in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(48):13173-13180. DOI:  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4057-07.2007>
128. Vinokurov AY, Palalov AA, Kritskaya KA, et al. Cell-Permeable HSP70 Protects Neurons and Astrocytes Against Cell Death in the Rotenone-Induced and Familial Models of Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology*. 2024;61:7785-7795. DOI:  
<https://doi.org/10.1007/s12035-024-04077-9>
129. Ogbodo E, Michelangeli F, Williams JHH. Exogenous heat shock proteins HSPA1A and HSPB1 regulate TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-10 secretion from monocytic cells. *FEBS Open Bio*. 2023;13(10):1922-1940. DOI:  
<https://doi.org/10.1002/2211-5463.13695>
130. Wieten L, van der Zee R, Goedemans R, et al. Hsp70 expression and induction as a readout for detection of immune modulatory components in food. *Cell Stress and Chaperones*. 2010;15(1):25-37. DOI:  
<https://doi.org/10.1007/s12192-009-0119-8>
131. Seminary ER, Sison SL, Ebert AD. Modeling Protein Aggregation and the Heat Shock Response in ALS iPSC-Derived Motor Neurons. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:86. DOI:  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00086>
132. Tukaj S, Mantej J, Sobala M, et al. Therapeutic Implications of Targeting Heat Shock Protein 70 by Immunization or Antibodies in Experimental Skin Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:614320. DOI:  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614320>
133. Hu B, Liu G, Zhao K, et al. Diversity of extracellular HSP70 in cancer: advancing from a molecular biomarker to a novel therapeutic target. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1388999. DOI:  
<https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1388999>
134. Sapozhnikov AM, Klinkova AV, Shustova OA, et al. A Novel Approach to Anticancer Therapy: Molecular Modules Based on the Barnase:Barstar Pair for Targeted Delivery of HSP70 to Tumor Cells. *Acta Naturae*. 2018;10(3):85-91. DOI:  
<https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-3-85-91>
135. Alekseeva LG, Ovsyanikova OV, Schulga AA, et al. Targeted Delivery of HSP70 to Tumor Cells via Supramolecular Complex Based on HER2-Specific DARPIn9\_29 and the Barnase:Barstar Pair. *Cells*. 2024;13(4):317. DOI:  
<https://doi.org/10.3390/cells13040317>
136. Гарбуз ДГ, Зацепина ОГ, Евгеньев МБ. Основной стрессовый белок человека (Hsp70) как фактор белкового гомеостаза и цитокин-подобный регулятор. Молекулярная

- биология. 2019;53:200-217. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026898419020058>
137. Song J-M, Liu H-X, Li Y, et al. Extracellular heat-shock protein 70 aggravates cerulein-induced pancreatitis through toll-like receptor-4 in mice. *Chinese Medical Journal*. 2008;121(15):1420-1425. DOI: <https://doi.org/10.1097/00029330-200808010-00016>
138. Hulina A, Rajković MG, Despot DJ, et al. Extracellular Hsp70 induces inflammation and modulates LPS/LTA-stimulated inflammatory response in THP-1 cells. *Cell Stress and Chaperones*. 2018;23(3):373-384. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-017-0847-0>
139. Jagaraj CJ, Shadfar S, Kashani SA, et al. Molecular hallmarks of ageing in amyotrophic lateral sclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2024;81:111. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05164-9>
140. Amisshah HA, Antwi MH, Amisshah TA, et al. More than Just Protein Folding: The Epichaperome, Mastermind of the Cancer Cell. *Cells*. 2025;14(3):204. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14030204>
141. Keeler AM, Zhan W, Ram S, et al. The curious case of AAV immunology. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*. 2025;33(5):1946-1965. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.03.037>
142. Harkins AL, Ambegaokar PP, Keeler AM. Immune responses to central nervous system directed adeno-associated virus gene therapy: Does direct CNS delivery make a difference? *Neurotherapeutics: Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2024;21(4):e00435. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2024.e00435>
143. Reynaud-Dulaurier R, Decressac M. PHP.B/eB Vectors Bring New Successes to Gene Therapy for Brain Diseases. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:582979. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.582979>
144. Giannelli SG, Luoni M, Iannielli A, et al. New AAV9 engineered variants with enhanced neurotropism and reduced liver off-targeting in mice and marmosets. *iScience*. 2024;27(5):109777. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109777>
145. Jiang Q, Liu J, Huang S, et al. Antiageing strategy for neurodegenerative diseases: from mechanisms to clinical advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10:76. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02145-7>
146. Wang S, Jiang Y, Yang A, et al. The Expanding Burden of Neurodegenerative Diseases: An Unmet Medical and Social Need. *Aging and Disease*. 2024;16(5):2937-2952. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2024.1071>
147. Vasta R, Callegaro S, Canosa A, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis Prevalence Projection in 2040: A Less Rare Disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2025;13(2):379-386. DOI: <https://doi.org/10.1002/acn3.70226>
148. Su D, Cui Y, He C, et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. *BMJ*. 2025;388:e080952. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-080952>
149. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):13954. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>
150. Fereshtehnejad S-M, Lökk J. Healthcare Complexities in Neurodegenerative Proteinopathies: A Narrative Review. *Healthcare*. 2025;13(15):1873. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare13151873>
151. García-González N, Gonçalves-Sánchez J, Gómez-Nieto R, et al. Advances and Challenges in Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(23):12485. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252312485>
152. Shen W, Liu S, Ou L. rAAV immunogenicity, toxicity, and durability in 255 clinical trials: A meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1001263. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1001263>

