

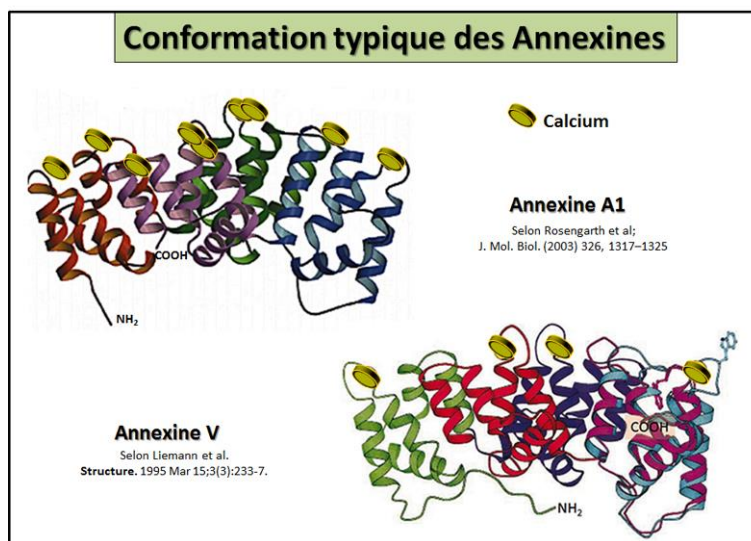
# Annexines

## Introduction

Tableau récapitulatif des différentes séquences d' Annexines				
Protéine	PM	mRNA	Gène	Site d'expression
Annexine A1	38 kDa	1,4 kb	9q13	Ubiquitaire
Annexine A2	38 kDa	1,4 kb	15q21	Ubiquitaire

Les Annexines constituent une famille de protéines cytosolubles dont les types I (A1) et II (A2) ont été purifiées dans un premier temps par [chromatographie HPLC](#). Ce sont des protéines liant à la fois le [calcium et les phospholipides](#) de façon dépendante.

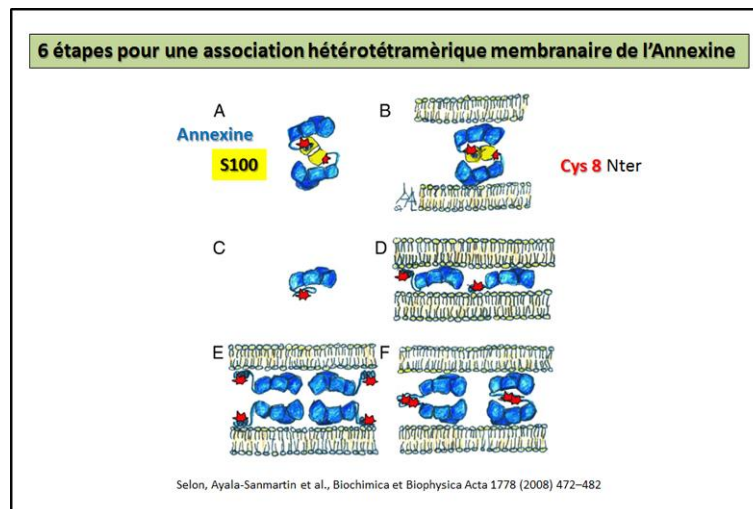
Elles possèdent également des propriétés anti-inflammatoires associées avec la surface de certaines cellules. Toutes les propriétés répertoriées dans les banques de données sont résumées dans un tableau avec les liens respectifs pour chaque isoforme : [\(P04083 / P07355\)](#)



Il est cependant à noter que d'autres versions d'Annexines existent comme l'Annexine de type 6 par exemple. Une étude détaillée de la structure d'une Annexine, dont on compte environ une quinzaine de formes différentes, permet d'en obtenir **une représentation graphique typique (annexine V par exemple)**. Avec quelques variantes on trouve sensiblement la même organisation spatiale [pour l'Annexine A1](#) et distribués dans chaque zone répétitive les [sites d'association avec le calcium](#) comme le montre l'illustration ci-contre.

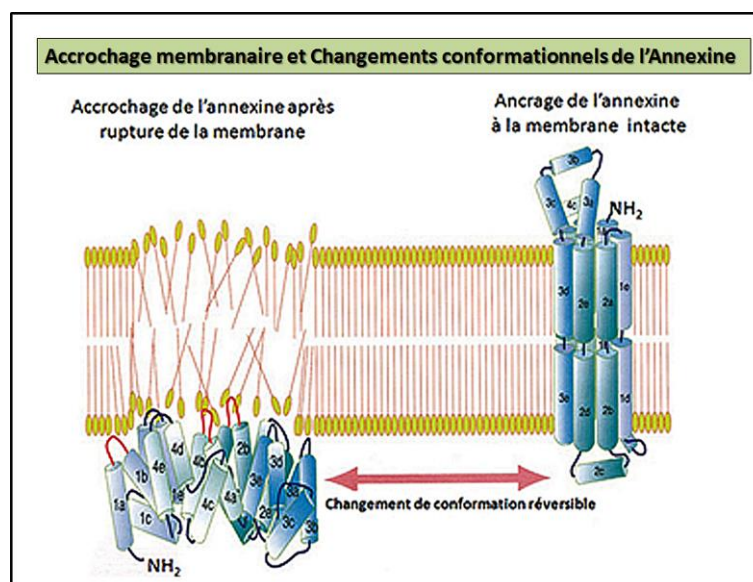
On trouve sur cette illustration schématique typique d'une Annexine que sa structure est principalement hélicoïdale composée de **4 principaux domaines** qui représentent des séquences répétitives. La présence de plusieurs ions calcium est représentée sous la forme de

sphères jaunes et les segments hélicoïdaux sont de différentes couleurs en rapport avec chacun des 4 domaines. Selon les isoformes les extrémités N- et C-terminales sont plus spécifiques.



