

Thrombospondine

INTRODUCTION

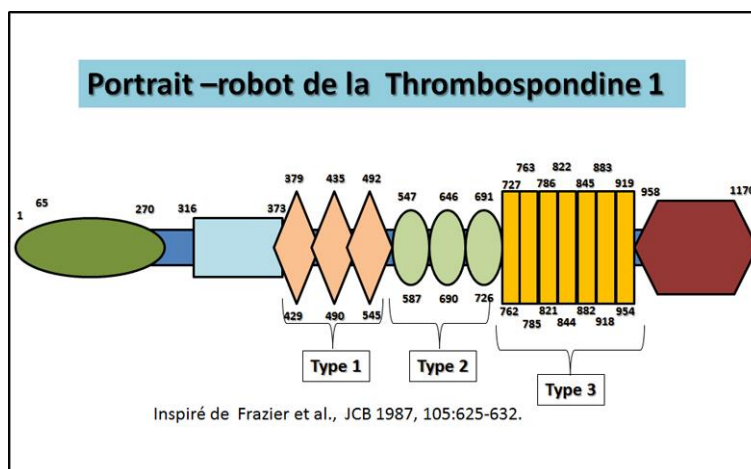
En 1978, avec des travaux sur [les plaquettes provenant de sang humain](#) il va être découvert, isolé et caractérisé pour la première fois des glycoprotéines ayant un poids moléculaire élevé. Puis quelques années plus tard c'est [le nom de baptême Thrombospondine](#) qui sera adopté en particulier pour la protéine isolée des plaquettes. Cela en particulier car cette protéine fut identifiée comme une glycoprotéine libérée des granules α des plaquettes suite à un clivage par la thrombine, d'où le nom en [référence aux travaux pionniers ici indiqués qui datent de 1971](#).

Une identification plus précise de la **première forme de Thrombospondine isolée** [sera exécutée en 1981](#),

La Thrombospondine

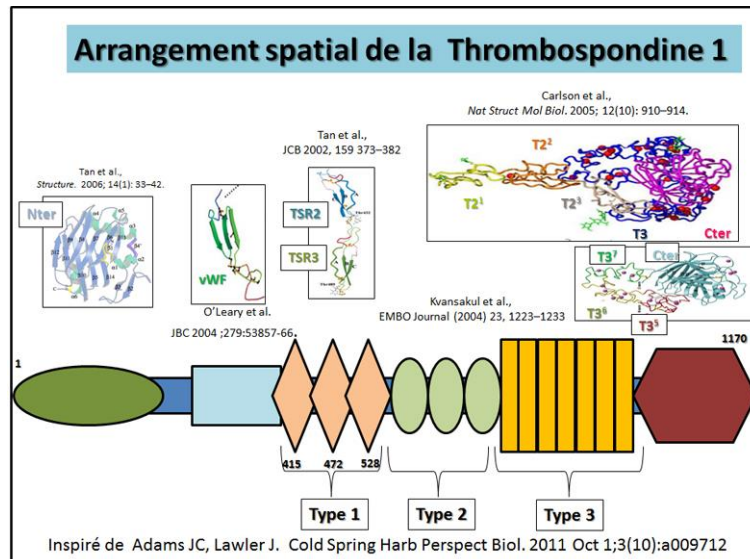
Tableau récapitulatif des séquences des Thrombospondines (=TSP)			
Protéine	PM	Gène Locus	Distribution
TRB1 = THBS1 = TSP1	129 kDa	15q15	ECM
TRB2 = THBS2 = TSP2	130 kDa	6q27	ECM
TRB3 = THBS3 = TSP3	104kDa	1q21	ECM
TRB4 = THBS4 TSP4	106 kDa	5q13	ECM

On trouve dans un tableau récapitulatif les données spécifique sur les diverses formes connues de Thrombospondine avec pour plus de détails le lien SwissProt suivant : [P07996](#) ; [P35442](#) ; [P49746](#); [P35443](#).



L'ensemble de ces données permet de dresser un premier portrait-robot de cette protéine comme présenté ci-contre selon les données de séquences acquises et avec les nouvelles notions sur l'organisation de chacun des motifs que l'on va progressivement mieux identifier.

Puis progressivement ces divers motifs seront connus quant à leurs structures en trois dimensions. On va déduire l'arrangement spatial de l'ensemble de la Thrombospondine progressivement.



Seulement en 2006 pour ce [qui concerne la partie N-terminale](#), avec des informations sur la zone 358-530 comprenant les [motifs TSR1, TSR2 et TSR3 en 2002](#), puis en 2005, l'organisation spatiale de la zone riche en calcium comprise dans la [séquence entre les résidus 550 à 1170](#) avec cependant dans [la version de Thrombospondine-2](#) un site additionnel pour le calcium.

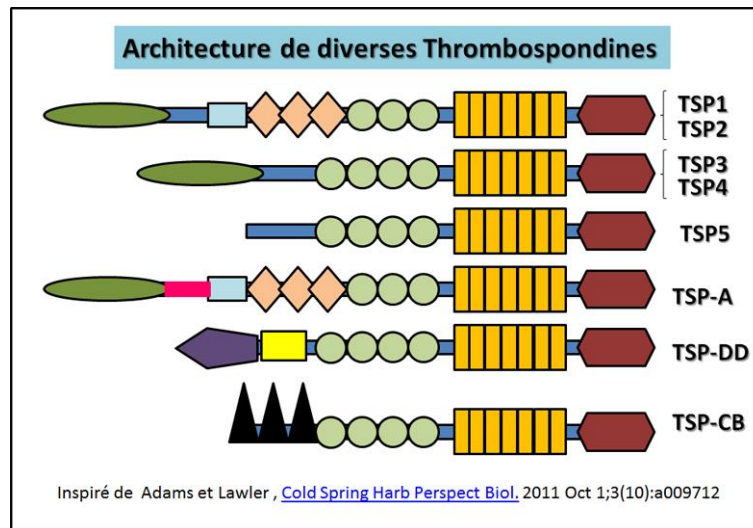
Cependant c'est inspiré **d'un article de 2011** que l'on présente le portrait-robot de la Thrombospondine le plus à jour avec comme suit son architecture en domaine selon la nomenclature que l'on a actuellement adoptée ([voir l'article de référence indiqué](#)). Dès l'origine on va définir 4 segments différents dans cette protéine et identifier jusqu'à 8 zones distinctes que l'on indiquera chacune respectivement par les lettres de A à H.

On trouve un petit domaine globulaire (=région A) N-terminal LG (laminine G-like) suivi par la région B avec le domaine amino-terminal; vWF (von Willebrand) qui correspond aux région C et D, une suite de 3 domaines dits Thrombospondines de type 1 TRS (=région E), puis une suite de 3 domaines qualifiés de EGF-like (facteur de croissance de type 3)=(région F), ensuite un ensemble de 7 zones dites Lectine L susceptible de réaliser une liaison du calcium (=région G) et finalement la partie constituant un large domaine C-terminal (=région H).

En référence avec les travaux publiés en 2013, les [Thrombospondines comme des protéines connues depuis longtemps](#) possèdent bien en commun le domaine vWF mais les domaines suivants sont parfois désignés comme les domaines de type 1, type 2, puis type 3

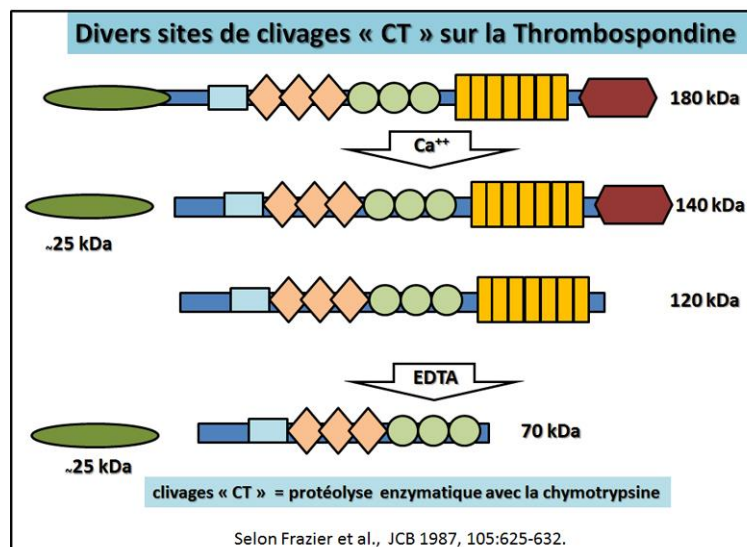
pour se terminer par une zone qui est la partie la plus homologue et qui forme le domaine globulaire C-terminal.

Rôle des Thrombospondines



Dès 1986 on va déterminer plusieurs fonctions pour les Thrombospondine en relation avec la structure que l'observait en particulier en utilisant [une analyse via la microscopie électronique](#). Ainsi cette glycoprotéine allait montrer de [relatives multi fonctionnelles propriétés versatiles](#) dans l'organisation du **cytoplasme cellulaire**. Un **schéma récapitulatif** obtenu à partir des analyses en ME donne une idée de l'assemblage **des Thrombospondines**.

Puis en 1987, les données s'affinent quant à l'adhésion cellulaire et le rôle des Thrombospondines [dans l'homéostasie cellulaire](#). Par ailleurs c'est une analyse au sein des cellules nucléées et des plaquettes qui permet d'identifier et de confirmer un rôle des Thrombospondines dans [le processus modulaire de l'adhésion](#).