## References

- Gadhav DG, Sugandhi VV, Jha SK, et al. Neurodegenerative disorders: Mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance. *Ageing Research Reviews*. 2024;99:102357. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102357>
- Muddapu VR, Dharshini SAP, Chakravarthy VS, et al. Neurodegenerative Diseases – Is Metabolic Deficiency the Root Cause? *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:213. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00213>

3. Maresova P, Hruska J, Klimova B, et al. Activities of Daily Living and Associated Costs in the Most Widespread Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Clinical Interventions in Aging*. 2020;15:1841-1862. DOI: <https://doi.org/10.2147/cia.s264688>
4. Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nature Neuroscience* 2018;21:1332-1340. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0235-9>
5. Fanlo-Ucar H, Picón-Pagès P, Herrera-Fernández V, et al. The Dual Role of Amyloid Beta-Peptide in Oxidative Stress and Inflammation: Unveiling Their Connections in Alzheimer's Disease Etiopathology. *Antioxidants*. 2024;13(10):1208. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13101208>
6. Gallardo G, Holtzman DM. Amyloid- $\beta$  and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease. In: Takashima A, Wolozin B, Buee L, editors. *Tau Biology. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1184. Singapore: Springer Singapore; 2019. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8\\_16](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8_16)
7. Espay AJ, Lees AJ. Loss of monomeric alpha-synuclein (synucleinopenia) and the origin of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2024;122:106077. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.106077>
8. Surguchev AA, Surguchov A. Synucleins and Gene Expression: Ramblers in a Crowd or Cops Regulating Traffic? *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017;10:224. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00224>
9. Zhou Y, Liu S, Öztürk A, et al. FUS-regulated RNA metabolism and DNA damage repair: Implications for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia pathogenesis. *Rare Diseases*. 2014;2:e29515. DOI: <https://doi.org/10.4161/rdis.29515>
10. Mezzini R, Flynn LL, Pitout IL, et al. ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:1310. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01310>
11. Zhou W, Xu R. Current insights in the molecular genetic pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17:1189470. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1189470>
12. Wilson DM, Cookson MR, Van Den Bosch L, et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*. 2023;186:693-714. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.032>
13. Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature Medicine*. 2004;10:S18-S25. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn1434>
14. Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*. 2010;140:918-934. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>
15. Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Research*. 2019;29:347-364. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>
16. Yao W, Yang H, Yang J. Small-molecule drugs development for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:1019412. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1019412>
17. Mahase E. Aducanumab: European agency rejects Alzheimer's drug over efficacy and safety concerns. *BMJ*. 2021;n3127. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n3127>
18. Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023;22:185-212. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00612-2>
19. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(1):9-21. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212948>
20. Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9:211. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3>
21. Simonini C, Zucchi E, Martinelli I, et al. Neurodegenerative and neuroinflammatory changes in SOD1-ALS patients receiving tofersen. *Scientific Reports*. 2025;15:11034. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-94984-1>
22. McGuigan A, Blair HA. Tofersen: A Review in Amyotrophic Lateral Sclerosis Associated with SOD1 Mutations. *CNS Drugs*. 2025;39:903-912. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-025-01204-5>
23. Wang D, Kowalewski EK, Koch G. Application of Meta-analysis to Evaluate Relationships Among ARIA-E Rate, Amyloid Reduction Rate, and Clinical Cognitive Response in Amyloid Therapeutic Clinical Trials for Early