Les Annexines A1 et A2 sont phosphorylables ce qui régule leurs agrégations à des vésicules lipidiques et une schématisation de leur assemblage sur une membrane avec stabilisation d'un hétérotétramère qui correspond à plusieurs changements de conformations et une étape d'association avec la protéine S100 (voir [détails dans l'article indiqué](#)).

Ainsi on peut dire que les Annexines sont impliquées dans le transport membranaire, dans l'activité des canaux membranaires, dans l'inhibition de la phospholipase A2 et dans les interactions cellule-matrice extracellulaire ([voir article revue](#)).

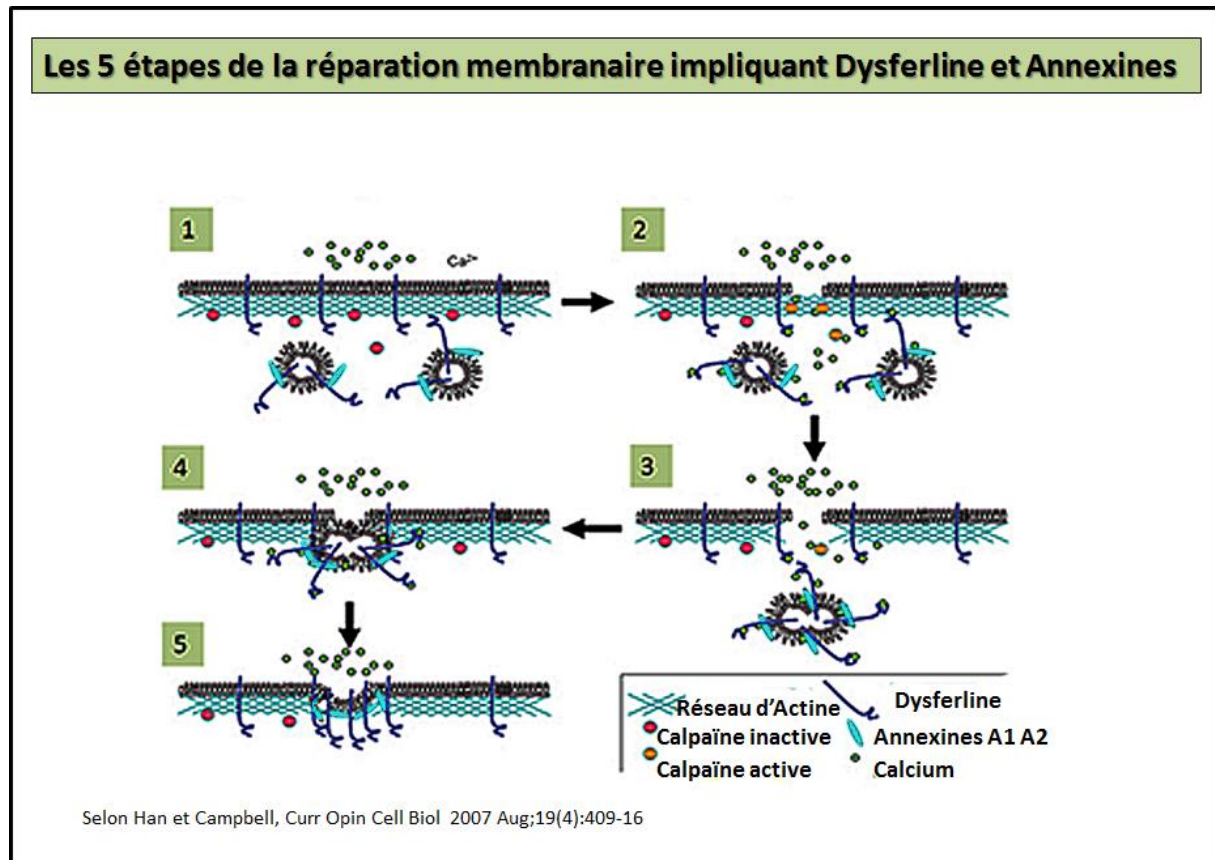


L'analyse structurale des jonctions formées entre les lipides membranaires et les Annexines fut largement étudiée par la [cryo-électromicroscopie](#). On va ainsi avoir des [changements conformationnels](#) de l'annexine pour sa localisation à la membrane.

## Rôle et partenaires des Annexines A1 et A2

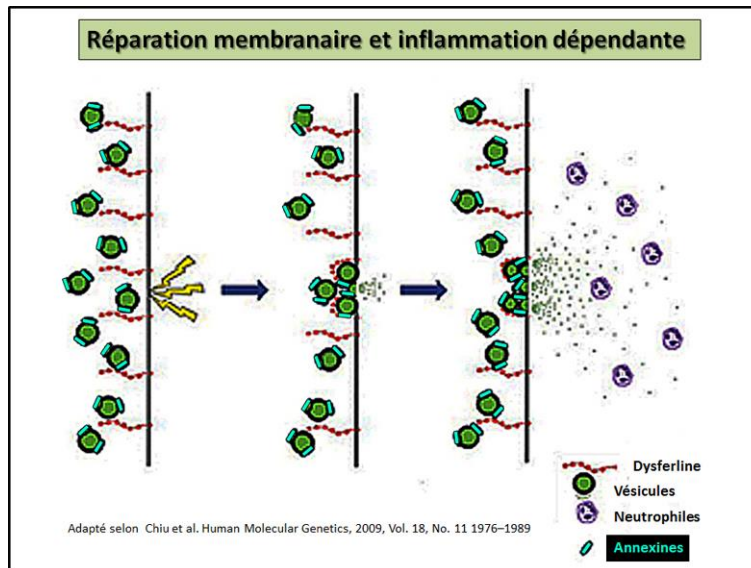
Comme indiqué ci-dessus les [Annexines et les protéines S100 représentent 2 larges mais distinctes familles de protéines](#) capables de lier le calcium. Les Annexines possèdent un domaine compact formé de structures fortement hélicoïdales capables de lier des ions calcium ce qui leurs confèrent la propriété de s'associer avec les phospholipides membranaires.