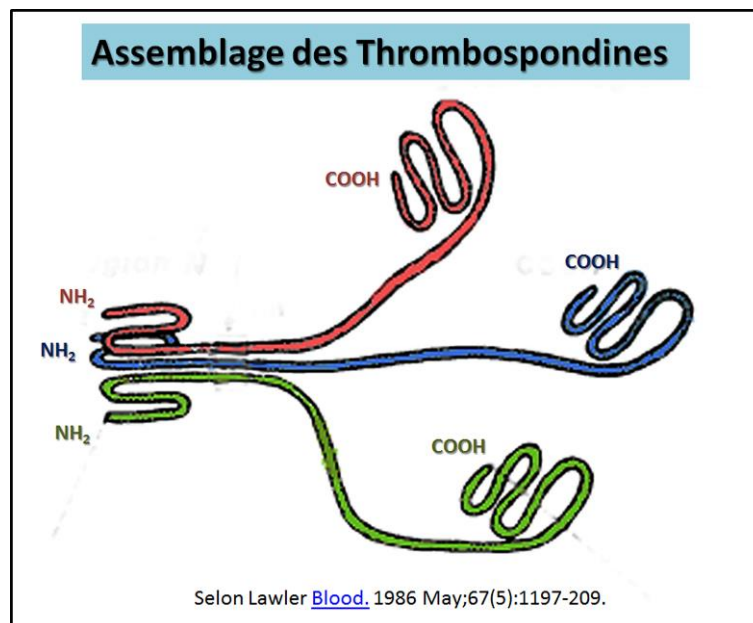


On y trouve en particulier la notion que la chymotrypsine est susceptible de provoquer des clivages au sein de la Thrombospondine avec perte du N-ter mais aussi générant selon présence ou absence du calcium des fragments conservant ou perdant la partie C-ter.

En 1988, une nouvelle analyse présente les glyco-conjugués et [le potentiel rôle dans l'adhésion cellulaire](#) avec cas des protéines adhésives laminine, de la Thrombospondine et du facteur de von Willebrand qui se lient spécifiquement aux glycolipides sulfatés. Une eue aborde alors plus largement [la Thrombospondine et sa fonction](#) dans l'adhésion cellulaire.

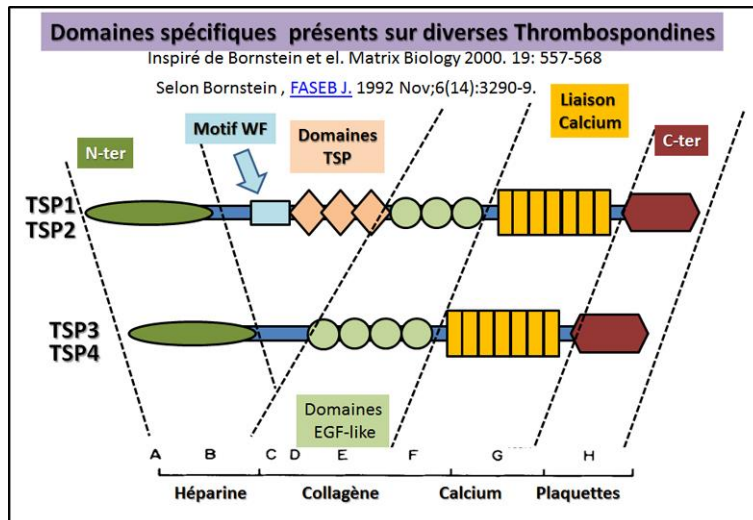
En 1990, une revue résume l'ensemble des connaissances acquises sur la [physiologie des Thrombospondines](#), puis une année plus tard c'est un ensemble de données sur la Tenascine et les Thrombospondines qui indique la façon dont il y a [modulation des interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire](#). Il est alors déterminé à cette date (1991) qu'il existe [trois isoformes de Thrombospondine dérivées de la forme humaine \(THBSI\)](#). On trouve comme indiqué sur le schéma présenté ci-contre, la forme TSpl80 ou Thrombospondine plaquettaire, la forme TSpl40, l'homologue humain du hamster gpl40 et la forme dite TSp50. Sur ce schéma l'exon peptide signal est indiqué par (Sig). Pour la forme TSpl40 il existe un épissage alternatif qui près du début du domaine de type procollagène (Koll), conduit à l'élimination de la liaison à l'héparine (Voir schéma et détails dans l'article original).

Fonction de la Thrombospondine



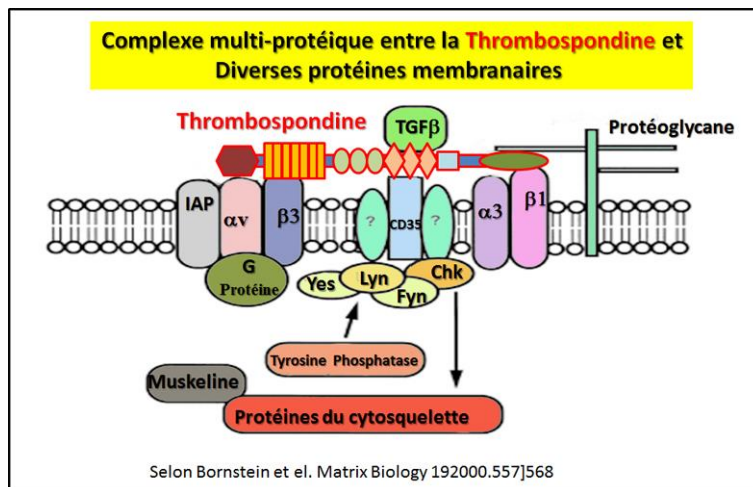
En 1992, il est définitivement établi que les Thrombospondines sont en fait [des structures trimériques de 450 kDa](#), assemblage de **3 entités d'environ 150 kDa** et on analyse alors en détail l'expression, la structure et la régulation de cet assemblage. Mais de lus une étude porte plus précisément sur **le rôle potentiel de cette assemblage** dans le [processus de modulation de la fibrinolyse](#).

Quelques années plus tard on accumule alors de nombreuses informations sur la [Thrombospondine de type -1](#) avec une relation pour les [tumeurs angiogéniques](#) et le [cancer des poumons](#)

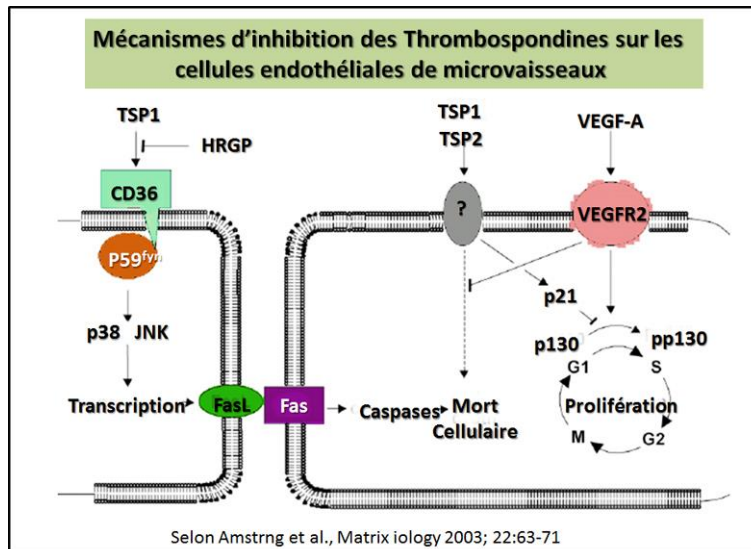


En 2000, on approche d'une meilleure définition de la structure des [Thrombospondines de type 1 et de type 2 avec une organisation en 4 domaines](#) bien différents et bien spécifiques comme le montre sur un schéma récapitulatif présenté ci-contre.

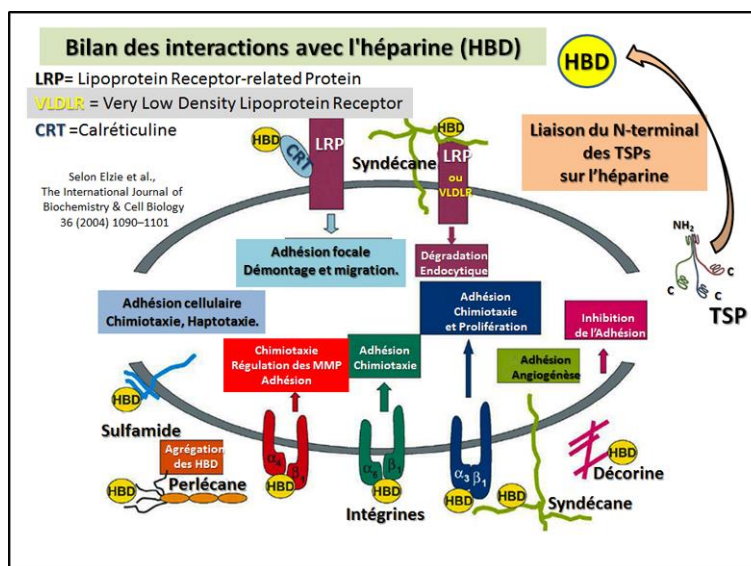
Puis progressivement on va alors attribuer à la forme de [Thrombospondine de type 2](#) diverses [fonctions](#) comme protéine de la matrice cellulaire et par ailleurs mieux définir la biologie cellulaire de la [Thrombospondine de type -1 \(= TSP-1\)](#). Un schéma général replace l'ensemble des Thrombospondines 1, 2, 3 et 4 sur même schéma résumant comparativement les Domaines similaires et les domaines absents.