- Alzheimer's Disease. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*. 2022;56:501-516. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00390-4>
24. Duranti E, Cordani N, Villa C. Edaravone: A Novel Possible Drug for Cancer Treatment? *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(3):1633. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25031633>
25. Díaz-Villanueva JF, Díaz-Molina R, García-González V. Protein Folding and Mechanisms of Proteostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(8):17193-17230. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms160817193>
26. Beretta G, Shala AL. Impact of Heat Shock Proteins in Neurodegeneration: Possible Therapeutical Targets. *Annals of Neurosciences*. 2022;29(1):71-82. DOI: <https://doi.org/10.1177/09727531211070528>
27. Sin O, Nollen EAA. Regulation of protein homeostasis in neurodegenerative diseases: the role of coding and non-coding genes. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015;72:4027-4047. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1985-0>
28. Kim YE, Hipp MS, Bracher A, et al. Molecular Chaperone Functions in Protein Folding and Proteostasis. *Annual Review of Biochemistry*. 2013;82:323-355. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060208-092442>
29. Rutledge BS, Choy W-Y, Duennwald ML. Folding or holding?—Hsp70 and Hsp90 chaperoning of misfolded proteins in neurodegenerative disease. *Journal of Biological Chemistry*. 2022;298:101905. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101905>
30. Singh MK, Han S, Ju S, et al. Hsp70: A Multifunctional Chaperone in Maintaining Proteostasis and Its Implications in Human Disease. *Cells*. 2025;14(7):509. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14070509>
31. Asea A. Chaperokine-induced signal transduction pathways. *Exercise Immunology Review*. 2003;9:25-33.
32. Baughman HER, Clouser AF, Klevit RE, et al. HspB1 and Hsc70 chaperones engage distinct tau species and have different inhibitory effects on amyloid formation. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293:2687-2700. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.803411>
33. Zhang L, Yang L, Du K. Exosomal HSPB1, interacting with FUS protein, suppresses hypoxia-induced ferroptosis in pancreatic cancer by stabilizing Nrf2 mRNA and repressing P450. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2024;28:e18209. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.18209>
34. Li Y, Gu J, Wang C, et al. Hsp70 exhibits a liquid-liquid phase separation ability and chaperones condensed FUS against amyloid aggregation. *iScience*. 2022;25(6):104356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104356>
35. Lackie RE, Maciejewski A, Ostapchenko VG, et al. The Hsp70/Hsp90 Chaperone Machinery in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neuroscience*. 2017;11:254. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00254>
36. Tóth ME, Szegedi V, Varga E, et al. Overexpression of Hsp27 ameliorates symptoms of Alzheimer's disease in APP/PS1 mice. *Cell Stress and Chaperones*. 2013;18:759-771. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-013-0428-9>
37. François-Moutal L, Scott DD, Ambrose AJ, et al. Heat shock protein Grp78/BiP/HspA5 binds directly to TDP-43 and mitigates toxicity associated with disease pathology. *Scientific Reports*. 2022;12:8140. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12191-8>
38. Comaduran MF, Minotti S, Jacob-Tomas S, et al. Impact of histone deacetylase inhibition and arimoclomol on heat shock protein expression and disease biomarkers in primary culture models of familial ALS. *Cell Stress and Chaperones*. 2024;29:359-380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cstres.2024.03.010>
39. Hästbacka HSE, Da Silva AJ, Sistonen L, et al. A guide to heat shock factors as multifunctional transcriptional regulators. *FEBS Journal*. 2025;292(16):4133-4155. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.70139>
40. Alasady MJ, Mendillo ML. The heat shock factor code: Specifying a diversity of transcriptional regulatory programs broadly promoting stress resilience. *Cell Stress and Chaperones*. 2024;29(6):735-749. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cstres.2024.10.006>
41. Roos-Mattjus P, Sistonen L. Interplay between mammalian heat shock factors 1 and 2 in physiology and pathology. *FEBS Journal*. 2022;289:7710-7725. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.16178>
42. Turturici G, Sconzo G, Geraci F. Hsp70 and Its Molecular Role in Nervous System Diseases. *Biochemistry Research International*. 2011;2011:618127. DOI: <https://doi.org/10.1155/2011/618127>
43. Sun Y, Zhang J, Chen S. Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by the heat shock protein 70 inducer, geranylgeranylacetone,

