

PROTEÍNA ANEXINA A1: ALVO TERAPÊUTICO NOS PROCESSOS INFLAMATÓRIOS

ANNEXIN A1 PROTEIN: THERAPEUTIC TARGET IN INFLAMMATORY PROCESSES

PROTEÍNA ANEXINA A1: OBJETIVO TERAPÊUTICO EN LOS PROCESOS INFLAMATÓRIOS

Rodolfo Teruo Takaoka*, Nathália Dias Sertório**, Karen Laiza Sales***, Kassiele Beatriz Pinto***, Ana Paula Girol****

Resumo

Introdução: A inflamação é uma importante resposta do hospedeiro contra agentes invasores. Contudo, precisa ser regulada para não causar danos nos tecidos e órgãos. Entre os mediadores anti-inflamatórios está a proteína Anexina A1, uma proteína de 37kDa que apresenta sítios de ligação ao cálcio e aos fosfolípidos de membrana e está envolvida na inibição das sínteses de eicosanoides e fosfolipase A2, induzidas por glicocorticoides. A ANXA1 é amplamente distribuída no organismo, especialmente em células relacionadas aos processos de defesa. Esta proteína exerce diferentes funções e pode ser relacionada a várias condições patológicas, como câncer e doenças autoimunes, além dos processos inflamatórios. Por essa razão, termo "anexinopatias" tem sido usado para definir as doenças humanas nas quais os níveis anormais de anexina contribuem para a patogênese. **Objetivo:** Diante da importância da ANXA1, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sobre o papel da proteína em processos inflamatórios. **Método:** Pesquisa bibliográfica realizada em sites especializados (SciELO, Bireme, Lilacs, Pubmed). **Resultados:** Após a descoberta de que a atividade biológica da ANXA1 poderia ser reproduzida pelos primeiros aminoácidos da porção N-terminal da proteína (peptídeo Ac2-26), tornou-se uma prática comum o uso dessas moléculas em modelos experimentais de inflamação aguda, crônica e sistêmica, o que permitiu o melhor entendimento dos mecanismos de ação da proteína em diferentes condições clínicas. Outro aspecto importante na biologia da ANXA1 tem sido o estudo do seu mecanismo de ação na superfície celular. Estudos indicam que a ANXA1 e os seus peptídeos miméticos ligam-se a uma classe específica de receptores transmembrana acoplados a proteína G, os receptores para peptídeos formilados (nFPR), o que conduziu a novas investigações sobre relações funcionais e moleculares entre a ANXA1 e a família de receptores FPR no desenvolvimento de doenças. **Conclusão:** A proteína ANXA1 é um potente mediador anti-inflamatório, sendo amplamente distribuída no organismo e fortemente envolvida no processo saúde-doença. Portanto, a ANXA1 é um importante alvo terapêutico para o desenvolvimento de novas estratégias no combate aos processos inflamatórios.

Palavras-chave: Inflamação. Anexina A1. Peptídeo mimético. Ac2-26. FPR.

Abstract

Introduction: Inflammation is an important host response against invading agents. However, it must be regulated to avoid causing damage to tissues and organs. Among the anti-inflammatory mediators there is the protein A1 Annexin, a 37kDa protein which exhibits calcium and phospholipid membrane binding sites and is involved in inhibition of glucocorticoids induced synthesis of eicosanoid and phospholipase A2. ANXA1 is widely distributed in the body, especially in defense processes related cells. This protein exerts different functions and may be related to several pathological conditions such as cancer and autoimmune diseases, beyond inflammatory processes. Therefore, the term "annexinopathy" has been used to define human disease in which abnormal levels of annexin contribute to pathogenesis. **Objective:** Given the importance of ANXA1, the aim of this work was to perform a review about the role of this protein in inflammatory processes. **Method:** Bibliographic research carried out in specialized sites (SciELO, Bireme, Lilacs, Pubmed). **Results:** After the discovery that the biological activity of ANXA1 could be reproduced by the first amino acids of the N-terminal protein portion (Ac2-26 peptide), it has become a common practice the use of these molecules in experimental models of acute, chronic and systemic inflammations, which allowed a better understanding of the protein action mechanisms in different clinical conditions. Another important aspect in the ANXA1 biology has been the study of its action mechanism on the cell surface. Studies indicate that ANXA1 and its mimetic peptides bind to a specific class of G protein coupled transmembrane receptors, the formylated peptides receptors (nFPR), leading to further investigations about functional and molecular relationships between ANXA1 and FPR family receptors in the development of diseases. **Conclusion:** The ANXA1 protein is a powerful anti-inflammatory agent, being widely distributed throughout the body and strongly involved in the health-disease process. Therefore, ANXA1 is an important therapeutic target for the development of new strategies to fight the inflammatory processes.

Keywords: Inflammation. Annexin A1. Mimetic peptide. Ac2-26. FPR.

