



THE IMPORTANCE OF ANNEXIN-A1 PROTEIN IN RHEUMATOID ARTHRITIS

¹Olimjon Norbo'toyev

²Nargiza Abduraxmanova

³Ozod Mirzayev

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17053029>

ARTICLE INFO

Received: 25th August 2025

Accepted: 30th August 2025

Online: 31st August 2025

KEYWORDS

Annexin-A1, biomarker, cancer, cell signaling and inflammation, formyl peptide receptor formyl peptide receptor (FPR), immune response, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF).

ABSTRACT

Annexin-A1 has a clearly defined anti-inflammatory role in the innate immune system, however, its function in acquired immunity still remains a controversial issue. It has been established that the protein produced under the influence of this glucocorticoid is involved in various inflammatory conditions and cancers, as well as in T-cells of patients with autoimmune diseases. In addition, it has been established that the annexin-A1 receptor family, primarily signal-transmitting formyl peptides, plays a significant role in these diseases. In contrast, treatment with recombinant peptides annexin-A1 led to suppression of inflammatory processes in inflammatory models. This review focuses on what is currently known about annexin-A1 in health and disease and discusses the potential of this protein as a biomarker and therapeutic target.

REVMATOID ARTRIT KASALLIGIDAGI ANNEXIN-A1 OQSILINING AXAMIYATI

¹Norbo'tayev Olimjon Mustafaqul o'g'li

<https://orcid.org/0009-0002-7978-0355>

²Abdurahmanova Nargiza Mirza-Baxtiyarxanovna

<https://orcid.org/0009-0001-9057-3149>

³Mirzayev Ozod Voxidovich

<https://orcid.org/0009-0004-3846-7607>

¹Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti,

100109 Toshkent, O'zbekiston Farobiy ko'chasi 2,

Tel: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

²Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, 100109 Toshkent, O'zbekiston

Farobiy ko'chasi 2, Tel: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

³Samarqand Davlat tibbiyot universiteti. Samarqand, O'zbekiston A.Temur ko'chasi 18,

Tel: +99866 2330841 Email: sammu@sammu.uz

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17053029>

ARTICLE INFO

Received: 25th August 2025

Accepted: 30th August 2025

Online: 31st August 2025

KEYWORDS

ABSTRACT

Annexin-A1 tug'ma immunitet tizimida aniq belgilangan yallig'lanishga qarshi ro'lga ega, biroq uning orttirilgan immunitetdagi vazifasi hali bahsli masala bo'lib qolmoqda.



Annexin-A1, biomarker, saraton, hujayra signalizatsiyasi va yallig'lanish, formil peptid retseptorlari formil peptid retseptorlari (FPR), immunitet reaksiyasi, Granulotsit-makrofag koloniyani rag'batlantiruvchi omil (GM-CSF).

Ushbu glyukokortikoid ta'sirida hosil bo'ladigan oqsil turli yallig'lanish holatlari va saraton kasalliklarida ishtirok etishi, shuningdek, autoimmun kasalligi bor bemorlarda miqdori kamayishi aniqlangan. Bundan tashqari, annexin-A1 asosan signal uzatadigan formil peptid retseptorlari oilasi ham bu kasalliklarda ahamiyatli ekanligi ma'lum bo'lgan. Bundan farqli o'laroq, rekombinant annexin-A1 peptidlari bilan davolash yallig'lanish modellarida yallig'lanish jarayonlarini bostirishga olib keldi. Ushbu maqolada hozirda annexin-A1 haqida ma'lum bo'lgan ma'lumotlarga e'tibor qaratadi hamda bu oqsilning biomarker va davolash maqsadi sifatidagi imkoniyatlarini muhokama qiladi.

Kirish

Annexin-A1 kalsiyga bog'liq tarzda fosfolipidlarga birikuvchi oqsillarning annexin superoilasiga mansub a'zodir. Annexinlar hujayraning tuzilishini tashkil etishdan tortib, o'sish va vezikula tashilishini boshqarishgacha bo'lgan turli biologik vazifalarni bajarish qobiliyatiga ega [1]. Xususan, Annexin-A1 apoptoz, hujayra differensiatsiyasi va yallig'lanish jarayonini modulyatsiya qilishda muhim rol o'ynaydi [2]. Annexin-A1 turli kasalliklarda ahamiyatga ega bo'lib, yallig'lanish holatlarida ham yallig'lanishni kuchaytiruvchi [3], ham unga qarshi [4] ta'sir ko'rsatadi. Bundan tashqari, u saraton metastazi, invaziyasi va proliferatsiyasida ham ishtirok etadi [5, 6].