- in APP/PS1 transgenic mice via the ERK/p38 MAPK signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;14(6):5267-5274. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5253>
44. Barbieri EM, Linsenmeier M, Whiteman KR, et al. Scouring the human Hsp70 network uncovers diverse chaperone safeguards buffering TDP-43 toxicity. *bioRxiv*. 2025:2025.05.10.653282. DOI: <https://doi.org/10.1101/2025.05.10.653282>
45. Dubrez L, Causse S, Borges Bonan N, et al. Heat-shock proteins: chaperoning DNA repair. *Oncogene*. 2020;39:516-529. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1016-y>
46. Cudkowicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, et al. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2013;12(11):1059-1067. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70221-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70221-7)
47. Cudkowicz ME, Shefner JM, Simpson E, et al. Arimoclomol at dosages up to 300 mg/day is well tolerated and safe in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve*. 2008;38(1):837-844. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.21059>
48. Dukay B, Csoboz B, Tóth ME. Heat-Shock Proteins in Neuroinflammation. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:920. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00920>
49. Saxena SK, Sharma D, Kumar S, et al. Decoding the role of large heat shock proteins in the progression of neuroinflammation-mediated neurodegenerative disorders. *Neuroprotection*. 2025;3(1):48-62. DOI: <https://doi.org/10.1002/nep3.68>
50. Rosenzweig R, Nilleghoda NB, Mayer MP, et al. The Hsp70 chaperone network. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2019;20:665-680. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0133-3>
51. Kang Z, Lin Y, Su C, et al. Hsp70 ameliorates sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and cognitive impairment in mice. *Brain Research Bulletin*. 2023;204:110791. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110791>
52. Xie Q, Li K, Chen Y, et al. Gene therapy breakthroughs in ALS: a beacon of hope for 20% of ALS patients. *Translational Neurodegeneration*. 2025;14:19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40035-025-00477-6>
53. Venediktov AA, Bushueva OY, Kudryavtseva VA, et al. Closest horizons of Hsp70 engagement to manage neurodegeneration. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2023;16:1230436. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1230436>
54. Piavchenko GA, Pokidova KS, Kuzmin EA, et al. Quantitative Immunofluorescence Mapping of HSP70's Neuroprotective Effects in FUS-ALS Mouse Models. *Applied Sciences*. 2024;14(24):11614. DOI: <https://doi.org/10.3390/app142411614>
55. Bobkova NV, Chuvakova LN, Kononova SV, et al. Similar Normalizing Effect of HSP70 and YB-1 Stress Proteins on the Brain Transcription of a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*. 2025;62:13616-13635. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05135-6>
56. Mateju D, Franzmann TM, Patel A, et al. An aberrant phase transition of stress granules triggered by misfolded protein and prevented by chaperone function. *EMBO Journal*. 2017;36:1669-1687. DOI: <https://doi.org/10.15252/emj.201695957>
57. Akaree N, Secco V, Levy-Adam F, et al. Regulation of physiological and pathological condensates by molecular chaperones. *FEBS Journal*. 2025;292(13):3271-3297. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.17390>
58. Chen H-J, Mitchell JC, Novoselov S, et al. The heat shock response plays an important role in TDP-43 clearance: evidence for dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2016;139(Pt 5):1417-1432. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aww028>
59. Rozales K, Younis A, Saida N, et al. Differential roles for DNAJ isoforms in HTT-polyQ and FUS aggregation modulation revealed by chaperone screens. *Nature Communications*. 2022;13:516. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-27982-w>
60. Bronovitsky E, Chaprov K, Khizeva A, et al. Retrospective Study of the Physiological and Molecular Features of the S-FUS (1-359) Mouse Transgenic Model with an ALS-like Phenotype: Lifespan, Body Weight Dynamics, Movement Disorders, and Dysregulation of the Dopaminergic System. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2026;76:8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-025-02450-4>
61. Li L, Acioglu C, Heary RF, et al. Role of astroglial toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021;91:740-755. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.007>

62. Garbuz DG, Zatsepina OG, Evgen'ev MB. Beta Amyloid, Tau Protein, and Neuroinflammation: An Attempt to Integrate Different Hypotheses of Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Molecular Biology*. 2021;55:734-747. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0026898421050049>
63. Bobkova NV, Evgen'ev M, Garbuz DG, et al. Exogenous Hsp70 delays senescence and improves cognitive function in aging mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(52):16006-16011. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1516131112>
64. Evgen'ev M, Bobkova N, Krasnov G, et al. The Effect of Human HSP70 Administration on a Mouse Model of Alzheimer's Disease Strongly Depends on Transgenicity and Age. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;67(4):1391-1404. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-180987>
65. Evgen'ev MB, Krasnov GS, Nesterova IV, et al. Molecular Mechanisms Underlying Neuroprotective Effect of Intranasal Administration of Human Hsp70 in Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;59(4):1415-1426. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170398>
66. Valle-Medina A, Calzada-Mendoza CC, Ocharan-Hernández ME, et al. Heat shock protein 70 in Alzheimer's disease and other dementias: A possible alternative therapeutic. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2025;9:25424823241307021. DOI: <https://doi.org/10.1177/25424823241307021>
67. Lu R-C, Tan M-S, Wang H, et al. Heat shock protein 70 in Alzheimer's disease. *BioMed Research International*. 2014;2014:435203. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/435203>
68. Evans CG, Wisén S, Gestwicki JE. Heat shock proteins 70 and 90 inhibit early stages of amyloid beta-(1-42) aggregation *in vitro*. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281:33182-33191. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M606192200>
69. Bobkova NV, Garbuz DG, Nesterova I, et al. Therapeutic effect of exogenous Hsp70 in mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;38:425-435. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-130779>
70. Kundel F, De S, Flagmeier P, et al. Hsp70 Inhibits the Nucleation and Elongation of Tau and Sequesters Tau Aggregates with High Affinity. *ACS Chemical Biology*. 2018;13(3):636-646. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchembio.7b01039>
71. Patterson KR, Ward SM, Combs B, et al. Heat shock protein 70 prevents both tau aggregation and the inhibitory effects of preexisting tau aggregates on fast axonal transport. *Biochemistry*. 2011;50(47):10300-10310. DOI: <https://doi.org/10.1021/bi2009147>
72. Moloney TC, Hyland R, O'Toole D, et al. Heat shock protein 70 reduces  $\alpha$ -synuclein-induced predegenerative neuronal dystrophy in the  $\alpha$ -synuclein viral gene transfer rat model of Parkinson's disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2014;20(1):50-58. DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.12200>
73. Luk KC, Mills IP, Trojanowski JQ, et al. Interactions between Hsp70 and the hydrophobic core of alpha-synuclein inhibit fibril assembly. *Biochemistry*. 2008;47(47):12614-12625. DOI: <https://doi.org/10.1021/bi801475r>
74. King S, Dubey AR, Kumar P, et al. Molecular Chaperones' Potential against Defective Proteostasis of Amyotrophic Lateral Sclerosis Cells. 2023;12(9):1302. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12091302>
75. Agrawal M, Biswas A. Molecular diagnostics of neurodegenerative disorders. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2015;2:54. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00054>
76. Duranti E, Villa C. Molecular Investigations of Protein Aggregation in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;24(1):704. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010704>
77. Kuhn MA, Williams LM. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Motor Neuron Disease. In: Weissbrod PA, Francis DO, editors. *Neurologic and Neurodegenerative Diseases of the Larynx*, Cham: Springer International Publishing; 2020. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-28852-5\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-28852-5_11)
78. Rummens J, Da Cruz S. RNA-binding proteins in ALS and FTD: from pathogenic mechanisms to therapeutic insights. *Molecular Neurodegeneration*. 2025;20:64. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-025-00851-y>
79. Xu Z, Yang C. TDP-43-The key to understanding amyotrophic lateral sclerosis. *Rare Diseases*. 2014;2(1):e944443. DOI: <https://doi.org/10.4161/21675511.2014.944443>
80. Tiwari S, Fauvet B, Assenza S, et al. A fluorescent multi-domain protein reveals the unfolding mechanism of Hsp70. *Nature Chemical Biology*. 2023;19(2):198-205. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41589-022-01162-9>