De plus les Annexines, telles les Annexines A1 et A2 possèdent une région N-terminale qui n'est pas impliquée dans la liaison du calcium. Les Annexines de type I et II se lient par leur extrémité N-terminale avec divers type de protéines S100. De plus il existe une relation [spécifique pour l'Annexine A2 et la S100 de classes A11](#).



D'autre part la relation directe des Annexines et de la Dysferline a également été établie et la réparation membranaire suite à une blessure de la fibre musculaire est illustrée en 5 étapes dans le diagramme suivant selon les [données présentées dans un article récent](#).

Lorsque se produit une lésion membranaire, l'interaction Annexine A1-Dysferline se rompt, il y a alors agrégation et [fusion d'une vésicule cytosolique avec la membrane plasmique](#) de la fibre musculaire blessée pour conduire à sa réparation.



Une récente analyse de la réparation de la fibre musculaire indique l'implication de complications inflammatoires comme cela est résumé dans [l'illustration suivante](#) du processus en accord avec les données présentées dans les travaux de recherches suivants.

**En résumé** le [déficit en Dysferline influence](#) fortement le processus de réparation membranaire de la fibre musculaire, avec en particulier la relation particulière entre [phénomènes inflammatoires et rôle spécifique des Annexines](#) dans ce processus. Il y a de plus des phénomènes [d'augmentation de l'inflammation en cas de déficience en Dysferline](#).

**Pour autant**, on indiquera plus largement le cas de la [Calpaïne-3](#) dans un chapitre spécial , (C'est une protéase à cystéine activée par le calcium qui est spécifiquement exprimée dans le muscle), **mais on peut noter 2 principaux points**.

A) Il pourrait exister une interaction entre le système Dysferline et la Calpaïne-3 du fait de la [diminution de l'expression de la Calpaïne-3 chez des patients déficients en Dysferline](#).

B) La Calpaïne-3 pourrait directement intervenir dans le processus de réparation impliquant la dysferline du fait que les [Annexines de types A1 et A2 sont susceptibles d'être clivées par la Calpaïne-3](#).

### Avancées en 2013

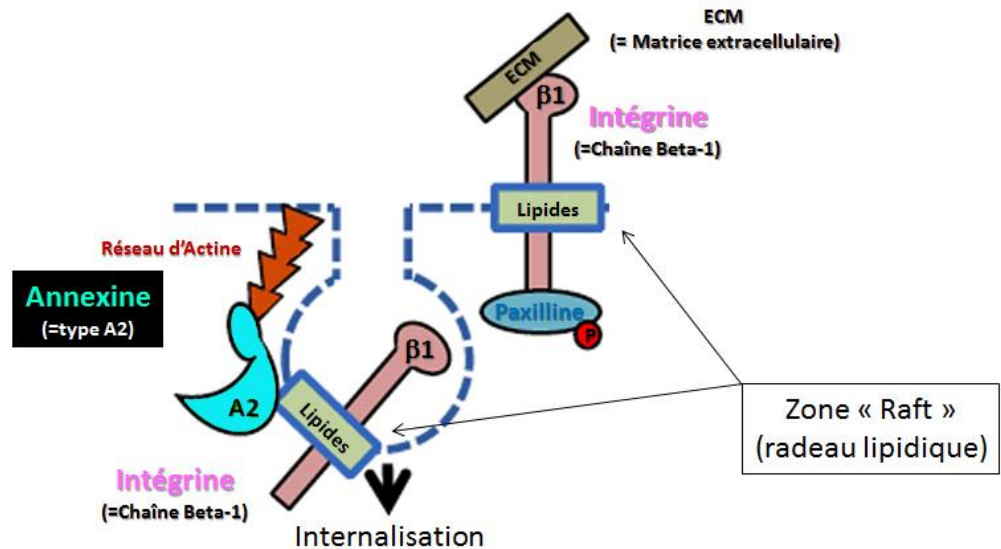
Parmi les [Annexines les formes A1, A2 mais aussi A5](#) jouent un rôle important dans le **développement des cancers** du sein, le cancer du pancréas et le cancer du larynx, soit seuls et / ou en synergie.

La régulation négative de l'Annexine A1 dans un tissu comme l'[Urothélium](#), (= épithélium transitionnel que l'on rencontre au niveau du système urinaire: les calices, les bassinets, les uretères et la vessie), [va réduire la survie des cellules](#) après exposition à des toxines bactériennes.

## Relation entre Annexine A2 et la chaîne Bêta1 de l'Intégrine

(rôle dans le processus d'internalisation)

D'après Rankin et al., JBC 2013 in Press



- 
- 
- Aujourd'hui un nouveau traitement est proposé comme cibles thérapeutiques pour le traitement de l'arthrose : [ce sont les Annexines](#)
- Une [meilleure compréhension de l'action de l'Annexine de type A2](#) dans le processus d'internalisation de l'Intégrine bêta-1 est mis en lumière dans le cas du muscle lisse comme l'illustra le schéma présenté ci-dessous.
- Les [domaines I et IV de cette même Annexine de type A2](#) sont particulièrement impliqués dans la formation et la maintenance des contacts cellule-cellule.