De plus l'organisation membranaire de la Thrombospondine de type 1 et les protéines distribuées à la membrane cellulaire sont ainsi répertoriée sur un schéma de synthèse sur le sujet des partenaires des Thrombospondines comme cela est présenté ci-contre (Voir détails dans l'article en référence)



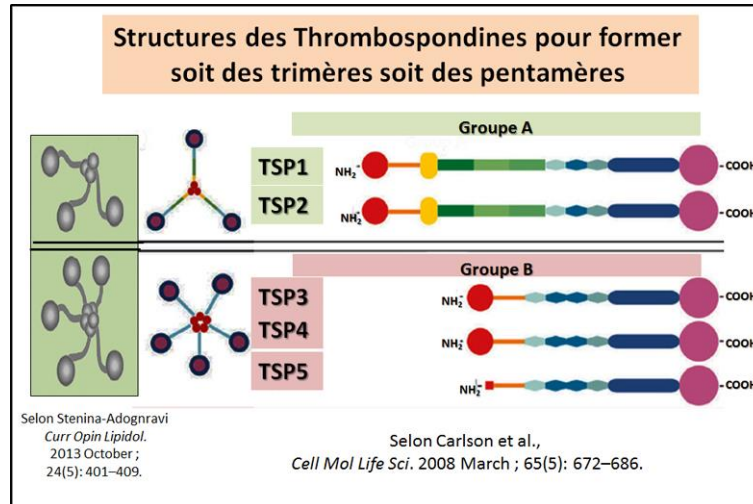
Puis en 2003 une revue présente la potentielle implication des **Thrombospondines de type 1 et 2** comme [des inhibiteurs de l'angiogénèse](#) et résume dans un schéma la possible action au niveau des cellules de types ECs (=cellules endothéliales de micro-vaisseaux mises en culture) comme cela est représenté dans 'illustration directement issue de l'article en référence.



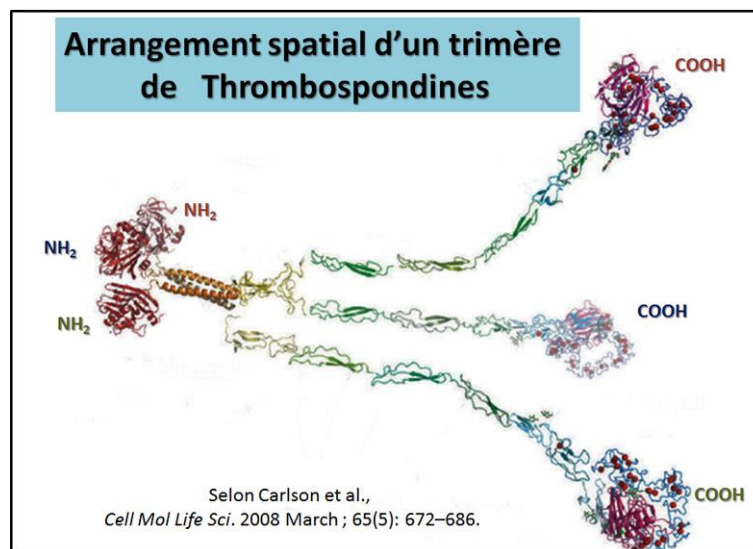
En 2004, une étude approfondie permet de mettre (HBD), interagit avec une variété de macromolécules comprenant aussi les protéoglycanes de sulfate d'Héparane à la membrane et dans la matrice. Cela en fait un domaine à part entière bien spécifique. On trouve ainsi des associations avec la protéine liée au récepteur de LDL (LRP), la protéine sulfatée, les glycolipides, la Calréticuline et les diverses Intégrines. Un schéma général reprend l'ensemble de ces informations comme cela est illustré ci-contre (Voir détails dans l'article en référence). On notera également que la [Thrombospondine s'exprime bien dans le muscle](#).

Puis de 2005 à 2006, il va être déterminé que les taux d'expression de la [Thrombospondine 2 augmentent chez les souris âgées](#) et cela conduit à diverses conséquences pour la cicatrisation

cutanée et l'angiogenèse chez cet animal comme le montre le travail en référence. Par ailleurs, la protéolyse limitée de la Transglutaminase tissulaire à la surface cellulaire par la métalloprotéinase-2 contribue aux défauts de d'adhésion et aux anomalies matricielles dans les fibroblastes chez les souris qui [sont déficientes en Thrombospondine-2](#). Par contre une déficience n Trombospondine-1 [ne semble pas affecter le développement du tissu adipeux](#).



En 2008, une meilleure définition **des structures des Thrombospondines** [sera bien établie](#). Ainsi on aura dans un premier temps une visualisation sur un schéma simplifié des structures modulaires des différents membres de la famille des Thrombospondines : les formes THBS-1 et -2 correspondant au groupe A capable de former des trimères, puis les formes THBS-3, -4 et -5 correspondant au groupe B et capable de former des Pentamères. Les modules sont colorés comme suit: THBS-N (rouge), bobine en spirale d'oligomérisation (Orange), VWC (jaune), TSR1-3 (nuances de vert), EGF-like répète (nuances de bleu-vert, avec des répétitions de liaison au calcium prédites ou connues colorées dans l'ombre la plus sombre), calcibure Fil (bleu), module de type lectine (pourpre). Les terminaisons N et C sont également indiquées. Le schéma ci-contre résume ces diverses structures



De plus dans le même travail on va décrire et [illustrer l'organisation spatiale](#) des Thrombospondines en proposant un modèle de la structure complète d'un groupe de THBS

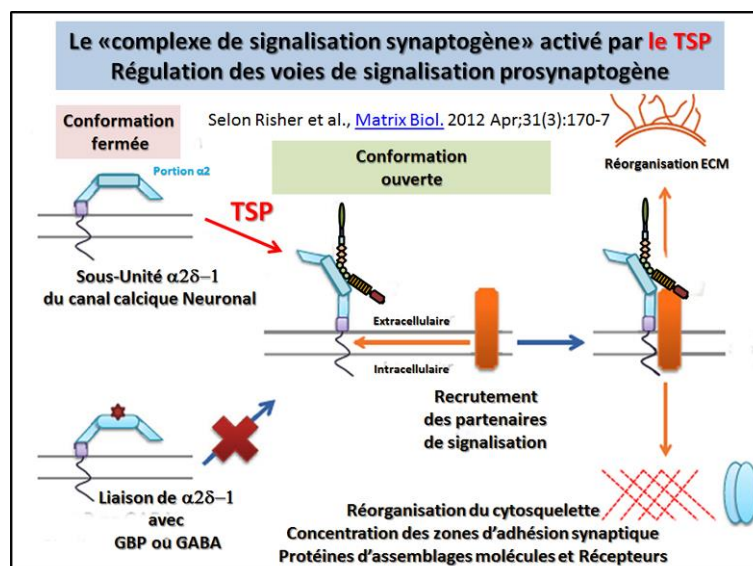
comme cela est déjà présenté plus haut. Chaque couleur des structures spatiales présentées dans le schéma est produite à partir de l'article en référence, respecte l'agencement proposé dans le schéma précédent et l'architecture des diverses chaînes reprend l'organisation en 4 domaines des Thrombospondines.

En 2010, les métalloprotéinases matricielles, une [Désintégrine et diverses métalloprotéinases](#) avec **des motifs de Thrombospondine** ont été identifiées dans des maladies non néoplasiques.

Par ailleurs une nouvelle étude démontre que la [Thrombospondine-1 est à considérer comme un marqueur unique](#) pour identifier l'activation plaquettaire in vitro et lors de la surveillance de ces processus in vivo.

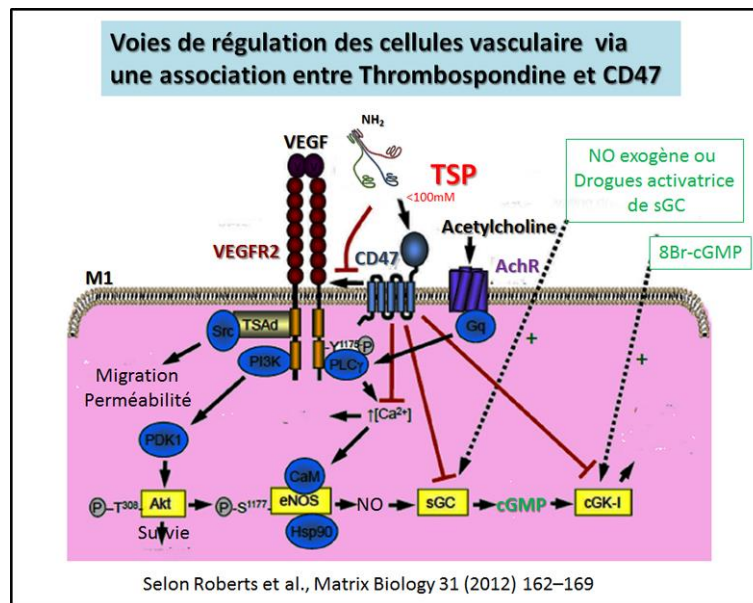
En 2011, une nouvelle revue permet de faire le point sur les **Thrombospondines** et de [donner une vue d'ensemble de cette famille de protéine](#) comme indiqué **dans le schéma suivant en référence au portrait-robot présenté plus haut**. On aura alors des informations spatiales sur l'architecture légèrement différente de certaines portions des diverses Thrombospondines avec les domaines manquants et /ou supplémentaires selon les versions présentées comme cela est indiqué dans le schéma récapitulatif présenté plus haut.