81. Gu J, Wang C, Hu R, et al. Hsp70 chaperones TDP-43 in dynamic, liquid-like phase and prevents it from amyloid aggregation. *Cell Research*. 2021;31:1024-1027. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00526-5>
82. Hu L, Mao S, Lin L, et al. Stress granules in the spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis: The correlation and promising therapy. *Neurobiology of Disease*. 2022;170:105749. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105749>
83. Bentmann E, Haass C, Dormann D. Stress granules in neurodegeneration—lessons learnt from TAR DNA binding protein of 43 kDa and fused in sarcoma. *FEBS Journal*. 2013;280(18):4348-4370. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.12287>
84. Carey JL, Guo L. Liquid-Liquid Phase Separation of TDP-43 and FUS in Physiology and Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;9:826719. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.826719>
85. Babinchak WM, Haider R, Dumm BK, et al. The role of liquid-liquid phase separation in aggregation of the TDP-43 low-complexity domain. *Journal of Biological Chemistry*. 2019;294(16):6306-6317. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.007222>
86. Wang C, Duan Y, Duan G, et al. Stress Induces Dynamic, Cytotoxicity-Antagonizing TDP-43 Nuclear Bodies via Paraspeckle LncRNA NEAT1-Mediated Liquid-Liquid Phase Separation. *Molecular Cell*. 2020;79(7):443-458.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.06.019>
87. Agnihotri D, Lee C-C, Lu P-C, et al. C9ORF72 poly-PR induces TDP-43 nuclear condensation via NEAT1 and is modulated by HSP70 activity. *Cell Reports*. 2025;44(1):115173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.115173>
88. Fonda BD, Jami KM, Boulos NR, et al. Identification of the Rigid Core for Aged Liquid Droplets of an RNA-Binding Protein Low Complexity Domain. *Journal of the American Chemical Society*. 2021;143(17):6657-6668. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.1c02424>
89. Yu H, Lu S, Gasior K, et al. HSP70 chaperones RNA-free TDP-43 into anisotropic intranuclear liquid spherical shells. *Science*. 2021;371(6529):eabb4309. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb4309>
90. Kitamura A, Iwasaki N, Kinjo M. Molecular chaperone HSP70 prevents formation of inclusion bodies of the 25-kDa C-terminal fragment of TDP-43 by preventing aggregate accumulation. *Cell Stress and Chaperones*. 2018;23:1177-1183. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-018-0930-1>
91. Piavchenko GA, Pokidova KS, Kuzmin EA, et al. Overexpression of HSP70 in mice with mutant FUS protein is accompanied by a mitigated neurodegeneration in limbic system. *Sechenov Medical Journal*. 2025;16:4-19. DOI: <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2025.16.1.4-19>
92. Kalmar B, Lu C-H, Greensmith L. The role of heat shock proteins in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The therapeutic potential of Arimocloamol. *Pharmacology and Therapeutics*. 2014;141(1):40-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.08.003>
93. Yang Y, Rye HS. How does protein aggregate structure affect mechanisms of disaggregation? *Biochemical Society Transactions*. 2025;53(4):881-895. DOI: <https://doi.org/10.1042/BST20253077>
94. Penke B, Bogár F, Crul T, et al. Heat Shock Proteins and Autophagy Pathways in Neuroprotection: From Molecular Bases to Pharmacological Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(1):325. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19010325>
95. Vilar JMG, Rubi JM, Saiz L. Chaperone-Driven Entropic Separation of Amyloid Nanofilament Bundles. *Physical Review X*. 2025;15:011041. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevX.15.011041>
96. Rukes V, Rebeaud ME, Perrin LW, et al. Single-molecule evidence of Entropic Pulling by Hsp70 chaperones. *Nature Communications*. 2024;15:8604. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52674-y>
97. Beton JG, Monistrol J, Wentink A, et al. Cooperative amyloid fibre binding and disassembly by the Hsp70 disaggregase. *EMBO Journal*. 2022;41:EMBJ2021110410. DOI: <https://doi.org/10.15252/emboj.2021110410>
98. Mas G, Hiller S. Mechanism of ATP hydrolysis in the Hsp70 BiP nucleotide-binding domain. *Nature Communications*. 2025;16:5086. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60343-x>
99. Szewczyk B, Günther R, Japtok J, et al. FUS ALS neurons activate major stress pathways and reduce translation as an early protective mechanism against neurodegeneration. *Cell Reports*. 2023;42(2):112025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112025>