Resumen

Introducción: Una inflamación es una importante respuesta del huésped contra los agentes invasores. Sin embargo, debe ajustarse para no dañar los tejidos y los órganos. Entre los mediadores anti-inflamatorios está una proteína Anexina A1, una proteína de 37kDa que se presentan en el calcio y los fosfolípidos de la membrana y se encuentra en la inibición de las síntesis de eicosanoides y fosfolipasa A2, induzidas por glicocorticoides. A ANXA1 é amplamente distribuida en el organismo, especialmente en las células relacionadas con los procesos de defensa. Esta proteína ejerce diferentes funciones y puede ser relacionada a varias condiciones patológicas, como cáncer y enfermedades autoinmunes, además de los procesos inflamatorios. Por esta razón, el término "anexinopatias" se ha utilizado para definir las enfermedades humanas en las que los niveles anormales de anexina contribuyen a la patogénesis. **Objetivo:** Ante la importancia de la ANXA1, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sobre el papel de la proteína en procesos inflamatorios. **Método:** Búsqueda bibliográfica realizada en sitios especializados (SciELO, Bireme, Lilacs, Pubmed). **Resultados:** Después del descubrimiento de que la actividad biológica de la ANXA1 podría ser reproducida por los primeros aminoácidos de la porción N-terminal de la proteína (péptido Ac2-26), se ha convertido en una práctica común el uso de estas moléculas en modelos experimentales de inflamación aguda, crónica y sistémica, lo que permitió el mejor entendimiento de los mecanismos de acción de la proteína en diferentes condiciones clínicas. Otro aspecto importante en la biología de la ANXA1 ha sido el estudio de su mecanismo de acción en la superficie celular. Los estudios indican que la ANXA1 y sus péptidos miméticos se unen a una clase específica de receptores transmembrana acoplados a la proteína G, los

*Acadêmico do sexto ano do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA) de Catanduva-SP.

**Médica graduada pelo curso de Medicina das FIPA.

***Biomédicas graduadas pelo curso de Biomedicina das FIPA.

**** Bióloga, mestre em Morfologia pela UNIFESP, doutora em Genética, área de concentração Biologia Celular e Molecular e pós-doutora em Imunomorfologia pela UNESP de São José do Rio Preto-SP. Coordenadora do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA). Professora (nível I) das disciplinas de Biologia Celular, Histologia e Embriologia das FIPA e docente da Pós-Graduação em Genética, UNESP de São José do Rio Preto-SP. Contato: anapaulagirol@hotmail.com

receptores para péptidos formados (nFPR), lo que condujo a nuevas investigaciones sobre relaciones funcionales y moleculares entre la ANXA1 y la familia de receptores FPR en el desarrollo de enfermedades. Conclusión: La proteína ANXA1 es un potente mediador anti-inflamatorio, siendo ampliamente distribuida en el organismo y fuertemente involucrada en el proceso salud-enfermedad. Por lo tanto, la ANXA1 es un importante objetivo terapéutico para el desarrollo de nuevas estrategias en el combate a los procesos inflamatorios.

Palabras clave: Inflamação. Anexina A1. Peptídeo mimético. Ac2-26. FPR.

INTRODUÇÃO

A inflamação é uma reação do hospedeiro a injúrias nos tecidos e tem o propósito fisiológico de restaurar a homeostase do tecido. No entanto, a inflamação não controlada ou não resolvida pode levar a danos nos tecidos, dando origem a um grande número de doenças inflamatórias crônicas, incluindo síndromes metabólicas e patologias autoimunes com eventual perda de função do órgão^{1,2}.

Além disso, sinais de inflamação persistentes não resolvidos não são apenas típicos de doenças inflamatórias crônicas, mas também aparecem como característica subjacente de uma variedade de doenças humanas, incluindo a doença de Alzheimer, a aterosclerose, doenças cardiovasculares e câncer².

Nos últimos anos tem ocorrido um avanço no entendimento dos mecanismos anti-inflamatórios que operam no organismo para suprimir a reação inflamatória, assegurando a homeostasia¹. O organismo, seguido de um insulto inflamatório, constrói uma rápida e coordenada resposta: os leucócitos são ativados e transmigrados para o tecido circundante, em direção ao local da inflamação³. Na fase inicial da resposta inflamatória ocorre a liberação de diversos mediadores pró-inflamatórios, tais como quimiocinas e moléculas de adesão². No entanto, devido à ação dos leucócitos extravasados ser altamente prejudicial ao organismo, é crucial que o processo inflamatório seja mantido sob controle e de maneira tempo-dependente³. Entre os mediadores anti-inflamatórios, particularmente a proteína endógena Anexina A1 (ANXA1), o primeiro membro caracterizado da superfamília das anexinas, atua para limitar o processo inflamatório⁴⁻⁷.

Diante da importância da ANXA1 no equilíbrio da resposta inflamatória, os objetivos desta revisão foram descrever a ANXA1, suas ações na resposta inflamatória e possibilidades terapêuticas.