L'importance de ce type d'Annexine A2 est soulignée dans [la revue indiquée en référence](#). Cela pointe son rôle dans la relation avec la surface cellulaire, i.e. la membrane et la zone sous-membranaire de la cellule

### Avancée depuis 2014

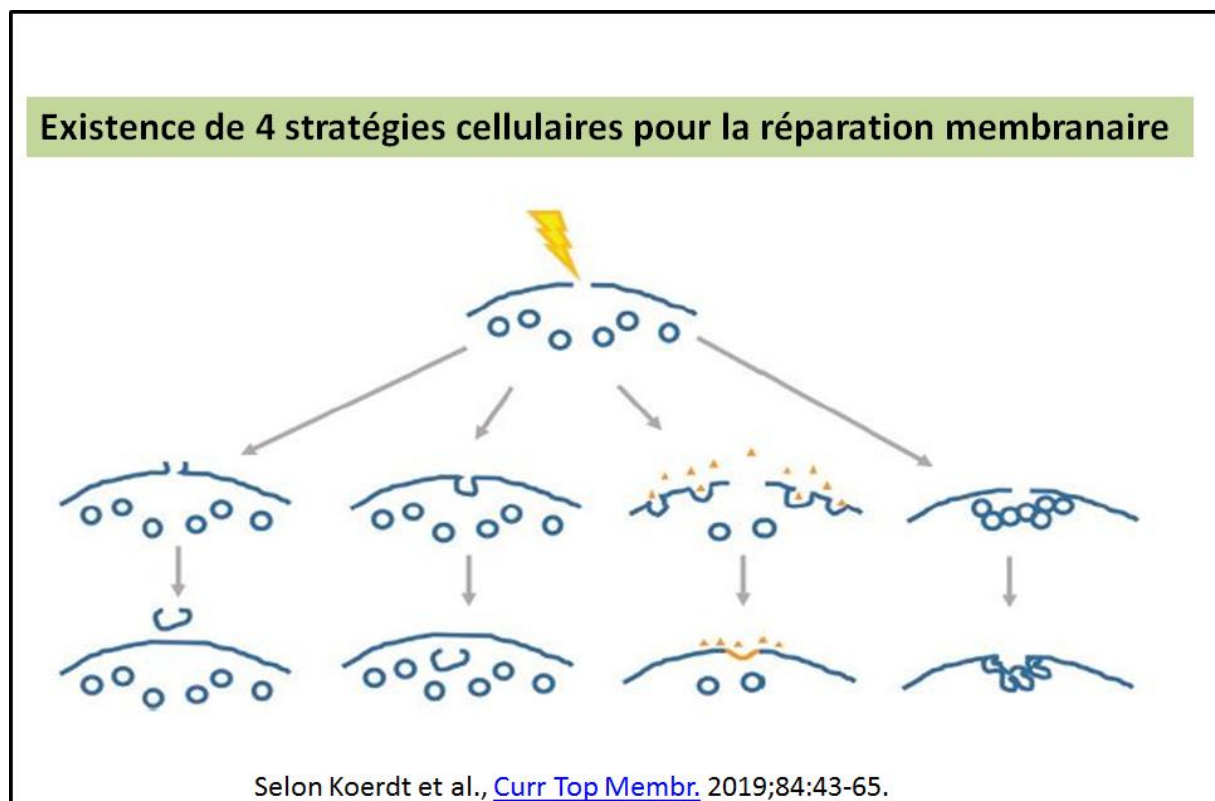
Cas de l' Annexine de type 6 qui joue [le rôle d'un chef d'orchestre](#) dans une zone dans la réparation membranaire et permet sur le site de rupture de la membrane musculaire de réaliser une intégrité normale dans un muscle Dystrophique. On va rencontrer sous l'influence du peroxyde d'hydrogène l'implication de la voie de signalisation métalloprotéinase / sphingolipide avec participation de l' [Annexine de type 2](#)

Un travail sur l'angiogenèse dans les cellules cancéreuses du sein., met en [évidence l' Annexine-A1 comme régulateur](#) de microARN-26b \*et microARN-562 en ciblant directement NF-kB. De même, l' Annexine 1 joue un rôle dans le recrutement des [cellules artérielle myéloïde](#). Il existe bien un rôle intracellulaire et extracellulaire de l' Annexine A1 dans la migration et l'invasion des cellules de [carcinome pancréatique humain](#).

Toutes ces données sont confirmées **en 2015** [avec un récent travail qui montre](#) qu'il y a augmentation du taux d'expression de l'Annexine de type 1 ce qui va favoriser l'invasion cellulaire dans le cas d'un cancer du sein. Un autre travail indique que l' [Annexine-A1 contrôle une boucle](#) d'activation ERK-RhoA-NFkappaB dans les cellules cancéreuses du sein.

Par ailleurs en 2016 il [est confirmé que la présence de l'Annexine-A5](#) est nécessaire à une **bonne exécution de la réparation membranaire**. Au cours d'une lésion de la membrane plasmique, les protéines de réparation se localisent au site de la lésion et cela implique une réorganisation de l'actine ce qui va faciliter la réparation de la membrane. Les Annexines de types A1, A2, et A6 vont former une sorte de bouchon de réparation au niveau de la membrane altérée. La Dysferline (DYSF), les protéines MG53, BIN1 et EHD participent au processus de réparation membranaire en formant un attroupement qui s'associe avec le bouchon de réparation. Le PIP2 et les phospholipides chargés négativement, les Phosphatidyl-Sérines (PS) se localisent proche du bouchon de colmatage réalisé à l'emplacement de la lésion membranaire. Ainsi l'étude [en référence retrace l'ensemble de ces étapes](#) ou la **Dysferline** mais aussi principalement **diverses Annexines** jouent un rôle en formant un complexe impliquant **le réseau d'actine sous-membranaire**.

Cette nouvelle analyse complémente en 2017 les données sur l' [Annexine A2 qui lie la mauvaise réparation des myofibres avec l'inflammation et le remplacement adipogénique](#) dans un muscle lésé. (**Consulter en particulier le Tableau N°2** récapitulatif des gènes en relation avec l'inflammation et le processus d' adipogénèse).