100. Xu L, Nitika, Hasin N, et al. Rapid deacetylation of yeast Hsp70 mediates the cellular response to heat stress. *Scientific Reports*. 2019;9:16260. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52545-3>
101. Griffith AA, Holmes W. Fine Tuning: Effects of Post-Translational Modification on Hsp70 Chaperones. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4207. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174207>
102. Nitika, Porter CM, Truman AW, et al. Post-translational modifications of Hsp70 family proteins: Expanding the chaperone code. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(31):10689-10708. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.011666>
103. San Gil R, Pascovici D, Venturato J, et al. A transient protein folding response targets aggregation in the early phase of TDP-43-mediated neurodegeneration. *Nature Communications*. 2024;15:1508. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45646-9>
104. Tedesco B, Vendredy L, Timmerman V, et al. The chaperone-assisted selective autophagy complex dynamics and dysfunctions. *Autophagy*. 2023;19(6):1619-1641. DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2160564>
105. Stürner E, Behl C. The Role of the Multifunctional BAG3 Protein in Cellular Protein Quality Control and in Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017;10:177. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00177>
106. Klimek C, Kathage B, Wördehoff J, et al. BAG3-mediated proteostasis at a glance. *Journal of Cell Science*. 2017;130(17):2781-2788. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.203679>
107. Gamerdinger M, Kaya AM, Wolfrum U, et al. BAG3 mediates chaperone-based aggresome-targeting and selective autophagy of misfolded proteins. *EMBO Reports*. 2011;12:149-156. DOI: <https://doi.org/10.1038/embor.2010.203>
108. Zhang K, Wang A, Zhong K, et al. UBQLN2-HSP70 axis reduces poly-Gly-Ala aggregates and alleviates behavioral defects in the *C9ORF72* animal model. *Neuron*. 2021;109(12):1949-1962.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.04.023>
109. Babazadeh A, Rayner SL, Lee A, et al. TDP-43 as a therapeutic target in neurodegenerative diseases: Focusing on motor neuron disease and frontotemporal dementia. *Ageing Research Reviews*. 2023;92:102085. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102085>
110. Gu J, He Y, He C, et al. Advances in the structures, mechanisms and targeting of molecular chaperones. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10:84. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02166-2>
111. Velasco-Carneros L, Bernardo-Seisdedos G, Maréchal J-D, et al. Pseudophosphorylation of single residues of the J-domain of DNAJA2 regulates the holding/folding balance of the Hsc70 system. *Protein Science*. 2024;33(8):e5105. DOI: <https://doi.org/10.1002/pro.5105>
112. Prasad A, Bharathi V, Sivalingam V, et al. Molecular Mechanisms of TDP-43 Misfolding and Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2019;12:25. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00025>
113. Patury S, Miyata Y, Gestwicki JE. Pharmacological targeting of the Hsp70 chaperone. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2009;9:1337-1351. DOI: <https://doi.org/10.2174/156802609789895674>
114. Verdés S, Navarro X, Bosch A. Targeting Amyotrophic Lateral Sclerosis with Gene Therapy: From Silencing Genes to Enhancing Neuroprotection. *Human Gene Therapy*. 2025;36:1173-1198. DOI: <https://doi.org/10.1177/10430342251372898>
115. Merjane J, Chung R, Patani R, et al. Molecular mechanisms of amyotrophic lateral sclerosis as broad therapeutic targets for gene therapy applications utilizing adeno-associated viral vectors. *Medicinal Research Reviews*. 2023;43:829-854. DOI: <https://doi.org/10.1002/med.21937>
116. Zatsepina OG, Evgen'ev MB, Garbuz DG. Role of a Heat Shock Transcription Factor and the Major Heat Shock Protein Hsp70 in Memory Formation and Neuroprotection. *Cells*. 2021;10(7):1638. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10071638>
117. Silvestro S, Raffaele I, Mazzon E. Modulating Stress Proteins in Response to Therapeutic Interventions for Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(22):16233. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242216233>
118. Scozzari S, Columbro SF, Favagrossa M, et al. Lysine deacetylation inhibition reverses TDP-43 mislocalization and in combination with arimoclochol ameliorates neuromuscular pathology. *bioRxiv*. 2024;2024:628528. DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.12.15.628528>
119. Perni M, Mannini B. Targeting Protein Aggregation in ALS. *Biomolecules*. 2024;14(10):1324. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom14101324>