Il existe selon ce travail [une relation entre les variations du gène de la Thrombospondine](#), les facteurs de von Willebrand et le risque de maladie coronarienne chez une population plus âgée. Une variante fonctionnelle dans le gène de la Thrombospondine-1 est décrite en relation avec [de petits risques pour un stage gestationnel](#) chez les enfants.



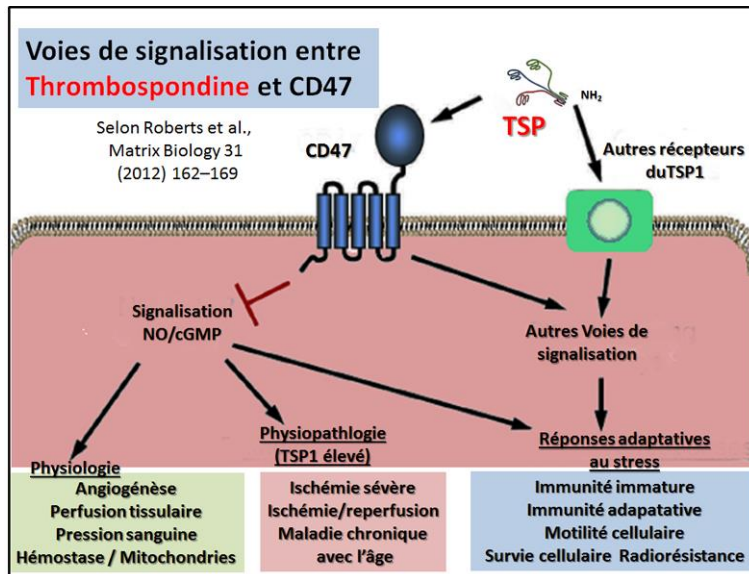
En 2012, ce travail présente les Alpha-Défensines neutrophiles humaines qui [induisent la formation de structures fibrinogènes](#) et de type amyloïde avec la Thrombospondine-1 et activent les plaquettes via la glycoprotéine IIb / IIIa. Dans le **cadre de la synaptogénèse** dans le **système nerveux central**, il est maintenant acquis que [la Thrombospondine est bien un acteur clé](#) de cette étape du développement cellulaire. Dans une illustration directement issue de ce travail on va trouver le type d'association spécifique que l'on observe pour la Thrombospondine dans ce milieu ainsi que les différentes voies de signalisation que cela concerne, comme cela est indiqué dans le schéma présenté ci-contre.

Pour autant, la Thrombospondine-1 une protéine appartenant à la [matrice cellulaire régule globalement la fonction cardiovasculaire](#) et les réponses au stress via la protéine CD47.

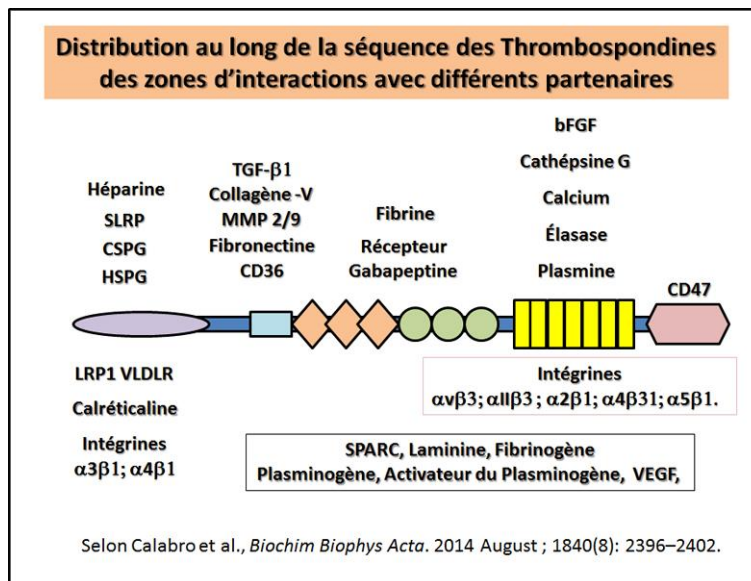


Un schéma récapitulatif monte d'une part les différents partenaires potentiels susceptible de recevoir la Thrombospondine et d'autre par les principales conséquences que cela est capable d'entraîner. On trouvera par ailleurs dans le même article des détails sur les voies de signalisations impliquées dans la régulation du système vasculaire en particulier sur les concentrations e calcium en NO et sur les différentes drogues pouvant activer l'expression des sGC.

En 2013, une nouvelle revue présente les [Thrombospondines comme des protéines connues depuis longtemps](#) mais impliquées dans de nouveaux rôles que ce travail indique en détails. En particulier on y trouve des informations dans le cadre des lésions potentielles résultats d'une artériosclérose. Tant la forme TSP-1 que la forme TSP-4 affectent la teneur des lésions sans affecter l'accumulation de lipoprotéines dans la lésion aux stades inflammatoires postérieurs. La TSP-4 est requise pour le recrutement de macrophages dans la lésion et leur migration à travers la lésion. Il en résulte une inflammation locale plus faible (niveaux inférieurs de protéines d'adhésion et de cytokines). La TSP-1 régule la phagocytose dans les macrophages avec parfois un noyau nécrotique plus important du fait d'une phagocytose insuffisante.

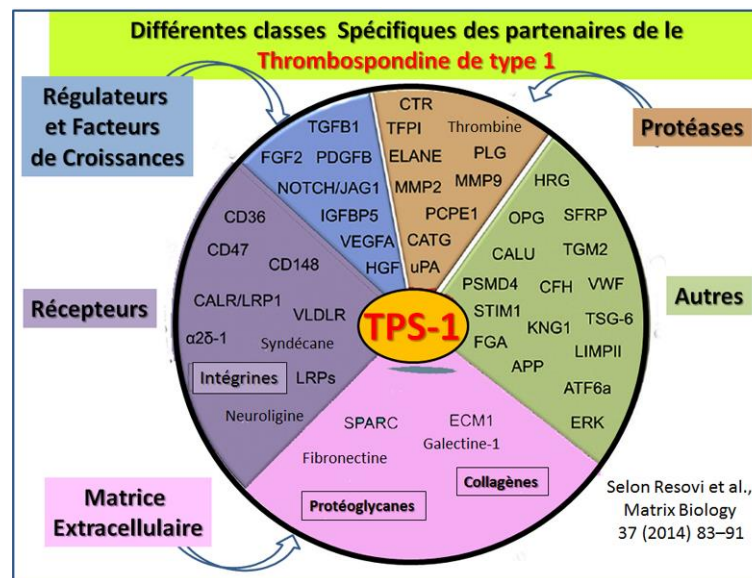


En 2014, le processus de [la régulation de l'expression des Thrombospondines](#) est abordé dans ce travail et met en lumière le pouvoir de ces protéines dans la cellule en général. On trouvera également des [données pour l'influence sur l'angiogenèse oculaire](#), la guérison des plaies et l'immunorégulation, processus qui sont tous dépendant de la présence des Thrombospondines. Un schéma reprend la distribution tissulaire des Thrombospondines est présenté ci-contre pour résumer simplement les données développées dans l'article en référence.



Puis ce travail particulier présente plus spécifiquement l'impact de la [Thrombospondine-2 sur l'assemblage de la matrice extracellulaire](#). En fait il est alors réalisé dans ce travail, et plus particulièrement pour ce qui concerne les formes 1 et 2 des Thrombospondines, un bilan sur les différentes zones définies sur le portrait-robot de la protéine en rapport avec les divers partenaires actuellement connus susceptibles d'interactions, sans tenir compte de l'assemblage en trimère, et pour rendre un tel schéma visible un seul monomère de Thrombospondine est présenté ci-contre avec une liste de quelques associations possibles actuellement connues en 2014.

Enfin cette même année, ce travail présente une reprise du rôle de la [Thrombospondine-1 en relation avec la signalisation CD47](#), interaction qui régule la cicatrisation des lésions thermiques chez la souris.



Cependant pour un complément d'informations on trouvera ainsi [la liste des divers ligands susceptibles d'association avec les Thrombospondines](#) dans un tableau qui figure dans le travail en référence. Ce bilan sous la forme d'un intitulé l' interactome en relation avec la **forme de Thrombospondine de type 1** figure dans la référence ici indiquée. Un schéma très simple résume l'ensemble de ces divers partenaires avec une classification selon le compartiment

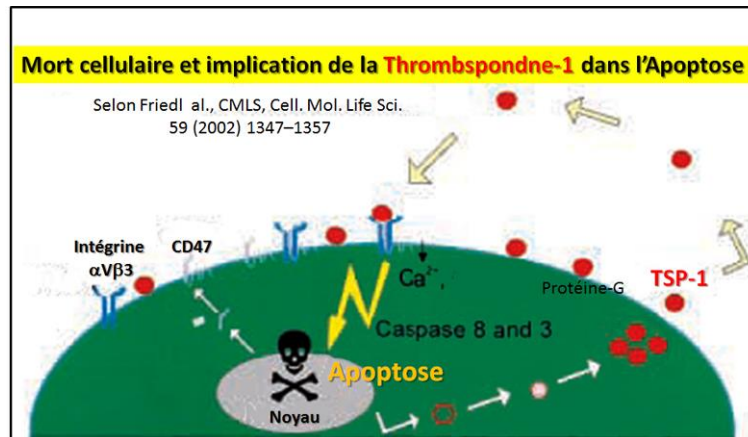
Par ailleurs, ce nouveau travail donne un aperçu sur les divers membres de [la famille des gènes de la Thrombospondine qui se lient à la molécule d'interaction stromale 1](#) et régulent l'activité des canaux calciques.