MÉTODO

O trabalho foi elaborado por compilação de dados obtidos de pesquisa bibliográfica realizada em sites especializados (SciELO, Bireme, Lilacs, Pubmed). Os descritores usados para obtenção de artigos científicos foram: Inflamação, Anexina A1, peptídeo mimético, Ac2-26, FPR.

Anexina A1

A ANXA1, antigamente designada lipocortina 1, é uma proteína de 37 kDa que exhibe sítios de ligação ao cálcio e aos fosfolipídios de membrana, e está envolvida na inibição das sínteses de eicosanoides e fosfolipase A₂ (cPLA2), induzidas por glicocorticoides, o que confere propriedades anti-inflamatórias a esta proteína²⁻⁷. Treze membros da família das anexinas foram descritos e clonados em mamíferos e, em humanos, o gene ANXA1, está localizado na região cromossômica 9q12-9q21.2⁴.

Estruturalmente, as anexinas compreendem dois domínios, uma pequena região N-terminal, que varia em comprimento e composição e, um domínio central formado por quatro a oito repetições de uma sequência de 70 a 80 aminoácidos, altamente conservada⁴⁻⁷. Dois sítios de ligação ao cálcio são expressos na região convexa de cada repetição. Essa região faz face à membrana celular, enquanto a região côncava, com o domínio N-terminal, permanece livre para interagir com as proteínas citosólicas⁸. O domínio N-terminal é único para cada membro da superfamília, confere as atividades e funções específicas das anexinas e contém sítios para processos pós-traducionais, tais como, fosforilação, glicosilação e proteólise⁶⁻¹⁰. A representação esquemática da estrutura primária e o arranjo tridimensional da ANXA1 são mostrados na Figura 1.

Figura 1 - (A) Representação esquemática da estrutura primária da proteína ANXA1, com destaque do sítio ativo anti-inflamatório (peptídeo Ac2-26). (B) Ilustração do arranjo tridimensional dessa proteína⁹



Uma importante característica da ANXA1, que também é compartilhada por outros membros da família, é a habilidade para alterar a conformação durante a ligação aos cátions de cálcio¹⁰. Na presença de concentrações de cálcio \geq a 1 mM a ANXA1 é reestruturada, o que permite uma ligação fosfolipídica, em particular aos ácidos fosfolipídicos, por meio das regiões do domínio central. Essa interação ocorre concomitantemente ao rearranjo da região N-terminal, o que expõe seus aminoácidos ao ambiente extracelular e gera a forma ativa da proteína^{4,10}.

A ANXA1 é amplamente distribuída no organismo e pode ser encontrada em diversos tipos celulares como células endoteliais, epiteliais dos pulmões, intestinos, estômago, mama, rins e sinoviócitos^{4,10-14}, e também em células estromais, como os fibroblastos^{14,15}. No entanto, a expressão da ANXA1 tem sido observada especialmente em células relacionadas aos processos de defesa como neutrófilos^{2,12,16,17,18}, mastócitos^{15,17-19}, eosinófilos²⁰, monócitos e linfócitos^{18,21,22}.

Após a identificação da ANXA1 como um mediador endógeno das ações anti-inflamatórias dos GCs, o papel desta proteína nos processos inflamatórios tem sido extensamente explorado por diversos pesquisadores. Revisões da literatura têm evidenciado amplitude nos aspectos da biologia da ANXA1, que desempenha atividades desde o sistema nervoso central²³ até o imune adaptativo^{9,21,22,24}. Devido ao fato de exercer múltiplas funções em diferentes sistemas, entre elas, a fusão de membranas, fagocitose, proliferação e apoptose^{2,8,25} a ANXA1 também pode ser relacionada a várias condições patológicas, como câncer e doenças autoimunes^{4,26,27}, além dos processos inflamatórios. O termo "anexinopatias" tem sido usado para definir as doenças humanas nas quais os níveis anormais de anexina contribuem para a patogênese²⁸.

ANXA1 nos processos inflamatórios

A ANXA1, endógena ou exógena, regula as atividades das células imunes inatas, em particular o processo de geração de mediadores pró-inflamatórios e de transmigração^{4,10}. Esses efeitos garantem que níveis suficientes de ativação celular sejam alcançados, mas não excedidos, o que proporciona a homeostase do processo inflamatório.

O desenvolvimento de uma linhagem de camundongos deficientes para o gene ANXA1 contribuiu para melhorar o entendimento da proteína nos processos inflamatórios²⁹. Pesquisas desenvolvidas com esse modelo animal mostraram o aumento da expressão da COX-2 e da cPLA2 no pulmão e no timo. Esse fato sugeriu que as enzimas induzíveis COX-2 e cPLA2 podem ser indiretamente afetadas pela deleção do gene ANXA1^{30,31}. Outros estudos com camundongos deficientes para a ANXA1 também demonstraram expressão exacerbada da COX-2 em macrófagos após estímulo com CGs³² e nos tecidos cartilaginoso e ósseo durante o desenvolvimento esquelético³³. Ainda, no mesmo modelo animal, o aumento na expressão da COX-2 foi demonstrado na medula espinhal durante episódios dolorosos³⁴, indicando que a ANXA1 está relacionada à modulação da dor nociceptiva.