120. Pelaez MC, Fiore F, Larochelle N, et al. Reversal of cognitive deficits in FUSR521G amyotrophic lateral sclerosis mice by arimoclomol and a class I histone deacetylase inhibitor independent of heat shock protein induction. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2024;21(5):e00388. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2024.e00388>
121. Choudhary A, Kumar P, Jagtap YA, et al. Mechanistic insights of molecular chaperone Hsp70: Pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Brain Network Disorders*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bnd.2025.05.001>
122. Meglio M. Arimoclomol Granted Fast Track Designation for Amyotrophic Lateral Sclerosis [Internet]. *Neurology Live*. 2020 [cited 2024 Nov 25]. Available from: <https://www.neurologylive.com/view/arimoclomol-granted-fast-track-designation-for-amyotrophic-lateral-sclerosis>
123. Benatar M, Wu J, Andersen PM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclomol in rapidly progressive *SOD1* ALS. *Neurology*. 2018;90(7):e565-e574. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004960>
124. Coyne AN, Lorenzini I, Chou CC, et al. Post-transcriptional Inhibition of Hsc70-4/HSPA8 Expression Leads to Synaptic Vesicle Cycling Defects in Multiple Models of ALS. *Cell Reports*. 2017;21(1):110-125. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2017.09.028>
125. Gregory JM, Barros TP, Meehan S, et al. The Aggregation and Neurotoxicity of TDP-43 and Its ALS-Associated 25 kDa Fragment Are Differentially Affected by Molecular Chaperones in *Drosophila*. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31899. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031899>
126. Li D-Y, Liang S, Wen J-H, et al. Extracellular HSPs: The Potential Target for Human Disease Therapy. *Molecules*. 2022;27(7):2361. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27072361>
127. Gifondorwa DJ, Robinson MB, Hayes CD, et al. Exogenous delivery of heat shock protein 70 increases lifespan in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(48):13173-13180. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4057-07.2007>
128. Vinokurov AY, Palalov AA, Kritskaya KA, et al. Cell-Permeable HSP70 Protects Neurons and Astrocytes Against Cell Death in the Rotenone-Induced and Familial Models of Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology*. 2024;61:7785-7795. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04077-9>
129. Ogbodo E, Michelangeli F, Williams JHH. Exogenous heat shock proteins HSPA1A and HSPB1 regulate TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-10 secretion from monocytic cells. *FEBS Open Bio*. 2023;13(10):1922-1940. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13695>
130. Wieten L, van der Zee R, Goedemans R, et al. Hsp70 expression and induction as a readout for detection of immune modulatory components in food. *Cell Stress and Chaperones*. 2010;15(1):25-37. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-009-0119-8>
131. Seminary ER, Sison SL, Ebert AD. Modeling Protein Aggregation and the Heat Shock Response in ALS iPSC-Derived Motor Neurons. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:86. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00086>
132. Tukaj S, Mantej J, Sobala M, et al. Therapeutic Implications of Targeting Heat Shock Protein 70 by Immunization or Antibodies in Experimental Skin Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:614320. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614320>
133. Hu B, Liu G, Zhao K, et al. Diversity of extracellular HSP70 in cancer: advancing from a molecular biomarker to a novel therapeutic target. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1388999. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1388999>
134. Sapozhnikov AM, Klinkova AV, Shustova OA, et al. A Novel Approach to Anticancer Therapy: Molecular Modules Based on the Barnase:Barstar Pair for Targeted Delivery of HSP70 to Tumor Cells. *Acta Naturae*. 2018;10(3):85-91. DOI: <https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-3-85-91>
135. Alekseeva LG, Ovsyanikova OV, Schulga AA, et al. Targeted Delivery of HSP70 to Tumor Cells via Supramolecular Complex Based on HER2-Specific DARPIn9\_29 and the Barnase:Barstar Pair. *Cells*. 2024;13(4):317. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells13040317>
136. Garbuz DG, Zatsepina OG, Evgen'ev MB. The Major Human Stress Protein Hsp70 as a Factor of Protein Homeostasis and a Cytokine-Like Regulator. *Molecular Biology*. 2019;53:200-217. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026898419020058>
137. Song J-M, Liu H-X, Li Y, et al. Extracellular heat-shock protein 70 aggravates

cerulein-induced pancreatitis through toll-like receptor-4 in mice. *Chinese Medical Journal*. 2008;121(15):1420-1425. DOI: <https://doi.org/10.1097/00029330-200808010-00016>