Thrombospondine et les pathologies associées

Dès 1987, on avait découvert que des **défauts au niveau de la Thrombospondine** étaient [responsable de cas clinique spécifiques](#) d'un certain type de maladie. Puis en 1992, la **Thrombospondine** est clairement identifiée comme un [facteur responsable de la nécrose tumorale](#). En fait la **Thrombospondine** est alors considérée comme un [médiateur de l'adhésion des cellules cancéreuses dans les métastases](#). L'année suivante il est mieux défini dans un travail soigneux **le type des fonctions de la Thrombospondine** et son [implication dans la physiologie et la pathophysiologie](#).

En 1995, une étude démontre la modulation de la [Thrombospondine et d'autres inhibiteurs naturels de l'angiogenèse](#) au cours de la progression tumorale. Une année plus tard, en 1996, le [rôle de la Thrombospondine-1](#) est clairement impliqué dans la progression tumorale et l'angiogenèse. Ainsi cette autre étude indique que l'expression de la [Thrombospondine-1 dans le cancer joue un rôle majeur](#) dans la progression tumorale. Puis ce travail s'attache à mettre en évidence que la [régulation de la croissance tumorale et des métastases](#) sont bien des processus sous le contrôle de la **Thrombospondine-1**.

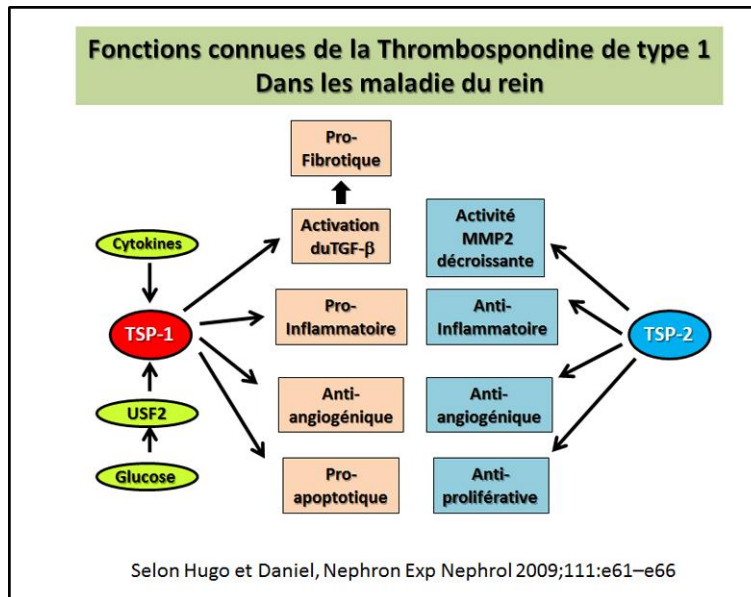
En 1997, il est alors conçu que la Thrombospondine était à considérer comme un régulateur de l'angiogénèse.



Dans les années 2000, les Thrombospondines sont indiquées comme modulateurs matricellulaires de la fonction cellulaire (2001). Puis en 2002 un travail place la Thrombospondine de type 1 comme un des acteurs important qui agit au cours du processus de l'apoptose cellulaire. Un schéma issu de ce travail récapitule le cycle de la Thrombospondine-1 au cours d'un tel processus comme le montre l'illustration présentée ci-contre.

C'est en 2003 que les 2 Thrombospondines, de types 1 et/ou 2 sont présentées comme fonctionnant comme des inhibiteurs de l'angiogénèse. Ainsi cette même année 2003, on envisage alors d'utiliser l'expression dirigée de la Thrombospondine en tant qu'agents thérapeutiques anti-angiogéniques. Puis en 2004 une revue présente le potentiel rôle de la **Thombospondine-1** dans certains développements de maladie humaines

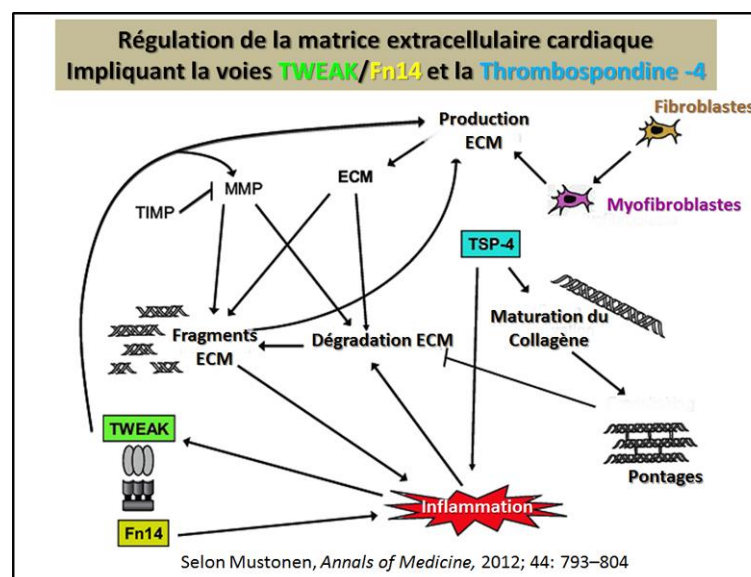
En 2007, cette étude porte sur le rôle des **Thrombospondines** dans la guérison des infarctus du myocarde, tandis que leurs **polymorphismes** et la relation avec les maladies cardio-vasculaires, sont abordés dans le détail par cet autre travail. Puis la même année c'est un traitement anti-angiogénique qui est proposé à base de Thrombospondine dans une étude originale. Enfin c'est l'importance de l'oxyde nitrique et l'un de ses récepteurs la Thrombospondine-1 qui est étudié dans l'angiogénèse tumorale.



En 2008, une nouvelle revue se penche sur le potentiel rôle **des Thrombospondines dans le développement des cancers**. Puis une année plus tard une autre revue se penche plus précisément sur les pathologies rénales en relation avec les Thrombospondines. On y trouve en particulier **un récapitulatif des actions faisant intervenir les Thrombospondines** de type 1 et de type 2 dans **diverses processus cellulaires**. Un schéma présenté ci-contre résume la situation

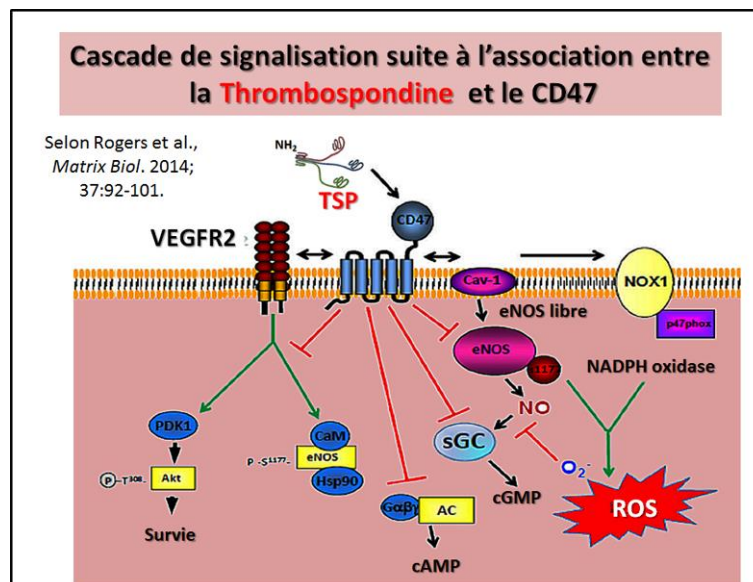
En 2011, la **Thrombospondine de type 1 se trouve clairement impliquée** dans **diverses voies de signalisation** qui conduisent à une **inflammation cellulaire**.