No modelo experimental de artrite induzida por antígeno, camundongos deficientes para a ANXA1 desenvolvem doença articular severa³⁵. A resposta inflamatória foi caracterizada por aumentos da migração celular para o líquido sinovial e expressão de RNAm das citocinas IL-1 β , TNF- α e IL-6, o que indicou a regulação endógena da ANXA1 na expressão de mediadores pró-inflamatórios. A exacerbção da resposta inflamatória, com aumento na liberação de citocinas, também foi observada na peritonite experimental induzida por zimosan em camundongos deficientes para ANXA1³⁶.

Após a descoberta de que a atividade biológica da ANXA1 poderia ser reproduzida pelos primeiros aminoácidos da porção N-terminal da proteína (peptídeo Ac2-26), ou por alguns peptídeos menores, tornou-se uma prática comum o uso dessas moléculas em modelos experimentais de inflamação aguda, crônica e sistêmica^{2,5,6}.

A administração de LPS em camundongos deficientes para a ANXA1 conduziu a letalidade em 48 horas, entretanto, a aplicação da proteína exógena recuperou o fenótipo normal dos animais³⁷. O efeito protetor da ANXA1 exógena, associado ao processo isquêmico por reperfusão, foi observado por meio da redução do dano tecidual no miocárdio, no cérebro e nos rins^{2,4,15,38}.

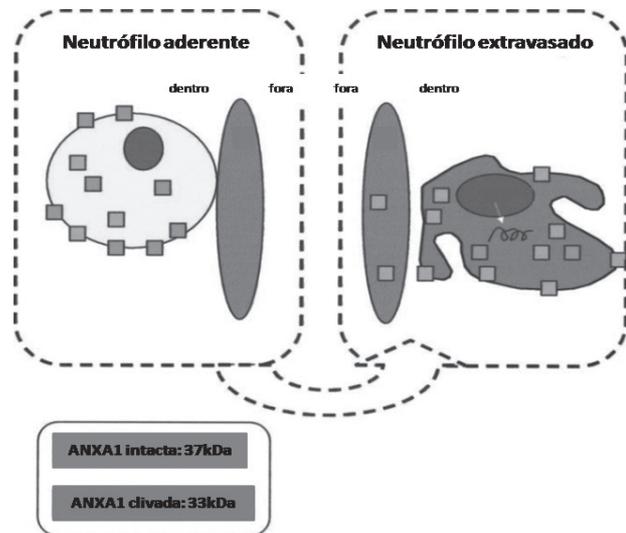
Em leucócitos polimorfonucleares (PMNs) inativos, a ANXA1 encontra-se localizada no citoplasma, entretanto, pode ser rapidamente mobilizada para a superfície celular, de maneira cálcio-dependente, após adesão dos leucócitos às monocamadas endoteliais. Análises de microscopia intravital de vasos inflamados, *in vivo*, limitaram o local de ação da ANXA1 em leucócitos aderentes e, a administração da ANXA1 exógena ou de seus peptídeos derivados, reduziu a adesão e migração dos leucócitos no endotélio das vênulas pós-capilares³⁹.

Uma das hipóteses formuladas para o entendimento do mecanismo pelo qual a ANXA1, na superfície celular, inibe a adesão dos neutrófilos é conhecida como hipótese do destacamento. De acordo com esse modelo, a ANXA1 na superfície celular interage com seu receptor, o que leva a um aumento na concentração intracelular de cálcio e a quebra da L-selectina^{25,40}.

Além da adesão dos neutrófilos ao endotélio das vênulas pós-capilares como o evento principal na externalização da ANXA1 na membrana plasmática desses leucócitos^{4,6,7,11}, um processo de proteólise também pode ser observado²⁵. As análises de microscopia eletrônica indicaram a predominância de ANXA1 intacta (37 kDa) na superfície celular de neutrófilos aderentes, enquanto os transmigrados mostraram maior quantidade de ANXA1 clivada (33 kDa) intracelular¹¹. Indicações para a síntese *de novo* da proteína nas células extravasadas também foram observadas¹¹, e esse evento, pode estar correlacionado aos efeitos pró-apoptóticos da ANXA1. Na membrana plasmática dos neutrófilos, a ANXA1 age de maneira autócrina/parácrina para reduzir o extravasamento

celular^{8,11}. A Figura 2 mostra a expressão alterada da ANXA1 durante o processo de transmigração do neutrófilo.