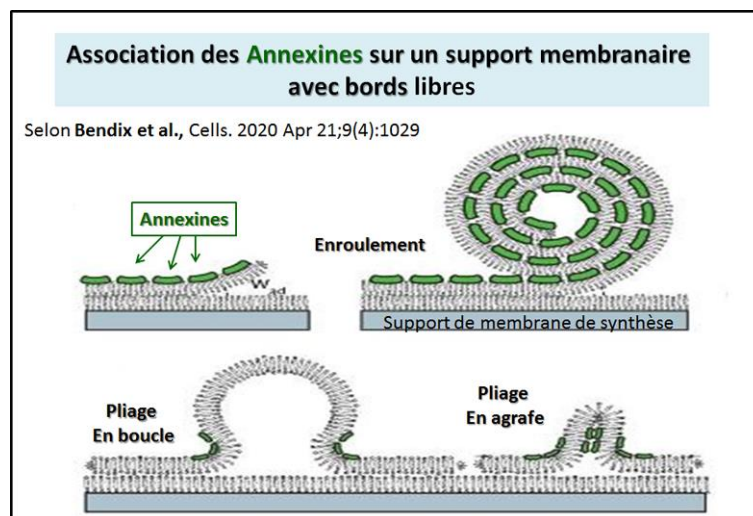


**En 2019**, cette analyse présente [les diverses stratégies cellulaires de la réparation de la membrane](#). Des cellules blessées par une force externe (symbolisées par un éclair sur ce schéma présent dans l'article original en référence) pourraient éventuellement refermer leur membrane via l'un **des quatre axes de réparation suivants**. Ce sont diverses options

cliniques: (1), perte de la membrane plasmique endommagée; (2), enlèvement de la déchirure à l'intérieur de la cellule; (3), libération exocytotique de la membrane dans la région adjacente à la déchirure, réduisant ainsi la tension de la membrane et / ou livrer des machines de réparation à l'extérieur de la cellule. Les composants externalisés (indiqués par des triangle colorés jaunes) peut alors servir d'échafaudage externe ou changer de composition lipidique membranaire (représentée par le changement de couleur de la membrane réparée) (NB: pour la réparation, un processus de fusion membranaire supplémentaire serait probablement nécessaire, sous forme de l'une des autres options topologiques); (4), réparation de patch: intra- vésicules cellulaires qui s'accumulent sous la déchirure, puis fusionnent les unes avec les autres et finalement avec la membrane plasmique.

**En 2020, le type de protéine Annexine A2 (AnxA2) est une protéine qui se lie préférentiellement avec le calcium et avec les phospholipides qui s'exprime dans un large spectre de types cellulaires incluant les cellules spécialisées dans la réponse à l'inflammation.** Ce travail résume les connaissances acquises jusqu'à nos jours.

Un plus récent travail indique que l'annexine A2 (ANXA2) favorise la progression du cancer et participe à la résistance thérapeutique. Cependant, les mécanismes d'action de l'ANXA2 dans la fuite immunitaire du HCC (=Hépatocellular carcinoma ) restent mal compris jusqu'à présent. Le présente revue tente de mieux expliquer ces mécanismes d'action cellulaire et la **promotion de l'annexine A2** de la tumorigenèse du carcinome hépatocellulaire via le microenvironnement immunitaire.



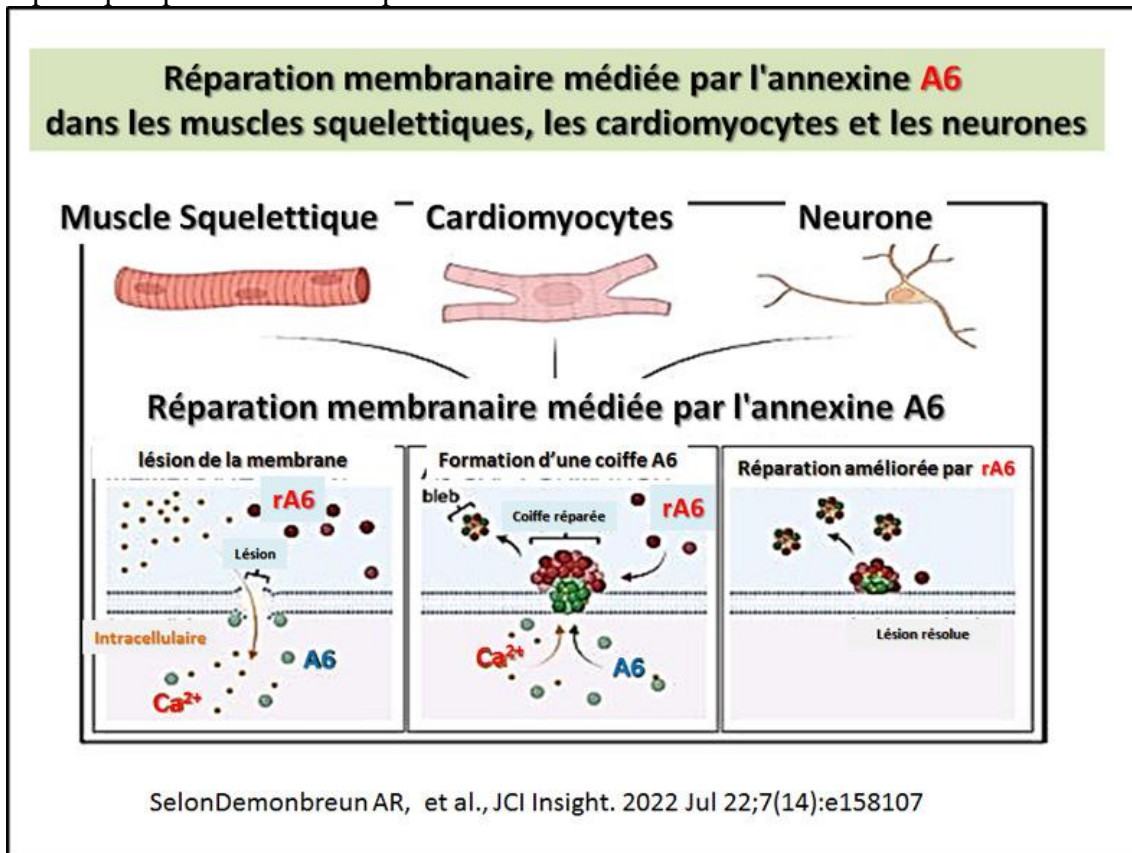
Dans ce travail c'est grâce à une synergie interdisciplinaire que se trouve révéler en partie les mécanismes de mise en forme et de réparation de la membrane plasmique qui impliquent les annexines. En fait un diagramme provenant de l'article en référence donne suite à des études de la distribution des annexines sur un support membranaire modèle , et cela permet de définir une organisation selon 3 type d'arrangement soit en enroulement soit en favorisant un pliage en boucle ou en formant comme une liaison de type agrafe sur le support comme cela est présenté ci-contre