En 2012, c'est la **Thrombospondine-4**, qui est défini comme un inducteur faible de l'apoptose du facteur de nécrose tumorale (**TWEAK**) et son récepteur Fn14. L'ensemble de **ces nouveaux facteurs de modulation de la matrice extracellulaire sont analysés dans le remodelage cardiaque**



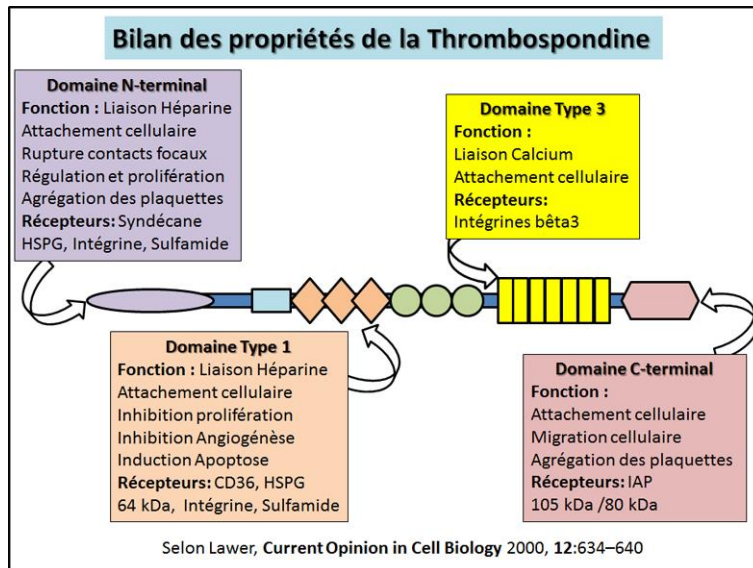
Une vue schématique des facteurs et des voies sélectionnés qui sont impliqués dans la régulation du remodelage de la matrice extracellulaire (ECM) au niveau cardiaque et des rôles potentiels de la Thrombospondine-4 (TSP-4) par rapport à l'entité TWEAK / Fn14 dans ce processus est présentée ci-contre comme dans l'article en référence. La quantité d'ECM cardiaque est déterminée par l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines de l'ECM, qui est régulée par des facteurs comme les MMPs et TIMPs. La qualité du myocarde est affectée par plusieurs facteurs tels les réticulations intermoléculaires entre les fibres de collagène. La protéine matri-cellulaire TSP-4 et la voie TWEAK / Fn14 semblent avoir des effets importants sur la structure des protéines de l'ECM cardiaque et l'homéostasie impliquant la protéine TSP-4 et TWEAK/Fn14 dans un tel processus.

En 2013 ce sont les Thrombospondines, qui représentent [des cibles thérapeutiques potentielles](#) pour les maladies cardio-vasculaires. Alors finalement une revue indique le rôle de la thrombospondine-1 comme plus particulièrement impliquée [dans la santé cardiovasculaire et la pathologie](#).



En 2014, dans cette analyse il est repris le rôle et la [régulation entre Thrombospondine-1 \(TSP-1\) et CD47 au niveau des réponses cardiaques](#), pulmonaires et vasculaires dans un cas d'un témoin normal par rapport à le cas d'une maladie impliquant cette protéine. Un schéma reprend les données acquises en 2012 et le tableau est complété avec les informations de l'article en référence. Dans les cellules endothéliales hypoxiques, la forme TSP1, via CD47, perturbe la relation Caveolin-1-eNOS et favorise l'augmentation de la production des espèces d'oxygène réactif (ROS). Les ROS limitent alors davantage la vasodilatation en éliminant le NO. C'est l'ensemble de ces processus indirects qui favorisent la vasoconstriction et diminuent le flux sanguin. Ainsi sur un schéma récapitulatif il est indiqué que la TSP-1 se lie et active le récepteur cellulaire CD47 pour limiter le flux sanguin directement et indirectement.

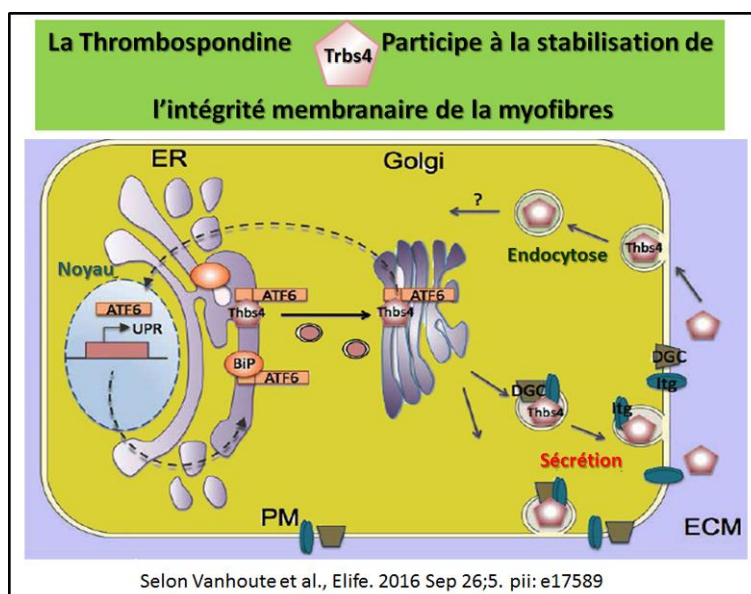
En 2015, on va envisager un [ciblage thérapeutique du complexe entre Thrombospondine-1 et CD47](#) pour traiter le cancer du foie.



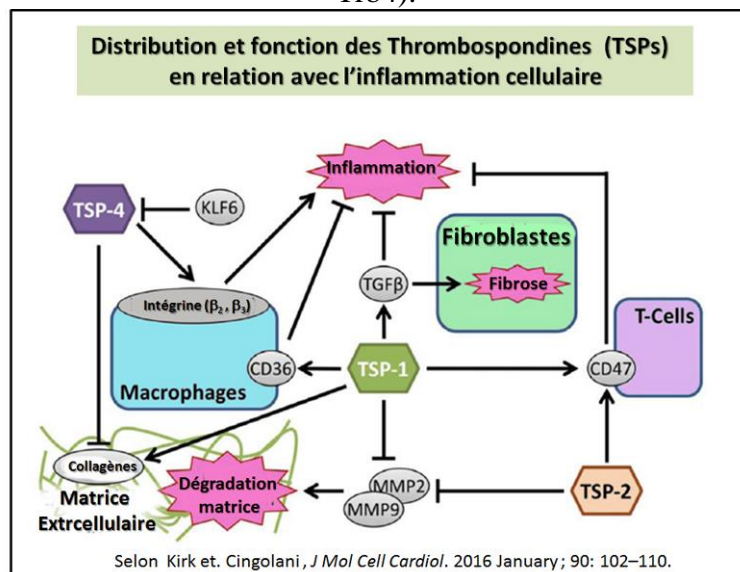
Puis c'est un travail qui fait la corrélation **entre la Thrombospondine-1** et la [pathogenèse de la dégénérescence maculaire liée à l'âge](#). Une représentation schématique d'un monomère de **Thrombospondine-1** (TSP-1) et sur ce portrait-robot l'emplacement des divers sites de liaison, avec du côté amino-terminal, le domaine de liaison à l'héparine qui interagit avec les protéoglycanes de sulfate d'héparane de surface cellulaire (HSPG), et le (LPR1), de même que éventuellement le récepteur lipoprotéique de très faible densité (VLDLR). La Thrombospondine de type 1 est associée avec le récepteur CD36, et le peptide associé à la latence (LAP) avec une liaison pour le TGF-bêta. Le domaine de liaison cellulaire carboxy-terminal contient 2 séquences valine-valine-méthionine (VVM) qui interagissent avec les récepteurs CD47, notamment à la surface des macrophages. Le schéma présenté ci-contre résume une telle situation ?

Ensuite sera publié une étude sur des aperçus originaux pour proposer [des stratégies antirécepteurs liées à la Thrombospondine-1](#) dans le cas général des cancers.

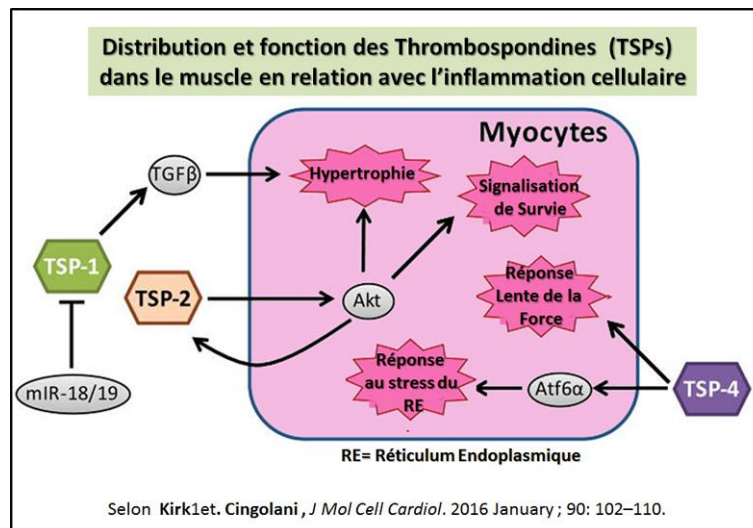
Avancés depuis fin 2016



Dans ce travail le rôle intracellulaire pour la forme Thbs4 de [Thrombospondine](#), dans le **muscle squelettique**, est démontrée comme susceptible d'augmenter sélectivement le DGC et la fixation des intégrines complexées aux structures vésiculaires vers la membrane, ce qui va conduire à une plus grande stabilité de ces complexes au sarcolemme. En particulier cela va améliorer ainsi la stabilité mécanique de la myofibres. Cette étude permet d'identifier la Thbs4 comme composant crucial pour maintenir l'intégrité de la fibre musculaire. Ainsi la perte de Thbs4 entraîne une faiblesse du sarcolemme et provoque des changements dystrophiques spontanés avec le vieillissement. Il est ainsi observé un [effet protecteur de la Thrombospondine dans le muscle squelettique](#) chez la souris mais aussi chez le modèle animal la drosophile. Un schéma résume le cycle de la Trb4 dans un muscle normal comme cela est présenté ci-contre (Voir également dans l'article original en cas de déficience de Trb4).