Figura 2 - Mobilização e clivagem da proteína ANXA1 na transmigração dos neutrófilos durante o processo inflamatório¹¹



Estudos mostraram que a proteinase 3 (PR3) colocaliza-se com a ANXA1 em PMNs sendo a enzima responsável pela clivagem da região N-terminal da proteína em três sítios: Alanine₁₁, Valine₂₂, e Valine₃₆⁴¹. Contudo, a relevância funcional da clivagem da região N-terminal da ANXA1 gerou dúvidas sobre esse processo ser um mecanismo homeostático, limitando a função biológica da proteína, ou um passo de ativação, levando à liberação de peptídeos miméticos bioativos derivados da região N-terminal, de modo que a proteína pudesse agir como um pró-fármaco^{7,11,41}.

Para elucidar essa questão foram desenvolvidos experimentos com uma forma mutante da ANXA1 resistente a PR3 nos três locais de clivagem, denominada SuperANXA1⁴¹. Os resultados dessa investigação mostraram que a SuperANXA1 exibe excelentes propriedades antimigratórias em processos inflamatórios de longa duração, indicando que a clivagem da ANXA1 não é um pré-requisito para a eficácia biológica, mas sim, um evento catabólico.

Uma investigação recente em modelo de artrite induzida por soro K/BxN⁴² mostrou que a administração diária da Super ANXA1 acelerou a resolução do processo inflamatório e propiciou melhor preservação tecidual, em comparação com a ANXA1, sendo benéfica na modulação da inflamação articular.

Outro aspecto importante na biologia da ANXA1 tem sido o estudo do seu mecanismo de ação na superfície

celular. A observação que a ANXA1 e os seus peptídeos miméticos ligam-se a uma classe específica de receptores transmembrana acoplados a proteína G, os receptores para peptídeos formilados (nFPR)⁴³ revolucionou o campo de pesquisa da ANXA1. Este estudo fundamental permitiu novas investigações nas relações funcionais e moleculares entre a ANXA1 e a família de receptores FPR.

Receptor FPR/ALX

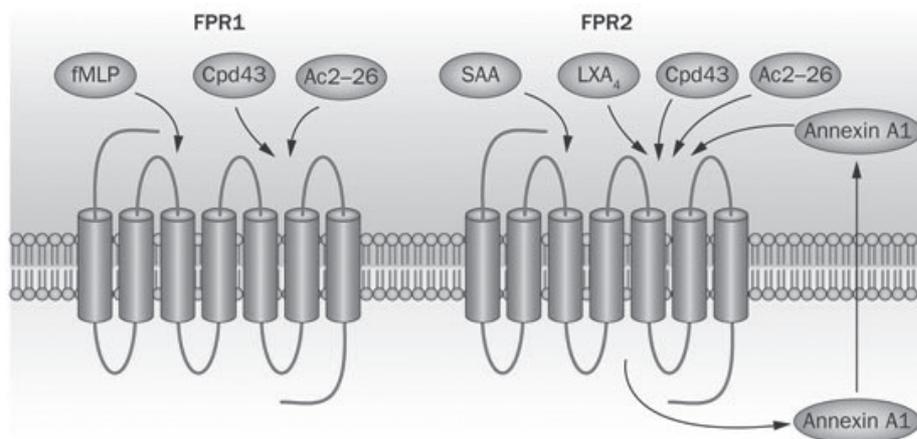
Várias investigações indicam que a ação regulatória da ANXA1 sobre a migração transendotelial leucocitária, pode ser mediada pelo FPR^{2,40,44,45}.

A família FPR apresenta divergência evolutiva significativa em espécies de mamíferos, com notável expansão diferencial de genes em murinos. Em camundongos a família de genes FPR é complexa,

está localizada no cromossomo 17 e compreende sete membros. Enquanto, em humanos, apenas três tipos de receptores foram encontrados e incluem, FPR1, FPR2/ALX (também conhecido como FPRL-1) e FPR3 (antigamente designado como FPRL-2). Os receptores *fpr1* e *fpr2* de roedores (anteriormente designados *Fpr-rs1* e *Fpr-rs2*) correspondem, respectivamente, ao FPR1 e FPR2/ALX em humanos, com os quais compartilham homologies de 77 e 76%⁴⁴⁻⁴⁶.

Embora os FPRs sejam classicamente conhecidos por agirem como receptores quimiotáticos, regulando a migração leucocitária, eles são expressos em populações celulares diversas e ativados por uma variedade de ligantes endógenos e exógenos que provocam respostas biológicas diferentes, tais como lipoxina A4 (LXA4), amiloide sérica A (SAA) e ANXA1⁴⁴⁻⁴⁸.

Figura 3 - As moléculas pró-inflamatórias, fMLP e SAA (verdes) ligam-se a FPR1 e FPR2, respectivamente, para induzir e amplificar as respostas inflamatórias. Os ligantes anti-inflamatórios endógenos (azuis), ANXA1 e LXA4 interagem apenas com o FPR2, enquanto os agonistas sintéticos, Ac2-26 e Cpd43, são ligantes anti-inflamatórios para FPR1 e FPR2. Cpd43, composto 43; fMLP, N-formil-metil-leucil-fenilalanina; LXA4, lipoxina A4; SAA, amiloide sérica A⁴⁶



A ANXA1 ativa somente o receptor FPR2/ALX, já o peptídeo Ac2-26, *in vitro*, ativa todos os três receptores da família FPR. No entanto, tais respostas são bloqueadas por antagonistas não seletivos dos receptores FPRs, os antagonistas Boc1 e Boc2, por meio da inibição do fluxo de cálcio induzido pela ANXA1 em PMNs⁴⁴.