Cette analyse indique que l'annexine A2 intervient dans l'accumulation de dysferline et la réparation de la membrane des cellules musculaires. Il est constaté que l'augmentation du calcium cytosolique déclenchée par une blessure provoque la liaison d'AnxA2 à la dysferline. Un schéma didactique présenté en figure N°5 de l'article en référence résume la situation.

**En 2021**, cette analyse porte [sur l'annexine A1 qui atténue la dysfonction diastolique cardiaque chez les souris atteintes d'arthrite inflammatoire](#). La polyarthrite rhumatoïde (PR) entraîne une incidence deux fois plus élevée d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, accompagnée d'une dysfonction diastolique, qui peut entraîner la mort. Les causes de la dysfonction diastolique sont inconnues et il n'existe actuellement aucun modèle animal bien caractérisé pour étudier ces mécanismes. Les médicaments actuels contre la PR n'ont pas d'effets bénéfiques marqués sur la cardioprotection. La descendance F1 K/BxN et les souris témoins KRN ont été analysées au fil du temps pour détecter le développement de l'arthrite, en surveillant la fonction diastolique et systolique du ventricule gauche à l'aide de l'échocardiographie. Les cœurs excisés ont été analysés par cytométrie de flux, qPCR et histologie. Dans les expériences pharmacologiques, les souris K/BxN F1 ont été traitées quotidiennement avec l'AnxA1 recombinant humain (hrAnxA1, 1 µg/souris) ou avec le véhicule. Les souris F1 K/BxN présentaient une arthrite pleinement développée avec une fonction cardiaque normale à 4 semaines ; cependant, à la semaine 8, toutes les souris présentaient un dysfonctionnement diastolique du ventricule gauche avec une fraction d'éjection préservée. Ce dysfonctionnement était associé à une hypertrophie cardiaque, à une inflammation et à une fibrose du myocarde, ainsi qu'à des marqueurs inflammatoires. Le traitement quotidien des souris K/BxN F1 par hrAnxA1 de la quatrième à la huitième semaine a stoppé la progression du dysfonctionnement diastolique. Le traitement a réduit les transcriptions cardiaques des cytokines pro-inflammatoires et des marqueurs profibrotiques. Au niveau cellulaire, hrAnxA1 a diminué les cellules T activées et a augmenté l'infiltration des macrophages avec un taux de CMH II faible dans les cœurs K/BxN F1. Des effets similaires ont été obtenus lorsque l'hrAnxA1 a été administré de la semaine 8 à la semaine 15. **Il est présenté ici un modèle animal d'arthrite inflammatoire qui récapitule la cardiomyopathie de la polyarthrite rhumatoïde (PR)**. Le traitement par hrAnxA1 après l'apparition de la maladie a corrigé le dysfonctionnement diastolique par la modulation du phénotype des fibroblastes et des cellules inflammatoires dans le cœur.

**En 2022**, il apparaît bien [selon ce travail que les annexines et les maladies cardiovasculaires sont clairement associées](#). Article qui présente des données au-delà du trafic et de la réparation des membranes. La principale cause des maladies cardiovasculaires est associée au remodelage pathologique de la paroi vasculaire, impliquant plusieurs types de cellules, notamment les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires et les leucocytes. Le remodelage vasculaire est souvent lié au développement de plaques d'athérome entraînant un rétrécissement des artères et une réduction du flux sanguin. On sait que l'athérosclérose est déclenchée par un taux élevé de cholestérol sanguin qui, en présence d'un endothélium dysfonctionnel, entraîne la rétention de lipoprotéines dans la paroi artérielle, ce qui provoque une réponse immuno-inflammatoire. La poursuite de l'hypercholestérolémie et de l'inflammation aggrave la progression de la plaque d'athérome au fil du temps, qui est souvent compliquée par le développement d'un thrombus, conduisant à la possibilité d'événements CV tels que l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral. Les annexines sont une famille de protéines présentant une grande homologie structurelle et lient les phospholipides de manière dépendante du calcium. Ces protéines sont impliquées dans plusieurs fonctions biologiques, de l'organisation structurelle des cellules à la régulation de la croissance et au trafic des vésicules. Des expériences in vitro de gain ou de perte de fonction ont démontré l'implication des annexines dans une grande variété de processus cellulaires indépendants de la signalisation calcique, tels que la réponse immuno-inflammatoire, la prolifération cellulaire, la migration, la différenciation, l'apoptose et la réparation des membranes. **Ces dernières années, l'utilisation de souris déficientes pour différentes annexines a permis de comprendre d'autres fonctions de ces protéines in vivo et leur**

**implication dans différentes pathologies.** Cette revue se concentre sur le rôle des annexines dans les maladies cardiovasculaires, en soulignant les mécanismes impliqués et les effets thérapeutiques potentiels de ces protéines.