Gomeostatik sharoitlarda Annexin-A1 asosan monotsitlar, eozinofillar va neytrofillar kabi tug'ma immun jarayonida ishtirok etadi. U shuningdek, limfotsitlarda ham pastroq darajada ifodalanadi [7, 8]. Annexin-A1 tug'ma immunitet tizimida yallig'lanishga qarshi oqsil sifatida yaxshi o'rganilgan; biroq, uning orttirilgan immunitetdagi roli unchalik aniq emas. Bu qisman orttirilgan immunitet hujayralarida Annexin-A1 ning past darajada ifodalanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin [8].

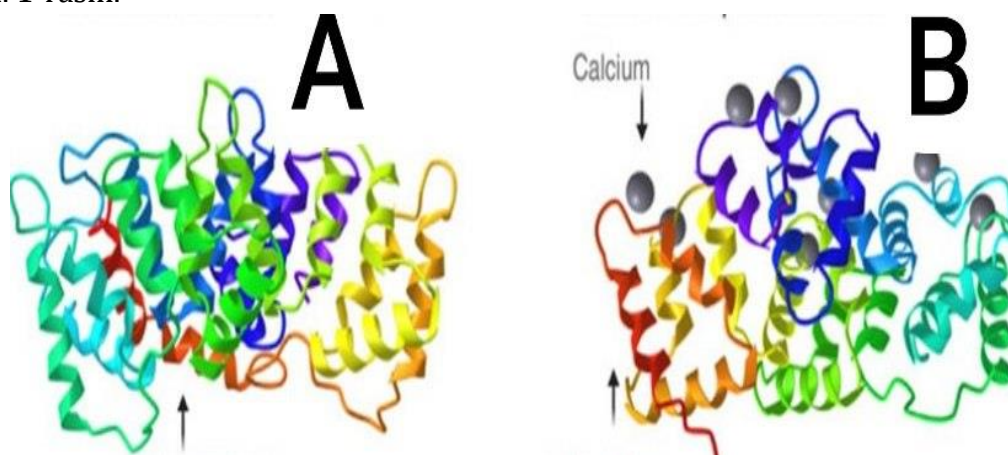
Annexin-A1 ning yallig'lanishga qarshi ta'siri glyukokortikoidlar (GK) orqali, sog'lom va kasal holatlarda ham genomik, ham genomik bo'lmagan jarayonlar vositasida amalga oshirilishini ko'rsatuvchi dalillar aniqlandi [9, 10, 11]. GK lar steroid gormonlar sinfiga mansub bo'lib, yallig'lanish mediatorlari vazifasini bajaradi va ko'plab fiziologik jarayonlarni boshqaradi. GKlar turli xil kasalliklarni davolashda qo'llaniladi, ammo ularning foydali ta'siri ko'pincha infeksiyalarning ko'payishidan tortib suyak siyraklashishigacha bo'lgan nojo'ya ta'sirlar tufayli yo'qqa chiqishi mumkin. Bundan tashqari, GK larni uzoq muddat davomida qo'llash natijasida to'qimalarning ushbu dori vositalariga nisbatan o'ziga xos chidamliligi paydo bo'lishi mumkin [12, 13, 14]. Ushbu tadqiqot GKlar tomonidan faollashtirilgan va ularga farmakologik ta'sir ko'rsatish imkonini beruvchi Annexin-A1 bilan bog'liq potensial molekulyar yo'lni aniqladi. Bu yo'l, ehtimol, nojo'ya ta'sirlarni va dori vositalariga chidamlilikni kamaytirishga yordam berishi mumkin. Shu sababli, Annexin-A1 va uning ishlash mexanizmini yanada chuqurroq o'rganish muhim ahamiyatga ega. Ushbu sharh Annexin-A1 ning tuzilishi va funksiyasi haqida hozirda ma'lum bo'lgan ma'lumotlarni umumlashtiradi hamda Annexin-A1 va uning retseptorlarining kasalliklardagi rolini o'rganuvchi zamonaviy tadqiqotlarni

muvoqafatda qilinadi. Shuningdek, Annexin-A1 va uning retseptorlarining kasalliklarda biomarkerlar va davolash nishonlari sifatidagi imkoniyatlari ko'rib chiqiladi.