A função do receptor FPR nas ações antimigratórias da ANXA1 e dos seus peptídeos derivados também foi demonstrada com o uso de camundongos deficientes para o FPR na peritonite, na microcirculação mesentérica após isquemia-reperfusão e no edema de pata induzido por carragenina⁴⁴. A colocalização ultraestrutural da ANXA1 com o receptor *Fpr-rs2* (*fpr2*) foi demonstrada em neutrófilos de camundongos induzidos à peritonite aguda,

indicando que a ação anti-inflamatória da ANXA1 pode ser mediada pelo receptor *Fpr-rs2*^{48,49}. Em outra pesquisa realizada no modelo de uveíte induzida por endotoxina (EIU) em ratos⁵⁰ e com células do epitélio pigmentar da retina (ARPE-19) ativadas pelo lipopolissacarídeo (LPS) a inibição da liberação de mediadores inflamatórios ocorreu após ativação dos receptores FPR2 pela ANXA1 endógena translocada e o peptídeo mimético Ac2-26.

A expressão do receptor FPR2 pode estar intimamente relacionada com a expressão da ANXA1. O tratamento com dexametasona aumenta a expressão proteica da ANXA1 e do FPR2/ALX em monócitos. A hipótese proposta é que os GCs, primeiramente, promovem rápida mobilização da ANXA1 na superfície celular onde o

receptor está localizado por mecanismos não-genômicos. Em seguida, levam ao aumento da expressão dos genes ANXA1 e FPR2 por mecanismos genômicos^{11,44}.

Os mecanismos moleculares responsáveis pela mobilização da ANXA1 para a superfície celular são dependentes do tipo celular. A proteína pode ser externalizada pela exocitose dos grânulos de gelatinase dos neutrófilos ou após ativação o sistema transportador cassete ligante do ATP (*ABC-transporter*) nos macrófagos¹¹.

O acesso da ANXA1 endógena aos receptores de membrana pode, ainda, depender de processos de fosforilação que possibilitam a translocação da proteína do citoplasma para a superfície celular^{10,23,51}. Mecanismos não genômicos, mas que requerem as vias proteína quinase C (PKC), fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e proteína quinase ativadora de mitógeno (MAPK) foram observados em células pituitárias foliculo estelares humanas, nas quais, os GCs e o LPS induziram a fosforilação da ANXA1

em serina e translocação da proteína recém-fosforilada para a superfície celular⁵¹. Curiosamente, a dexametasona não teve nenhum efeito sobre a fosforilação da ANXA1 em tirosina⁵¹.

Os processos de fosforilação são, portanto, essenciais para o acesso da ANXA1 endógena aos receptores de membrana, após translocação. Modificações pós-traducionais também foram observadas, *in vivo*, no fígado de camundongos durante o processo inflamatório e estão relacionadas a resolução da resposta inflamatória.

CONCLUSÕES

A ANXA1 é um potente mediador anti-inflamatório que participa ativamente de várias vias celulares e moleculares no controle do processo inflamatório. Os efeitos protetores da ANXA1 em diversos modelos experimentais e condições patológicas, sugerem esta proteína como um alvo potencial para novas terapias, especialmente relacionadas aos processos inflamatórios.