Ce travail présente [un mécanisme de réparation membranaire qui est médié par l'annexine A6 dans le muscle, le cœur et le nerf.](#) Le gène de sigle *Anxa6* code pour la protéine annexine A6 associée à la membrane et a été identifiée comme un modificateur génétique de la réparation musculaire et de la dystrophie musculaire. Pour évaluer le rôle de l'annexine A6 dans la réparation des membranes in vivo, nous avons inséré des séquences codant pour la protéine fluorescente verte (GFP) dans le dernier exon codant de l'*Anxa6*. Les souris hétérozygotes *Anxa6gfp* ont exprimé un profil normal d'annexine A6 avec une réduction de l'ARNm et de la protéine annexine A6GFP. L'imagerie à haute résolution des fibres musculaires blessées a montré que l'annexine A6GFP formait rapidement un capuchon de réparation sur le site de la blessure. Les cardiomyocytes et les neurones blessés ont également montré des capuchons de réparation après la blessure, mettant en évidence que les capuchons de réparation médiés par l'annexine A6 sont une caractéristique de plusieurs types de cellules. En utilisant la résonance plasmonique de surface, nous avons montré que l'annexine A6 recombinante liait les lipides contenant de la phosphatidylsérine de manière dépendante du  $\text{Ca}^{2+}$  et de la dose, avec une liaison appréciable à environ  $50 \mu\text{M}$   $\text{Ca}^{2+}$ . L'annexine A6 recombinante ajoutée de façon exogène s'est localisée aux capuchons de réparation et a amélioré la capacité de réparation de la membrane musculaire de façon dose-dépendante sans perturber la localisation endogène de l'annexine A6, ce qui indique que l'annexine A6 favorise la réparation à partir des compartiments intracellulaires et extracellulaires. **Ainsi, l'annexine A6 orchestre la réparation dans de multiples types de cellules, et l'annexine A6 recombinante pourrait être utile dans d'autres troubles chroniques que les myopathies du muscle squelettique.**

**En 2023**, cet article concerne [l'annexine salivaire A1 comme potentiellement un biomarqueur candidat pour la parodontite](#). **Avant tout signe clinique de perte parodontale, les descendants de patients PA (=periodontitis-affected) ont un profil protéomique altéré par rapport aux individus PH (=periodontally healthy), présentant une plus faible abondance d'ANXA1.** Cette protéine est suggérée comme biomarqueur potentiel de la parodontite.

Cette analyse porte sur [le rôle de l'Annexine A3 dans les lésions artérielles coronaires chez les enfants atteints de la maladie de Kawasaki](#). La maladie de Kawasaki (KD) est une vascularite aiguë, spontanément résolutive, dont l'étiologie n'est toujours pas élucidée. Les lésions artérielles coronaires (CAL) sont une complication majeure de la maladie de Kawasaki. Une inflammation excessive et des anomalies immunologiques sont impliquées dans la pathogenèse de la maladie de Kawasaki et des lésions artérielles coronaires. L'annexine A3 (ANXA3) joue un rôle crucial dans la migration et la différenciation cellulaires, l'inflammation, les maladies cardiovasculaires et les maladies métaboliques membranaires. **L'objectif de cette étude était d'étudier l'effet de l'ANXA3 sur la pathogenèse de la maladie de Kawasaki et des maladies cardio-vasculaires chroniques.** Le groupe KD était composé de 109 enfants atteints de KD [divisé en deux groupes : 67 patients atteints de CAL dans le groupe KD-CAL et 42 patients atteints de lésions artérielles non coronariennes (NCAL) dans le groupe KD-NCAL] et 58 enfants en bonne santé dans le groupe de contrôle (HC). Les données cliniques et de laboratoire ont été recueillies rétrospectivement auprès de tous les patients atteints de KD. La concentration sérique d'ANXA3 a été mesurée par des tests immuno-enzymatiques (ELISA). Les taux sériques d'ANXA3 étaient plus élevés dans le groupe KD que dans le groupe HC ( $P < 0,05$ ). La concentration d'ANXA3 dans le sérum était plus élevée dans le groupe KD-CAL que dans le groupe KD-NCAL ( $P < 0,05$ ). La numération des neutrophiles et les taux sériques d'ANXA3 étaient plus élevés dans le groupe KD que dans le groupe HC ( $P < 0,05$ ) et ont rapidement diminué lorsque les patients ont été traités par IgIV après 7 jours de maladie. Les numérations plaquettaires (PLT) et les niveaux d'ANXA3 ont présenté simultanément des augmentations significatives 7 jours après le début de la maladie. En outre, les taux d'ANXA3 étaient positivement corrélés avec le nombre de lymphocytes et de PLT dans les groupes KD et KD-CAL. ANXA3 pourrait être impliqué dans la pathogenèse du KD et des CAL.