En 2016, les Thrombospondines dans la transition de [l'infarctus du myocarde à l'insuffisance cardiaque](#) sont présentées dans ce travail **comme des acteurs de premier plan**. Il est ainsi acquis que les Thrombospondines permettent de réguler l'inflammation et le remodelage de la matrice fibrotique après infarctus du myocarde (MI= Myocardial Infarction). Comme les autres protéines de la matrice cellulaires, la famille des TSPs interagit avec de multiples types de cellules différentes dans le myocarde pour induire leurs effets. Les formes TSP-1 et le TSP-2 affectent le remodelage par leurs interactions avec le facteur de croissance transformant β (TGF β) et sa signalisation dans les fibroblastes, les métalloprotéinases de matrice (MMP) et les interactions avec le CD47 sur les lymphocytes T. Il est suggéré que la TSP-4 soit pro-inflammatoire (contrairement à la TSP-1/2) par des interactions avec les macrophages.



De plus, la TSP-4 peut inhiber le processus de collages (éventuellement par liaison directe et interaction), et ceci peut impliquer la régulation transcriptionnelle du facteur 6 de Krüppel (KLF6) par la TSP-4. Ainsi le processus avec intervention des diverses formes de TSPs est illustré dans le muscle comme cela est présenté ci-contre au cours de l'étude citée plus haut (voir détail dans l'article original).

Par ailleurs en 2017, dans ce travail original c'est plus **particulièrement le rôle de la Thrombospondine 1** qui est [de nouveau analysée dans les maladies du foie](#). Puis on aura une étude plus récente sur le [rôle de la Thrombospondine 4 dans les petites artères](#) et son impact dans le processus de l'hypertension en particulier si on en programme l'absence .

En 2018, C'est une information sur [les interactions de la thrombospondine-1](#) qui indique que ces dernières régulent le métabolisme des eicosanoïdes et la signalisation dans l'inflammation liée au cancer. Par conséquent, comme il est important de comprendre comment les eicosanoïdes interviennent dans la progression du cancer et que cela peut conduire à de meilleures approches et stratégies chimiopréventives pour le traitement du cancer une étude approfondie porte sur la protéine matricellulaire qu'est la thrombospondine-1. En effet cette protéine est impliquée dans des processus qui régulent profondément les voies inflammatoires et des informations importantes résultent de l'étude présentée dans cette revue sur le sujet.

Cet autre travail porte sur la [relation particulière entre la thrombospondine-1 et la survenue dans le développement de tumeurs malignes buccales et maxillo-faciales](#). Ainsi il est bien connu que la thrombospondine-1 (TSP-1) qui est largement distribuée dans les tissus humains ou elle y joue un rôle important dans l'inhibition de l'angiogenèse. Elle occupe également une position indispensable dans la formation, la croissance, la différenciation et la métastase des tumeurs dans différents tissus. Cette revue fait la mise à jour sur les résultats et les progrès de la recherche concernant le TSP-1 et impliquant toutes sortes de tumeurs mais plus particulièrement les tumeurs malignes buccales et maxillo-faciales.

Cette revue en 2019 récapitule les données sur les progrès de la recherche sur le rôle de la thrombospondine dans la formation des synapses. Il s'agit dans ce travail de passer [en revue les progrès récents dans le rôle des thrombospondines \(PTS\)](#) dans la formation de synapse dans le système nerveux central (SNC). En conclusion, il apparaît que les PST en tant que protéine oligomérique de la matrice extracellulaire jouent un rôle important dans la formation des synapses et la réparation des synapses après une lésion du SNC.

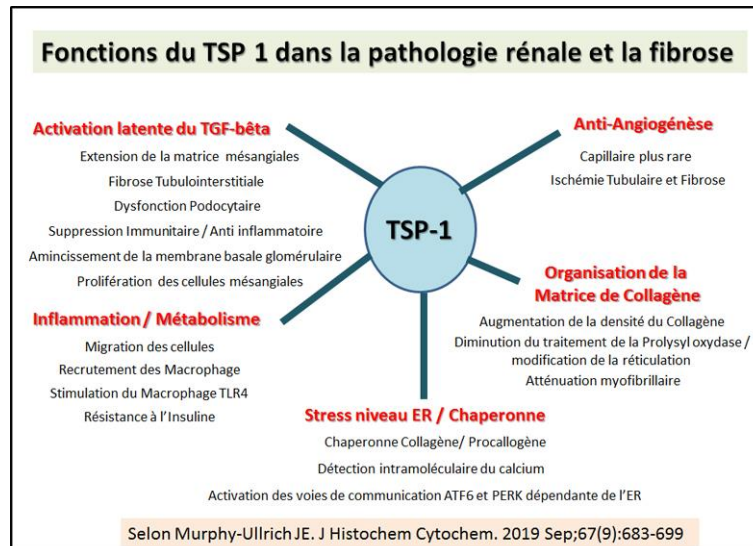
Puis un rapport du [cas d'une néphropathie membraneuse associée au domaine 7A de la thrombospondine de type 1](#) après résection d'un cancer rectal. Ainsi comme le domaine de la thrombospondine de type 1 contenant le 7A (THSD7A) est un antigène cible dans la néphropathie membraneuse idiopathique (MN) une étude détaillée présente un homme de 77 ans qui avait développé un œdème périphérique bilatéral, une protéinurie persistante et un syndrome néphrotique a été admis à notre hôpital. Cette étude est le premier cas dans lequel les résultats de l'examen pathologique suggèrent que la MN associée au THSD7A était causée par un cancer rectal. Sur la base des rapports de MN associé au THSD7A avec malignité et en rapport avec la pathogenèse de MN, les métastases ganglionnaires peuvent être un risque de MN lié au cancer.

Cette autre contribution présente [la thrombospondine-1 humaine à la pathogenèse des bactéries à Gram positif](#). Une colonisation réussie de différents compartiments de l'hôte humain nécessite des contacts multifactoriels entre les protéines de surface bactériennes et les facteurs de l'hôte. Les protéines de la matrice extracellulaire et les protéines matricellulaires telles que la thrombospondine-1 jouent un rôle central en tant que substrats adhésifs pour assurer une forte interaction avec des pathobiontes comme le *Streptococcus pneumoniae* Gram positif et le *Staphylococcus aureus*. La glycoprotéine humaine thrombospondine-1 est un composant de la matrice extracellulaire et est très abondante dans la circulation sanguine pendant la bactériémie. Les plaquettes humaines sécrètent de la thrombospondine-1, qui est ensuite acquise par des agents pathogènes envahissants pour faciliter la colonisation et l'évasion immunitaire. Les bactéries à Gram positif expriment un large spectre de protéines exposées en surface, dont certaines reconnaissent également la thrombospondine-1. Cette revue met en évidence l'importance de la thrombospondine-1 en tant que substrat d'adhésion pour faciliter la colonisation, et nous résumons la variété de protéines de liaison à la thrombospondine-1 de *S. pneumoniae* et *S. aureus*.

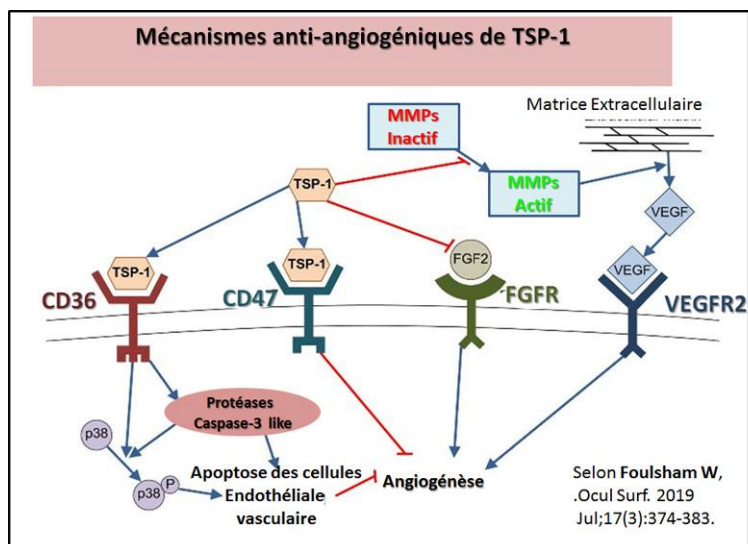
Cette nouvelle revue porte sur [la famille de désintégrines et métalloprotéinases \(ADAM avec des motifs de thrombospondine \(ADAMTS\) dans la biologie et la maladie vasculaires](#). La plupart des ADAM sont activés par les proprotéines dites convertases, mais peuvent également être régulés par des agonistes de récepteurs couplés aux protéines G, des ionophores dépendantes du Ca²⁺ et des activateurs de la protéine kinase C. Une désintégrine and métalloprotéinase combinée avec des motifs thrombospondines (ADAMTS) est une famille d'enzymes sécrétées. Cette revue indique que l'activité des ADAM et ADAMTS est naturellement contrôlée par des inhibiteurs endogènes tels que les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP), et leur activité peut également être supprimée par des inhibiteurs synthétiques correspondant à petites molécules. Les ADAM et ADAMTS peuvent servir de biomarqueurs diagnostiques importants et de cibles thérapeutiques potentielles pour les troubles cardiovasculaires. **Ainsi les inhibiteurs naturels et synthétiques des ADAM et ADAMTS pourraient être des outils thérapeutiques potentiels pour la gestion des maladies cardiovasculaires.**

Dans cette nouvelle revue il est confirmé des [données sur la Thrombospondine 1 et ses divers rôles en tant que régulateur de la matrice extracellulaire dans les maladies fibrotiques](#). La thrombospondine 1 (TSP1) est une protéine de matrice extracellulaire matricellulaire qui joue divers rôles dans la régulation des processus cellulaires importants pour la pathogenèse des maladies fibrotiques. Une illustration didactique issue de l'article en référence, montre que la TSP1 possède diverses fonctions dans les maladies rénales et en relation avec la fibrose. Les principales fonctions sont indiquées en rouge, avec des implications spécifiques pour les cellules rénales et la pathogenèse de la maladie énumérées sous les « en-têtes ». Les fonctions

du TSP 1 dans l'organisation du collagène et en tant que régulateur de stress ER (les titres sont en italique) n'ont pas encore été étudiées dans le contexte de la maladie rénale, bien que ces fonctions puissent en effet être pertinentes pour la pathogenèse de certaines maladies rénales. Abréviations : TSP 1, thrombospondine 1; ER, réticulum endoplasmique. L'illustration ci-contre résume les précédentes lignes.