REFERÊNCIAS

- Headland SE, Norling LV. The resolution of inflammation: principles and challenges. *Semin Immunol.* 2015; 27(3):149-60.
- Sugimoto MA, Vago JP, Teixeira MM, Sousa LP. Annexin A1 and the resolution of inflammation: modulation of neutrophil recruitment, apoptosis, and clearance. *J Immunol Res.* 2016; 2016:8239258.
- Kamal A, Flower R, Perretti M. An overview of the effects of annexin 1 on cells involved in the inflammatory process. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005; 100(Suppl 1):39-47.
- Lim L, Pervaiz S. Annexin 1: the new face of an old molecule. *FASEB J.* 2007; 21(4):968-75.
- Gavins FN, Hickey MJ. Annexin A1 and the regulation of innate and adaptive immunity. *Front Immunol.* 2012; 3:354.
- Lizarbe MA, Barrasa JI, Olmo N, Gavilanes F, Turnay J. Annexin-phospholipid interactions. Functional implications. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(2):2652-83.
- Gobbetti T, Cooray SN. Annexin A1 and resolution of inflammation: tissue repairing properties and signalling signature. *Biol Chem.* 2016; 397(10):981-93.
- Rescher U, Gerke V. Annexins--unique membrane binding proteins with diverse functions. *J Cell Sci.* 2004; 117(Pt 13):2631-9.
- Solito E, Christian H, Festa M, Mulla A, Tierney T, Flower R, et al. Post-translational modification plays an essential role in the translocation of annexin A1 from the cytoplasm to the cell surface. *FASEB J.* 2006; 20(9):1498-500.
- Perretti M, D'Acquisto F. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9(1):62-70.
- Oliani S, Paul-Clark M, Christian H, Flower R, Perretti M. Neutrophil interaction with inflamed postcapillary venule endothelium alters annexin 1 expression. *Am J Pathol.* 2001; 158(2):603-15.
- Oliani S, Perretti M. Cell localization of the anti-inflammatory protein annexin 1 during experimental inflammatory response. *Ital J Anat Embryol.* 2001; 106(2 Suppl 1):69-77.
- Gil CD, La M, Perretti M, Oliani SM. Interaction of human neutrophils with endothelial cells regulates the expression of endogenous proteins annexin 1, galectin-1 and galectin-3. *Cell Biol Int.* 2006; 30(4):338-44.
- Araujo L, Truzzi R, Mendes G, Luz M, Burdmann E, Oliani S. Interaction of the anti-inflammatory annexin A1 protein and tacrolimus immunosuppressant in the renal function of rats. *Am J Nephrol.* 2010; 31(6):527-33.
- Souza HR, de Azevedo LR, Possebon L, Costa SS, Iyomasa-Pilon MM, Oliani SM, et al. Heterogeneity of mast cells and expression of Annexin A1 protein in a second degree burn model with silver sulfadiazine treatment. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0173417.
- Tague CE, Marjanovic N, Park JY, Chan ES, Abeles AM, Attur M, et al. Annexin-1 mediates TNF-alpha-stimulated matrix metalloproteinase secretion from rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J Immunol.* 2008; 181(4):2813-20.
- Perretti M, Getting S, Solito E, Murphy P, Gao J. Involvement of the receptor for formylated peptides in the in vivo anti-migratory actions of annexin 1 and its mimetics. *Am J Pathol.* 2001; 158(6):1969-73.
- Silva PS, Girol AP, Oliani SM. Mast cells modulate the inflammatory process in endotoxin-induced uveitis. *Mol Vis.* 2011; 17:1310-9.
- Oliani S, Christian H, Manston J, Flower R, Perretti M. An immunocytochemical and in situ hybridization analysis of annexin 1 expression in rat mast cells: modulation by inflammation and dexamethasone. *Lab Invest.* 2000; 80(9):1429-38.
- Oliani S, Damazo A, Perretti M. Annexin 1 localisation in tissue eosinophils as detected by electron microscopy. *Mediators Inflamm.* 2002; 11(5):287-92.
- D'Acquisto F, Perretti M, Flower R. Annexin-A1: a pivotal regulator of the innate and adaptive immune systems. *Br J Pharmacol.* 2008; 155(2):152-69.
- Weyd H. More than just innate affairs - on the role of annexins in adaptive immunity. *Biol Chem.* 2016; 397(10):1017-29.
- Solito E, McArthur S, Christian H, Gavins F, Buckingham J, Gillies G. Annexin A1 in the brain--undiscovered roles? *Trends Pharmacol Sci.* 2008; 29(3):135-42.
- D'Acquisto F. On the adaptive nature of annexin-A1. *Curr Opin Pharmacol.* 2009; 9(4):521-8.
- Perretti M, Flower R. Annexin 1 and the biology of the neutrophil. *J Leukoc Biol.* 2004; 76(1):25-9.