**En 2024**, on trouve ici [de nouvelles implications translationnelles du ciblage de l'annexine A2 : de la réparation des membranes à la dystrophie musculaire, aux maladies cardiovasculaires et au cancer](#). L'annexine A2 (A2) contribue à plusieurs fonctions et processus cellulaires essentiels, notamment la réparation des membranes. Une réparation efficace empêche la mort et la dégénérescence des cellules, en particulier dans les muscles squelettiques ou cardiaques, les épithéliums et les cellules endothéliales. Pour maintenir l'intégrité cellulaire après un dommage, les cellules de mammifères activent de multiples mécanismes de réparation membranaire. Une famille de protéines qui facilite les processus de réparation membranaire est celle des annexines qui se lient aux phospholipides et sont régulées par le  $Ca^{2+}$ . L'annexine A2 facilite la réparation en association avec la protéine S100A10 et les protéines S100 apparentées en formant un bouchon et en reliant la réparation à d'autres fonctions physiologiques. **La déficience en annexine A2 favorise la dégénérescence cellulaire, exacerbant la dystrophie musculaire et la dégénérescence.** En aval de la réparation, l'annexine A2 relie la membrane au cytosquelette, à l'endocytose dépendante du calcium, à l'exocytose, à la prolifération cellulaire, à la transcription et à l'apoptose à des rôles extracellulaires, y compris la fibrinolyse vasculaire et l'angiogenèse. Ces rôles régulent la progression des maladies cardiovasculaires. Enfin, l'annexine A2 protège les cellules cancéreuses des dommages

membranaires causés par les cellules immunitaires ou la chimiothérapie. Comme ces fonctions sont régulées par des modifications post-traductionnelles, elles représentent une cible thérapeutique pour réduire les conséquences négatives de l'expression de l'annexine A2. Ainsi, relier les rôles de l'annexine A2 dans la réparation à ses autres fonctions physiologiques représente une nouvelle approche translationnelle pour traiter la dystrophie musculaire et les maladies cardiovasculaires sans renforcer ses activités pro-tumorigènes.

**En 2025** cette [revue porte sur l' Annexin A1](#) : **À l'aube de l'accident vasculaire cérébral ischémique.** L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique est une affection clinique répandue qui pose un défi mondial important. Il est essentiel de développer des stratégies innovantes pour résoudre ce problème. L'annexine A1 (ANXA1), membre clé de la superfamille des annexines, remplit diverses fonctions, telles que l'inhibition de la libération de facteurs inflammatoires, la promotion de la phagocytose et le blocage de la migration des leucocytes. Il est prouvé que l'ANXA1 joue un rôle central dans la pathogenèse de l'accident vasculaire cérébral ischémique. **Le présent article passe en revue l'implication de l'ANXA1 dans la lutte contre l'athérosclérose, les processus inflammatoires, la protection de la barrière hémato-encéphalique, l'agrégation plaquettaire et les mécanismes antiapoptotiques.** Les applications potentielles de l'ANXA1 dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont également explorées.

Dans cet article on va trouver [des informations sur le Profilage protéomique des annexines impliquées dans la réparation des fibres musculaires et leur rôle dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) La régénération des fibres musculaires et la réparation des membranes jouent un rôle crucial dans le maintien du fonctionnement physiologique continu du système neuromusculaire. Un mécanisme de réparation rapide et efficace permet de restaurer rapidement l'intégrité du sarcolemme après une altération cellulaire dans les muscles squelettiques endommagés. Les membres de la famille des protéines annexines, qui se caractérisent par leur liaison périphérique aux membranes phospholipidiques acides, sont intrinsèquement impliqués dans ce processus de réparation des fibres musculaires. Le profil biochimique et protéomique de la dystrophinopathie, une maladie neuromusculaire grave et très progressive de la petite enfance, est présenté dans cet article, avec un accent particulier sur les annexines associées aux muscles squelettiques et leur rôle dans la réparation membranaire, la régénération des fibres musculaires et la pathogenèse cellulaire de la dystrophie musculaire de Duchenne. **Les résultats d'études comparatives basées sur la spectrométrie de masse sont décrits, et les altérations liées à la dystrophinopathie dans les profils d'expression des annexines sont discutées en vue de l'établissement de signatures biomarqueurs améliorées des troubles de l'atrophie musculaire squelettique.** Le profilage protéomique basé sur la spectrométrie de masse est particulièrement adapté à l'étude systématique des altérations pathobiologiques complexes et des adaptations inhérentes à la dystrophinopathie. Les modifications spécifiques à la maladie des annexines et des protéines apparentées du mécanisme de réparation membranaire peuvent désormais être utilisées pour améliorer le diagnostic, l'évaluation de la gravité de la maladie, le pronostic et le suivi thérapeutique, et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour traiter la dystrophie musculaire liée au chromosome X.

**En 2026,** cette analyse concerne [le fait de la suppression de l'annexine -11 \(ANXA11\) qui permet de restaurer la fonction musculaire dans le modèle murin mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne \(DMD\).](#) Une question critique dans la recherche sur la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est de savoir si les mécanismes de régulation au-delà de la perte de dystrophine contribuent à

une régénération musculaire altérée. Grâce à l'analyse intégrative de la protéomique et de la base de données de séquençage de l'ARN à noyau unique, il fut ainsi analysé la régulation à la hausse d'ANXA11, un gène codant pour une protéine de liaison aux phospholipides Ca<sup>2+</sup>-dépendante, dans les myofibres régénératives MYH3<sup>+</sup> des souris mdx et des patients DMD. **Cette augmentation de la régulation perturbe la maturation des myofibres régénératives, empêchant une compensation adéquate de la perte musculaire chez les souris mdx due à un dérèglement de la voie mTOR.** La suppression d'Anxa11 par knockout génétique ou knockdown médié par AAV9 a significativement amélioré la maturation des myofibres MYH3<sup>+</sup>, accompagnée d'une phosphorylation S6 restaurée et d'une récupération musculaire fonctionnelle robuste chez les souris mdx. Ces résultats établissent ANXA11 comme un régulateur clé de la régénération musculaire et une cible thérapeutique potentielle pour la DMD.

## En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la famille **des Annexines** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Chaque isoforme d' **Annexine** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).
  - **Protéine** : ANNEXIN A1 ; [ANXA1](#)
  - **Pathologies associées** : Pas de mutation décrite à ce jour. Voir Récente [déficience en Annexine-A1](#)
  - **Protéine** : ANNEXIN A2 ; [ANXA2](#)
  - **Pathologies associées** : Pas de mutation décrite à ce jour. Voir [rôle modulateur](#) de l'Annexine-A2.