138. Hulina A, Rajković MG, Despot DJ, et al. Extracellular Hsp70 induces inflammation and modulates LPS/LTA-stimulated inflammatory response in THP-1 cells. *Cell Stress and Chaperones*. 2018;23(3):373-384. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-017-0847-0>

139. Jagaraj CJ, Shadfar S, Kashani SA, et al. Molecular hallmarks of ageing in amyotrophic lateral sclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2024;81:111. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05164-9>

140. Amissah HA, Antwi MH, Amissah TA, et al. More than Just Protein Folding: The Epichaperome, Mastermind of the Cancer Cell. *Cells*. 2025;14(3):204. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14030204>

141. Keeler AM, Zhan W, Ram S, et al. The curious case of AAV immunology. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*. 2025;33(5):1946-1965. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.03.037>

142. Harkins AL, Ambegaokar PP, Keeler AM. Immune responses to central nervous system directed adeno-associated virus gene therapy: Does direct CNS delivery make a difference? *Neurotherapeutics: Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2024;21(4):e00435. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2024.e00435>

143. Reynaud-Dulaurier R, Decressac M. PHP.B/eB Vectors Bring New Successes to Gene Therapy for Brain Diseases. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:582979. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.582979>

144. Giannelli SG, Luoni M, Iannielli A, et al. New AAV9 engineered variants with enhanced neurotropism and reduced liver off-targeting in mice and marmosets. *iScience*. 2024;27(5):109777. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109777>

145. Jiang Q, Liu J, Huang S, et al. Antiageing strategy for neurodegenerative diseases: from mechanisms to clinical advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10:76. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02145-7>

146. Wang S, Jiang Y, Yang A, et al. The Expanding Burden of Neurodegenerative Diseases:

An Unmet Medical and Social Need. *Aging and Disease*. 2024;16(5):2937-2952. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2024.1071>

147. Vasta R, Callegaro S, Canosa A, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis Prevalence Projection in 2040: A Less Rare Disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2025;13(2):379-386. DOI: <https://doi.org/10.1002/acn3.70226>

148. Su D, Cui Y, He C, et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. *BMJ*. 2025;388:e080952. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-080952>

149. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):13954. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>

150. Fereshtehnejad S-M, Lökk J. Healthcare Complexities in Neurodegenerative Proteinopathies: A Narrative Review. *Healthcare*. 2025;13(15):1873. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare13151873>

151. García-González N, Gonçalves-Sánchez J, Gómez-Nieto R, et al. Advances and Challenges in Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(23):12485. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252312485>

152. Shen W, Liu S, Ou L. rAAV immunogenicity, toxicity, and durability in 255 clinical trials: A meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1001263. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1001263>

Статья поступила в редакцию 10 января 2026 г.  
Поступила после доработки 20 февраля 2026 г.  
Принята к печати 6 марта 2026 г.

Received 10 January 2026

Revised 20 February 2026

Accepted 6 March 2026

#### Информация об авторах

**Евгений Вадимович Брновицкий**, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [bronowickiy@gmail.com](mailto:bronowickiy@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8321-0729>.

**Кирилл Дмитриевич Чапров**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, руководитель группы моделирования протеинопатий, Институт физиологически активных веществ ФГБУН Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, г. Черноголовка, Российская Федерация, E-mail: chaprov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-1879>.

**Сергей Юрьевич Фуников**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов биологической адаптации ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация, E-mail: sergeifunikov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3336-6119>.

**Михаил Борисович Евгеньев**, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории молекулярных механизмов биологической адаптации ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация, E-mail: misha672011@yahoo.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3973-8454>.

**Алексей Анатольевич Устюгов**, доктор биологических наук, директор обособленного подразделения Институт физиологически активных веществ ФГБУН Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, г. Черноголовка, Российская Федерация, E-mail: alexey@ipac.ac.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1977-4797>.

### Information about the authors

**Evgeny V. Bronovitsky**, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, State University of Education, Moscow, Russia, E-mail: bronowickiy@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8321-0729>.

**Kirill D. Chaprov**, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Head of the Proteinopathy Modeling Group, Institute of Physiologically Active Compounds, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia, E-mail: chaprov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-1879>.

**Sergei Y. Funikov**, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Mechanisms of Biological Adaptation, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, E-mail: sergeifunikov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3336-6119>.

**Mikhail B. Evgen'ev**, Doct. Sci. (Biology), Professor, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Mechanisms of Biological Adaptation, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, E-mail: misha672011@yahoo.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3973-8454>.

**Alexey A. Ustyugov**, Doct. Sci. (Biology), Director of the Institute of Physiologically Active Compounds, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia, E-mail: alexey@ipac.ac.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1977-4797>.