Annexin-A1 tuzilishi va tasir mexanizmi

Annexin-A1 346 ta aminokislotadan tashkil topgan 37 kDa og'irlikdagi oqsildir. U 12 ta a'zosi mavjud bo'lgan anneksin oqsillari superoilasiga kiradi. Anneksin oilasining boshqa a'zolari kabi, ANXA1 ham 2-turdagi kalsiy bog'lovchi domenlarni o'z ichiga olgan to'rtta takrorlanuvchi motivlardan iborat asosiy qismga ega [15] va anneksin oilasining har bir a'zosi uchun o'ziga xos bo'lgan N-terminal domenga ega [8]. Kalsiy mavjud bo'lganda, Annexin-A1 muhim konformatsion o'zgarishga uchraydi, bu esa asosiy qismning membrana fosfolipidlariga bog'lanishiga va N-terminal qismning ochilishiga imkon beradi, shu tariqa hujayra retseptorlari bilan o'zaro ta'sirlashish yuzaga keladi.

Annexin-A1 oqsilining kalsiy bilan bog'lanmagan va oqsilning bog'langan xoldagi tuzilishi. 1-rasm.



A - oqsilining kalsiy bilan bog'lanmagan, **B** - oqsilning bog'langan xoldagi tuzilishi.

Tasvirda Annexin-A1 oqsilining kalsiy bog'lanishi natijasida (B) konformatsion o'zgarishi ko'rsatilgan bo'lib, bu uning funksiyalarini bajarish uchun N-terminalni membrana fosfolipidlari bilan keyingi bog'lanishga ochib beradi. N-terminal domen Annexin-A1 ning yallig'lanishga qarshi funksiyalarini, jumladan leykotsitlar migratsiyasini va neytrofillarning transendotelial o'tishini ingibitsiyalashni ta'minlaydi [16, 17, 18]. Aksincha, markaziy qism membranalarning birlashishi va to'planishi kabi bir qator funksiyalarni osonlashtiradi [19] hamda endoteliy bo'ylab klasterlanish va migratsiyani rag'batlantirish orqali yallig'lanishni kuchaytiruvchi tarzda ta'sir ko'rsatishi aniqlangan [3]. Bu Annexin-A1 ning "qarama-qarshi uchlari" yallig'lanish sharoitida zid rollar o'ynashini ko'rsatadi. O'zining biologik ta'sirini ko'rsatish uchun Annexin-A1 o'zi joylashgan hujayradan tashqariga chiqarilishi lozim. Annexin-A1 oqsilining post-translyatsion modifikatsiyasi, xususan serin-27 da fosforlanishi, oqsil sekretsiyasi uchun muhim ahamiyatga ega. Bu ushbu modifikatsiyasiz Annexin-A1 ni ajratib bo'lmaydigan tajribalarda namoyon bo'lgan [15, 21]. Yallig'lanish jarayonida hujayra faollashganda, Annexin-A1 hujayra membranasiga ko'chiriladi va u yerda sekretsiyalanadi, bu esa unga o'z retseptorlari bilan avtokrin, parakrin yoki yukstakrin tarzda o'zaro ta'sirlashish imkonini beradi. E'tiborga loyiq tomoni shundaki, Annexin-A1 ekspressiyasi glyukokortikoidlar tomonidan yuqori darajada boshqariladi va bu molekularning yallig'lanishga qarshi ta'siri Annexin-A1 orqali amalga oshiriladi deb hisoblanadi [8].

Annexin-A1 retseptorlari.