26. Guo C, Liu S, Sun MZ. Potential role of Anxa1 in cancer. *Future Oncol.* 2013; 9(11):1773-93.
27. Boudhraa Z, Bouchon B, Viillard C, D'Incan M, Degoul F. Annexin A1 localization and its relevance to cancer. *Clin Sci (Lond).* 2016; 130(4):205-20.
28. Rodrigo JP, García-Pedrero JM, Llorente JL, Fresno MF, Allonca E, Suarez C, et al. Down-regulation of annexin A1 and A2 protein expression in intestinal-type sinonasal adenocarcinomas. *Hum Pathol.* 2011; 42(1):88-94.
29. Grewal T, Wason SJ, Enrich C, Rentero C. Annexins - insights from knockout mice. *Biol Chem.* 2016; 397(10):1031-53.
30. Hannon R, Croxtall J, Getting S, Roviezzo F, Yona S, Paul-Clark M, et al. Aberrant inflammation and resistance to glucocorticoids in annexin 1-/- mouse. *FASEB J.* 2003; 17(2):253-5.
31. Roviezzo F, Getting S, Paul-Clark M, Yona S, Gavins F, Perretti M, et al. The annexin-1 knockout mouse: what it tells us about the inflammatory response. *J Physiol Pharmacol.* 2002; 53(4 Pt 1):541-53.
32. Yona S, Ward B, Buckingham JC, Perretti M, Flower RJ. Macrophage biology in the Anx-A1-/- mouse. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005; 72(2):95-103.
33. Damazo AS, Moradi-Bidhendi N, Oliani SM, Flower RJ. Role of annexin 1 gene expression in mouse craniofacial bone development. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79(7):524-32.
34. Ayoub SS, Yazid S, Flower RJ. Increased susceptibility of annexin-A1 null mice to nociceptive pain is indicative of a spinal antinociceptive action of annexin-A1. *Br J Pharmacol.* 2008; 154(5):1135-42.
35. Yang Y, Morand E, Getting S, Paul-Clark M, Liu D, Yona S, et al. Modulation of inflammation and response to dexamethasone by Annexin 1 in antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(3):976-84.
36. Damazo A, Yona S, Flower R, Perretti M, Oliani S. Spatial and temporal profiles for anti-inflammatory gene expression in leukocytes during a resolving model of peritonitis. *J Immunol.* 2006; 176(7):4410-8.
37. Damazo A, Yona S, D'Acquisto F, Flower R, Oliani S, Perretti M. Critical protective role for annexin 1 gene expression in the endotoxemic murine microcirculation. *Am J Pathol.* 2005; 166(6):1607-17.
38. Facio FJ, Sena A, Araújo L, Mendes G, Castro I, Luz M, et al. Annexin 1 mimetic peptide protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *J Mol Med (Berl).* 2011; 89(1):51-63.
39. Gavins F, Yona S, Kamal A, Flower R, Perretti M. Leukocyte antiadhesive actions of annexin 1: ALXR- and FPR-related anti-inflammatory mechanisms. *Blood.* 2003; 101(10):4140-7.
40. Gavins F, Sawmynaden P, Chatterjee B, Perretti M. A twist in anti-inflammation: annexin 1 acts via the lipoxin A4 receptor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005; 73(3-4):211-9.
41. Pederzoli-Ribeil M, Maione F, Cooper D, Al-Kashi A, Dalli J, Perretti M, et al. Design and characterization of a cleavage-resistant Annexin A1 mutant to control inflammation in the microvasculature. *Blood.* 2010; 116(20):4288-96.
42. Patel HB, Kornerup KN, Sampaio AL, D'Acquisto F, Seed MP, Girol AP, et al. The impact of endogenous annexin A1 on glucocorticoid control of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(11):1872-80.
43. Walther A, Riehemann K, Gerke V. A novel ligand of the formyl peptide receptor: annexin I regulates neutrophil extravasation by interacting with the FPR. *Mol Cell.* 2000; 5(5):831-40.
44. Dufton N, Hannon R, Brancalone V, Dalli J, Patel H, Gray M, et al. Anti-inflammatory role of the murine formyl-peptide receptor 2: ligand-specific effects on leukocyte responses and experimental inflammation. *J Immunol.* 2010; 184(5):2611-9.
45. Vacchelli E, Enot DP, Pietrocola F, Zitvogel L, Kroemer G. Impact of Pattern Recognition Receptors on the Prognosis of Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Chemotherapy. *Cancer Res.* 2016; 76(11):3122-6.
46. Maderna P, Cottell D, Toivonen T, Dufton N, Dalli J, Perretti M, et al. FPR2/ALX receptor expression and internalization are critical for lipoxin A4 and annexin-derived peptide-stimulated phagocytosis. *FASEB J.* 2010; 24(11):4240-9.
47. Yang YH, Morand EF, Getting SJ, Paul-Clark M, Liu DL, Yona S, et al. Modulation of inflammation and response to dexamethasone by Annexin 1 in antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(3):976-84.
48. La M, D'Amico M, Bandiera S, Di Filippo C, Oliani S, Gavins F, et al. Annexin 1 peptides protect against experimental myocardial ischemia-reperfusion: analysis of their mechanism of action. *FASEB J.* 2001; 15(12):2247-56.
49. Gastardelo T, Damazo A, Dalli J, Flower R, Perretti M, Oliani S. Functional and ultrastructural analysis of annexin A1 and its receptor in extravasating neutrophils during acute inflammation. *Am J Pathol.* 2009; 174(1):177-83.
50. Girol AP, Mimura KK, Drewes CC, Bolonheis SM, Solito E, Farsky SH, et al. Anti-inflammatory mechanisms of the annexin A1 protein and its mimetic peptide Ac2-26 in models of ocular inflammation in vivo and in vitro. *J Immunol.* 2013; 190(11):5689-701.
51. Solito E, Kamal A, Russo-Marie F, Buckingham J, Marullo S, Perretti M. A novel calcium-dependent proapoptotic effect of annexin 1 on human neutrophils. *FASEB J.* 2003; 17(11):1544-6.
52. Damazo A, Flower R, Solito E, Oliani S. Annexin-A1 gene expression during liver development and post-translation modification after experimental endotoxemia. *Inflamm Res.* 2008; 57(3):97-103.

Recebido em: 16/03/2017

Aceito em: 24/07/2017