Annexin-A1 o'z ta'sirining asosiy qismini formil peptid retseptorlari (FPR) orqali amalga oshiradi, deb hisoblanadi. FPR lar G oqsili bilan bog'langan retseptorlar oilasi bo'lib, odamlarda uchta turi mavjud: FPR 1, FPR 2 va FPR 3 [8]. Bu retseptorlar keng ko'lamdagi ligandlarni, jumladan xemotaksis va fagotsitlarni faollashtirishda ishtirok etuvchi ligandlarni ham bog'laydi. Neytrofillar FPRLar orqali ham yallig'lanishni kuchaytiruvchi, ham yallig'lanishga qarshi funksiyalarni bajarishi mumkin. Ushbu retseptorlarning eng ko'p qirrali turi FPR2 hisoblanadi. U turli xil ligandlar bilan o'zaro ta'sirlashib, bog'langan ligandiga qarab, har xil yallig'lanishni kuchaytiruvchi (katelitsidin) va yallig'lanishga qarshi (lipoksin A4) ta'sirlarni yuzaga keltiradi. FPR 2 ning ta'siri hujayra turiga qarab farqlanadi. Glyukokortikoidlarning (GK) o'z retseptorlari bilan bog'lanishi va hujayra ichiga kirishi Annexin-A1 ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi. Annexin-A1 hujayra tashqarisiga chiqariladi va u yerda hujayra yuzasidagi FPR2 ga bog'lanib, neytrofillarda apoptoz va migratsiyani to'xtatish hamda monotsitlarda kuchaytirilgan jalb qilish va eferotsitoz kabi jarayonlarni faollashtiradi. Annexin-A1 ning ko'plab kasalliklar sharoitida asosan FPR 1 va FPR 2 bilan o'zaro ta'sirda bo'lishi aniqlangan. Qiziq tomoni shundaki, N-terminal peptidlar, jumladan Ac2-26 (3-rasm), shuningdek, to'liq uzunlikdagi Annexin-A1 oqsili FPR retseptorlar oilasini faollashtirishga qodir ekanligi ko'rsatilgan. FPR retseptorlari vositachiligidagi o'zaro ta'sirlarning aksariyati organizm tozalanishi va to'qimalarni saqlab qolish jarayonlarida ishtirok etishi taxmin qilinmoqda. Annexin-A1 tuzilishi. Annexin-A1 to'rtta takrorlanuvchi C terminal motivlari va Ac2-26 peptididan iborat N terminal domendan tashkil topgan. To'liq uzunlikdagi Annexin-A1 va Ac2-26 ning ikkalasi ham FPRLar bilan o'zaro ta'sirlashishi aniqlangan. Ac-26 ketma-ketligi va uning barqarorligini ta'minlash hamda oqsil parchalanishini sekinlashtirish uchun mo'ljallangan atsetil guruhi N uchi ko'rsatilgan. Rasm Gavins va hamkasblarining ishidan moslashtirilib, Biorender.com yordamida yaratilgan [8]. Annexin-A1 va FPR1 o'rtasidagi o'zaro ta'sir saraton kabi kasalliklarda yallig'lanishga qarshi jarayonlarni keltirib chiqarishi taxmin qilinmoqda. Bu ikki oqsilning sichqon dendritik hujayralarida (DC) o'zaro ta'siri DC/murda sinapslarini shakllantirib, o'lik hujayralarni tozalashini ko'rsatgan. Biroq, boshqa tadqiqotlar Annexin-A1 - FPR1 o'zaro ta'siri hujayra ko'payishi va invaziya [5] kabi onkogen jarayonlarni kuchaytirishi mumkinligini ta'kidlamogda. Yallig'lanish sharoitidagi (teri dori vositalarining salbiy ta'sirlari) inson tadqiqotlari FPR1- Annexin-A1 1 o'zaro ta'siri nekroptozni boshqarishda ishtirok etishini ko'rsatadi, bu esa yana yallig'lanishni qo'zg'atuvchi rolini tasdiqlaydi. FPR 2 ga kelsak, neytrofillar va monotsitlarning GK larga ta'siri ushbu retseptor ekspressiyasini oshirishi aniqlangan, bu esa uning yallig'lanishga qarshi o'zaro ta'sirlarda vositachilik rolini o'ynashini ko'rsatadi. Bundan tashqari, FPR2 ning antitana yordamida to'sib qo'yilishi neytrofillar transmigratsiyasini to'xtatish kabi Annexin-A1 vositachiligidagi yallig'lanishga qarshi funksiyalarning oldini olgan [11]. Qiziq tomoni shundaki, ANXA-FPR2 o'zaro ta'sirlari faol alveolyar makrofaglar (AM) darajasining vaqtinchalik ko'tarilishi bilan bog'liq bo'lib, bu o'z navbatida virusga qarshi funksiyalar bilan aloqador. Shuningdek, alveolar makrofagni boshqaruvchi sitokin - granulotsit-makrofagal koloniya stimullovchi omil Granulotsit-makrofag koloniyani rag'batlantiruvchi omil ekspressiyasining oshishi kuzatilgan. Bu ta'sirlar FPR2 antagonisti qo'shilganda kamaygan, ammo FPR1 geni o'chirilganidan keyin ham yuqori darajada qolgan, bu esa mazkur virusga qarshi funktsiya FPR1 orqali amalga oshirilmasligini ko'rsatadi. Bu ikkala retseptorning turli xil vazifalarni bajarishi haqidagi g'oyani qo'llab-



quvvatlaydi va atrof-muhit sharoitiga qarab (masalan, virusli infeksiya yoki surunkali yallig'lanish holati), ANXA1 FPR1 yoki FPR2 orqali muammoni hal qilish uchun zarur bo'lgan yo'llarni faollashtiradi, degan farazga olib keladi. Ushbu biologik jarayonlarni to'liq tushunish virusga qarshi va yallig'lanishga qarshi davolash usullari uchun aniqroq maqsadni belgilash nuqtai nazaridan foydali bo'lishi mumkin. Buning virusga qarshi jihati ayniqsa hozirgi COVID-19 pandemiyasi davrida dolzarb, chunki bu virusli kasallik natijasida kuzatiladigan kuchli yallig'lanish holatini yumshatishga yordam beradigan muqobil nishonlarga bo'lgan katta ehtiyoj mavjud.

Orttirilgan immunitet tizimida ANXA1 ahamiyati

Orttirilgan immun javob T hujayralari va B hujayralarini o'z ichiga olgan uzoq muddatli, antigenga xos jarayondir [8]. Orttirilgan immunitet tizimining hujayralari qayta ta'sir qilganda keng ko'lamli o'ziga xos patogen antigenlarni tanib olish qobiliyatiga ega. Bu ularga sezilarli qayta infeksiya va tananing keyingi shikastlanishining oldini olish uchun kuchaytirilgan va tezkor tarzda javob berish imkonini beradi. Annexin-A1 ning orttirilgan immunitetdagi roli hali to'liq tushunilmagan, ehtimol bu uning orttirilgan immunitet hujayralarida past darajada ifodalanishi bilan bog'liq. Faollashmagan T hujayralarida Annexin-A1 va FPR2 juda kam yoki umuman ifodalanmasligi aniqlangan; biroq, bu hujayralar faollashganda ularning ekspressiyasi ortadi. CD4+ T hujayralari CD8+ T hujayralariga qaraganda ko'proq Annexin-A1 ni ifodalashi, CD4+ xotira hujayralari esa naiv CD4+ T hujayralariga qaraganda ko'proq Annexin-A1 ni ifodalashi aniqlangan [7, 8]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, odam rekombinant Annexin-A1 (h-r- Annexin-A1) ishtirokida o'stirilgan sichqonlarning naiv T hujayralari h-r- Annexin-A1 ishtirokida o'stirilmagan nazorat hujayralariga qaraganda Th1 bilan bog'liq transkripsiya omillarini (masalan, T-bet) ko'proq ishlab chiqaradi. Bu hujayralar, shuningdek, IL-2 kabi Th1 bilan bog'liq sitokinlarning ko'paygan miqdorini va Th1 ishlab chiqarilishining pasayishi bilan bog'liq bo'lgan IL-4 ning kamaygan miqdorini ishlab chiqaradi. Bu Th1 ga yo'naltirilgan sharoitlarda kuchaygan, bu esa Annexin-A1 ushbu yo'nalishni boshqaradigan sitokinlarga tartibga soluvchi ta'sir ko'rsatishi mumkinligini ko'rsatadi. Shuningdek, bu Annexin-A1 ehtimol T-hujayra differensiatsiyasini aniqlashning dastlabki bosqichlarida rol o'ynashi mumkinligi haqidagi fikrni qo'llab-quvvatlaydi. D'Akkisto va boshqalar, shuningdek, Annexin-A1 T-hujayra retseptorlari (TCR) signalizatsiyasining kuchini o'zgartirish orqali bunga ta'sir qilishi mumkinligini taxmin qilishgan Annexin-A1 B hujayralarida ham ifodalanishi aniqlangan. Qizig'i shundaki, Annexin-A1 asosan B hujayralarining yuzasida joylashganligi kuzatilgan, bu boshqa immun hujayralarda kuzatiladigan holatdan farq qiladi va bu hatto orttirilgan immun hujayra turlarida ham ushbu oqsilning turli funksiyalarga ega bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi [7, 8]. Darhaqiqat, Annexin-A1 hujayra turiga qarab turli xil oqibatlariga olib kelishi mumkin bo'lgan signal uzatish yo'llarida ishtirok etishi ma'lum. Masalan, Annexin-A1 mitogen faollashtirilgan oqsil kinazalari (MAPK) ishtirokidagi signal yo'llarini faollashtirishi ma'lum bo'lib, bu monotsitlar differensiatsiyasi, T-hujayralar ko'payishi va neyetrofillar apoptoziga olib kelishi mumkin. Bu oqsilning turli hujayralarda bajaradigan murakkab va farqli funksiyalarini ko'rsatadi. Annexin-A1 MAP kinaza signalini ishga tushiradi. Annexin-A1 ning plazma membranasidagi FPR2 ga bog'lanishi MAP kinazalar signalizatsiyasini qo'zg'atadi. Bu ta'sirlangan hujayra turiga qarab turli natijalarga olib keladi, jumladan monotsitlar differensiatsiyasi, neyetrofillar apoptozi va T-hujayralar ko'payishi. D'Acquisto va



hamkasblarining ishidan moslashtirilgan [48]. Bir qator tadqiqotlar Annexin-A1 ning orttirilgan immunitetda yallig'lanishga qarshi rol o'ynashini ko'rsatdi. Tozalangan Annexin-A1 ning timotsitlarga qo'shilishi ularning supressor T-hujayra faolligini yo'qotishiga olib keldi. Annexin-A1 yetishmovchiligi antigenga bog'liq T-hujayralar ko'payishi va keyingi yallig'lanishni kuchaytirishini ham aniqlandi. Bundan tashqari, Annexin-A1 peptidlari atopik sezgir bemorlar namunalarida sitokinlar ishlab chiqarilishini va antigen vositachiligidagi hujayra ko'payishini to'xtatishi ma'lum bo'ldi. Ushbu tadqiqotlar birgalikda, nazorat qilinmaydigan yallig'lanish holatlarida Annexin-A1 yallig'lanishga qarshi yo'llarni faollashtirish uchun ajralib chiqishi mumkinligini ko'rsatmoqda. Darhaqiqat, boshqa oqsillar, masalan, yallig'lanish makrofag javobida hosil bo'ladigan yallig'lanishga qarshi oqsil bo'lmish itakonat metaboliti ham shunday ta'sir ko'rsatadi. Qiziq tomoni shundaki, itakonat yallig'lanish javobida Annexin-A1 ni o'zgartirib, uning yallig'lanishga qarshi funksiyalarni bajarishiga imkon berishi aniqlangan. Biroq, bu o'zgarishlar Annexin-A1 ning himoya rolini o'ynashi uchun modifikatsiya muhim bo'lgan ayrim yallig'lanish kasalliklarida sodir bo'lishi yoki bo'lmasligi hali aniqlanishi lozim. Aksincha, orttirilgan immunitet tizimida Annexin-A1 ning yallig'lanishni qo'zg'atuvchi roli haqida ham dalillar mavjud. D'Acquisto va hamkasblar in vitro faollashtirilgan T-hujayralariga Odam rekombinant annexin-A1(hu-r-ANXA1) qo'shilishining ta'sirini o'rganib, bu oqsilning qo'shilishi T-hujayralarning ko'payishi va faollashuvini kuchaytirishini aniqladilar. Bu ta'sir faqat T-hujayralar FPR2 retseptorlarining tashqariga chiqishi bilan birgalikda rag'batlantirilganda kuzatildi, bu esa Annexin-A1 ushbu yallig'lanishni qo'zg'atuvchi ta'sirlarni FPR2 retseptorlari orqali amalga oshirishi mumkinligini ko'rsatadi. Bundan tashqari, naiv T-hujayralar Odam rekombinant annexin-A1(hu-r-ANXA1) mavjudligida differentsiatsiyalanganda, ko'proq yallig'lanishni qo'zg'atuvchi faollik bilan bog'liq Th1 fenotipiga o'tish kuchaygan [15].

Annexin-A1 va kasallikdagi orttirilgan immun javob

Yuqoridagi bo'limlarda asosan Annexin-A1 ning yallig'lanishni boshqarishdan tortib ko'payishni tartibga solishgacha bo'lgan normal fiziologiyadagi roliga e'tibor qaratilgan. Biroq, Annexin-A1 ning kasallik, shu jumladan yallig'lanish kasalligi va saraton rivojlanishida rol o'ynashi mumkinligi haqida tobora ko'proq dalillar paydo bo'lmoqda (1-jadval). Sog'liqni saqlash sohasidagi topilmalarga o'xshab, Annexin-A1 ning kasallikdagi roli to'liq aniq emas, bir xil kasallik doirasida, shuningdek, turli kasallik kichik guruhlarida farqli rollar muhokama qilinmoqda. Kasallik bilan bog'liq tug'ma immun kompartmentda Annexin-A1 ning rolini o'rganadigan tadqiqotlarga qo'shimcha ravishda, orttirilgan immun tizimiga ham e'tibor qaratilgan. Orttirilgan immun javobda ishtirok etuvchi immun hujayralar, ayniqsa Annexin-A1 ga nisbatan alohida e'tiborga sazovor bo'lgan T hujayralardir. Adabiyotlarda ular autoimmun va yallig'lanish kasalliklarida asosiy o'yinchilar sifatida tasvirlangan. Revmatoid artrit (RA) va tarqoq skleroz (MS) kabi bir qator autoimmun yallig'lanishli kasalliklar T-hujayra vositachiligidagi patologiya bilan bog'liqligi ma'lum. Ammo bu T-hujayralar faoliyatining buzilishiga nima sabab bo'lishi hozircha noma'lum.

Annexin-A1 va formil peptid retseptorlari (FPR) kasallikda potensial biomarkerlar sifatida

Annexin-A1 bir qator kasalliklar uchun potensial biomarker sifatida taklif qilingan. So'nggi ma'lumotlarga ko'ra, Annexin-A1 o'tkir yurak yetishmovchiligida qon dimlanishining



yangi biomarkyori bo'lishi mumkin [21]. Bu buyrak asoratlari bo'lgan bemorlarda aylanib yuruvchi Annexin-A1 ning yuqori darajasiga ega bo'lgan TQB da kuzatilgan . Bundan tashqari, Annexin-A1 glomerulyar shikastlanishning biomarkyori ekanligi ham taklif qilingan . Bundan tashqari, o'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi (O'SOK) bilan og'rgan bemorlarda sog'lom nazorat guruhiga nisbatan Annexin-A1 zardobining ko'payishi aniqlangan. Qon zardobidagi Annexin-A1 ning yuqori darajasi kasallikning og'irligi bilan bog'liq bo'lib, uning potentsial mexanizmi sifatida o'pkada Annexin-A1 -indutsirlangan fibroblast faollashuvi ko'rsatilgan [22]. Biroq, bu ma'lumotlarni ehtiyotkorlik bilan talqin qilish kerak, chunki oqsilning aylanib yuradigan konsentratsiyasining o'zgarishi kasallik patogeneza da rol o'ynashi shart emas. Bundan farqli o'laroq, sepsis bilan og'rgan bemorlarda Annexin-A1 plazmasi sog'lom nazorat guruhiga nisbatan pasayganligi aniqlandi. So'nggi ma'lumotlar, shuningdek, qon zardobidagi Annexin-A1 darajasi anevrizmal subaraxnoidal qon ketishi deb ataladigan bosh miya shikastlanishi shaklida kasallikning og'irligini bashorat qilishi mumkinligi haqida dalillar taqdim etdi. Ushbu kasallik bilan og'rgan bemorlarda zardobdagi Annexin-A1 darajasi sog'lom nazorat guruhiga qaraganda sezilarli darajada past edi. Bundan tashqari, zardobdagi Annexin-A1 darajasi Anevrizmali subaraxnoidal qon ketish paydo bo'lganidan 6 oy o'tgach, yomon natijani bashorat qildi. Qizig'i shundaki, yaqinda o'tkazilgan COVID-19 tadqiqoti shuni ko'rsatdiki, og'ir kasallikka chalingan bemorlarning qon zardobidagi Annexin-A1 1 darajasi sog'lom nazorat guruhi va o'rtacha og'irlikdagi bemorlarga nisbatan sezilarli darajada past bo'lgan. Bu COVID-19 prognozini bashorat qilishda biomarker sifatida Annexin-A1 ning potentsial rolini ko'rsatadi, bu esa erta davolash aralashuvlarini o'tkazishga imkon beradi. Tadqiqotchilar Ac2-26 g'oyasini og'ir COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni davolashda yallig'lanishga qarshi vositachi sifatida taklif qilishdi, ammo buning samaradorligi va xavfsizligini aniqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish zarurligiga kelishib oldilar .Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, Annexin-A1 1 endogen GK larga sezuvchanlik belgisi sifatida ta'sir qiladi, bu esa ushbu molekulalarning disregulyatsiyasi bilan bog'liq bo'lgan yallig'lanish kasalliklariga o'zgargan sezuvchanlikni tushuntirishi mumkin [10]. Annexin-A1 ni T-hujayralar orqali bog'liq kasalliklarda potentsial biomarker sifatida ko'rib chiqish nuqtai nazaridan, oqsilning yuqori darajasini o'lchash potentsial biomarker bo'lib xizmat qilishi mumkinligini ko'rsatadigan keng ma'lumotlar mavjud. Biroq, bu natijalarni tasdiqlash uchun ko'proq inson tadqiqotlari o'tkazilishi kerak. Dalillar, shuningdek, Annexin-A1 saratonning ba'zi shakllarida foydali biomarker bo'lishi mumkinligini ko'rsatdi. Annexin-A1 turli saraton kasalliklarida turlicha ifodalangani va bu ifoda o'sma bosqichi hamda metastaz kabi omillarga qarab farqlanishi sababli, ushbu oqsilni barcha saraton kasalliklari uchun biomarker sifatida ishlab chiqish g'oyasi biroz murakkab ko'rinishi mumkin. So'nggi ma'lumotlar, shuningdek, FPR1 dagi ma'lum bir mutatsiya rivojlangan to'g'ri ichak saratonida yomon prognozning yaxshi prediktori ekanligini ko'rsatdi. Shuningdek, mavjud ma'lumotlarning aksariyati FPR2 ning saraton, ayniqsa oshqozon saratoni va tuxumdonlar epitelial saratoni uchun yomon prognoz markeri sifatidagi rolini isbotladi. Bu tuxumdon saratonining ushbu shaklida Annexin-A1 ning taklif qilingan roldan farqli o'laroq, bu jarayonda Annexin-A1 signalizatsiyasi asosan FPR2 orqali amalga oshirilmasligi mumkinligini ko'rsatadi. Biroq, bu natijalarni tasdiqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish kerak.



References:

1. Moss SE, Morgan RO. The annexins. *Genome Biol.* 2004;5:219.
2. Galvão I, de Carvalho RVH, Vago JP, Silva ALN, Carvalho TG, Antunes MM, et al. The role of annexin A1 in the modulation of the NLRP3 inflammasome. *Immunology.* 2020;160:78–89.
3. Williams SL, Milne IR, Bagley CJ, Gamble JR, Vadas MA, Pitson SM, et al. A proinflammatory role for proteolytically cleaved Annexin A1 in neutrophil transendothelial migration. *J Immunol.* 2010;185:3057–63.
4. Vishwanatha JK, Davis RG, Rubinstein I, Floreani A. Annexin I degradation in bronchoalveolar lavage fluids from healthy smokers: A possible mechanism of inflammation. *Clin Cancer Res.* 1998;4:2559–64.
5. Cheng T-Y, Wu M-S, Lin J-T, Lin M-T, Shun C-T, Huang H-Y, et al. Annexin A1 is associated with gastric cancer survival and promotes gastric cancer cell invasiveness through the formyl peptide receptor/extracellular signal-regulated kinase/integrin beta-1-binding protein 1 pathway. *Cancer.* 2012;118:5757–67.
6. Han G, Kaijin LU, Huang J, Ye J, Dai S, Ye Y, et al. Effect of Annexin A1 gene on the proliferation and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells and its regulatory mechanisms. *Int J Mol Med.* 2017;39:357.
7. Spurr L, Nadkarni S, Pederzoli-Ribeil M, Goulding NJ, Perretti M, D'Acquisto F. Comparative analysis of Annexin A1-formyl peptide receptor 2/ALX expression in human leukocyte subsets. *Int Immunopharmacol.* 2011;11:55–66.
8. Gavins FNEE, Hickey MJ. Annexin A1 and the regulation of innate and adaptive immunity. *Front Immunol.* 2012;3:354.
9. Goulding NJ, Godolphin JL, Sharland PR, Peers SH, Sampson M, Maddison PJ, et al. Anti-inflammatory lipocortin 1 production by peripheral blood leucocytes in response to hydrocortisone. *Lancet.* 1990;335:1416–8.
10. Mulla A, LeRoux C, Solito E, Buckingham JC. Correlation between the Antiinflammatory Protein Annexin 1 (Lipocortin 1) and serum cortisol in subjects with normal and dysregulated adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:557–62.
11. Perretti M, D'Acquisto F. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:62–70.
12. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids. *Rheumatic Dis Clin North America.* 2016;42(1):15–31.
13. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002;96:23–43.
13. Briot K, Roux C. Review: Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 2015;1:e000014.
14. D'Acquisto F, Perretti M, Flower RJ. Annexin-A1: A pivotal regulator of the innate and adaptive immune systems. *Br J Pharmacol.* 2008;155:152–69.
15. Pupjalis D, Goetsch J, Kottas DJ, Gerke V, Rescher U. Annexin A1 released from apoptotic cells acts through formyl peptide receptors to dampen inflammatory monocyte activation via JAK/STAT/SOCS signalling. *EMBO Mol Med.* 2011;3:102–14.
16. Perretti M, Ahluwalia A, Harris JG, Goulding NJ, Flower RJ. Lipocortin-1 fragments inhibit neutrophil accumulation and neutrophil-dependent edema in the mouse. A qualitative comparison with an anti-CD11b monoclonal antibody. *J Immunol.* 1993;151:4306–14.]



17. 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;5:831–40.
18. D'Acunto CW, Gbelcova H, Festa M, Ruml T. The complex understanding of Annexin A1 phosphorylation. *Cell Signal*. 2014;26:173–8.
19. McNeil AK, Rescher U, Gerke V, McNeil PL. Requirement for annexin A1 in plasma membrane repair. *J Biol Chem*. 2006;281:35202–7.
20. Adel FW, Rikhi A, Wan S-H, Iyer SR, Chakraborty H, McNulty S, et al. Annexin A1 is a potential novel biomarker of congestion in acute heart failure. *J Card Fail*. 2020;26:727–32.
21. Lai T, et al. Annexin A1 is elevated in patients with COPD and affects lung fibroblast function. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:473–86.