Ce travail confirme que [la thrombospondine 1 \(TSP-1\)](#) est une protéine de matrice extracellulaire qui interagit avec un large éventail de ligands, y compris des récepteurs cellulaires, des facteurs de croissance, des cytokines et des protéases pour réguler divers processus physiologiques et pathologiques. Une recherche croissante a approfondi notre connaissance sur la TSP-1 qui se lie à CD36 pour activer les protéases de type caspase-3 et les protéines kinases activées par le mitogène p38, ce qui entraîne l'apoptose des cellules endothéliales vasculaires. La TSP-1 ligature aussi le CD47 pour inhiber la migration et la prolifération des cellules endothéliales vasculaires, via la suppression des réponses des cellules vasculaires stimulées par l'oxyde nitrique. TSP-1 se lie et séquestre le facteur de croissance des fibroblastes moléculaires pro-angiogénique-2 (FGF2). En supprimant l'activation des métalloprotéinases matricielles (MMP), la TSP-1 inhibe la libération du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) de la matrice extracellulaire

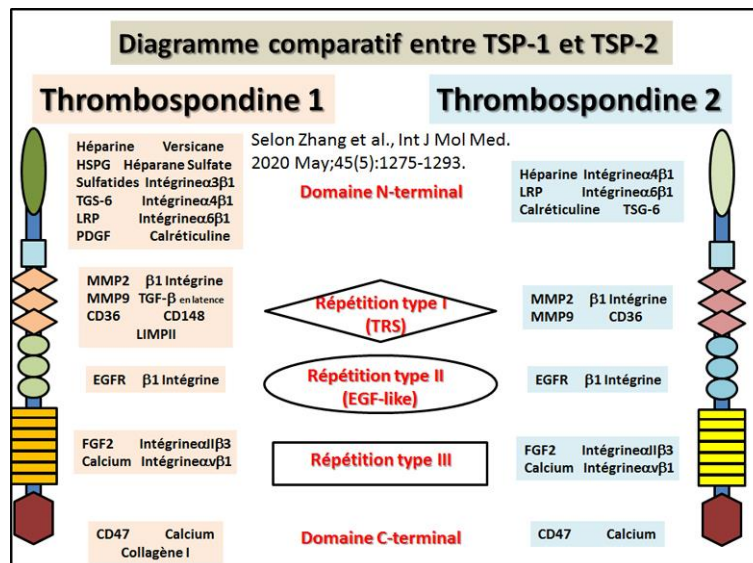


En 2020 il apparaît que l'on peut dans [certains cas considérer la Thrombospondine-1 comme cible thérapeutique potentielle](#) avec des rôles multiples dans les cancers. Par rapport à la protéine thrombospondine-1 entière, chaque peptide actif obtenu à partir de la thrombospondine-1 porte une structure simple et, néanmoins, possède un rôle spécifique. Cette revue résume les résultats sur les multiples rôles de la thrombospondine-1 dans le processus de développement d'un cancer.

Il apparaît par ailleurs dans cette étude que [l'analgésie avec la gabapentine et la prégabaline peut impliquer les récepteurs N-méthyl-d-aspartate, les neurexines et les thrombospondines en se liant à l'alpha \(2\) delta-1](#). Ainsi, ces effets peuvent contribuer substantiellement au mécanisme d'action thérapeutique des gabapentinoïdes. Il est largement admis que la gabapentine et la prégabaline agissent en réduisant légèrement la localisation membranaire et l'activation des canaux calciques voltage-dépendants aux terminaisons synaptiques de la moelle épinière et du néocortex via la liaison à la protéine $\alpha 2 \delta-1$. Cependant, des découvertes récentes montrent que la protéine $\alpha 2 \delta-1$ interagit également avec les récepteurs du glutamate sensibles au N-méthyl-d-aspartate, la neurexine-1 α , **les thrombospondines (molécules d'adhésion) et d'autres protéines présynaptiques**. Ces interactions nouvellement découvertes, en plus des actions au niveau des canaux calciques, **peuvent être des médiateurs importants des effets thérapeutiques de la gabapentine et de la prégabaline**.

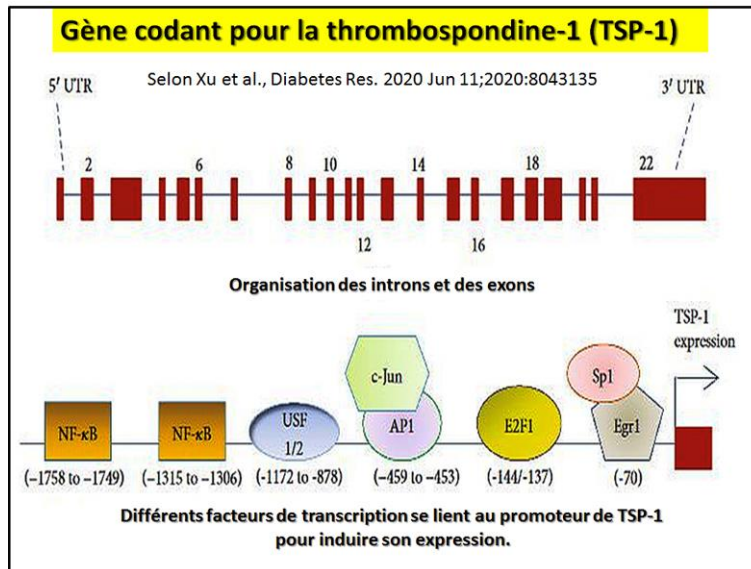
Une nouvelle revue résume alors [le rôle de la thrombospondine-1 et de la thrombospondine-2](#) dans les maladies cardiovasculaires. Ainsi la thrombospondine (TSP) -1 et la TSP-2 sont bien des protéines matricellulaires de la matrice extracellulaire (ECM), qui jouent un rôle important dans les processus pathologiques de diverses maladies cardiovasculaires (MCV). La revue donne un résumé didactique de la situation sur des diagrammes structurels de TSP-1 et TSP-2. Les ligands dont l'interaction avec chaque domaine a été démontrée sont résumés dans les encadrés. À l'heure actuelle, la compréhension de l'interaction des ligands de chaque domaine dans TSP-1 est plus avancée que celle de TSP-2, et de nombreuses molécules qui interagissent avec TSP 2 restent à identifier. D'après les résultats actuels, un certain nombre de molécules dont les interactions sont partagées entre TSP 1 et TSP 2. Cependant,

certaines ligands particuliers, dont le TGF- β , ne peuvent fonctionner que lorsqu'il interagit avec TSP 1 au lieu de TSP 2.



Par ailleurs dans ce récent **travail de nombreuses altérations dépendantes de l'âge** aux niveaux moléculaire, cellulaire, tissulaire et organique sous-tendent la physiopathologie du vieillissement. Ici, [l'accent est mis sur la protéine sécrétée comme la thrombospondine-1 \(TSP1\)](#) en tant que promoteur du vieillissement et des maladies liées à l'âge.

Cette revue montre que la [Thrombospondin-1 est caractérisée par une accumulation excessive de composants de la matrice extracellulaire \(ECM\)](#), dont la réponse contribue à des lésions organiques inévitables. Cette protéine extracellulaire thrombospondine-1 (TSP-1), est une sorte de glycoprotéine extracellulaire, qui est régulée à la hausse par l'activité accrue de certains facteurs de transcription et entraîne une fibrose en activant de multiples voies dans le diabète. La situation est résumée dans **un diagramme schématique du gène THBS1** et des divers facteurs de transcription impliqué pour une expression correcte de cette protéine On y trouve un schéma de l'organisation intron-exon du gène THBS1. Le gène THBS1 est constitué de 16 393 bases dont 22 exons. Les exons 2-21 codent pour les 5729 b d'ARNm. **(b) Le schéma présenté ci-contre indique les différents facteurs de transcription quise lient au promoteur de TSP-1 pour induire son expression.** USF1 / 2: facteurs de stimulation en amont 1/2; Sp1: protéine stimulante; NF- κ B: facteur nucléaire-kappa B; Egr1: réponse de croissance précoce 1; et AP1: protéine activatrice 1.



Les thrombospondines (TSP) qui sont une famille de cinq protéines matricellulaires multimères trouvent bien impliquées, selon cette nouvelle publication, dans [le remodelage osseux et les thrombospondines se trouvent ainsi bien impliquées](#) dans le **développement de la maladie osseuse métastatique**.

De même ce nouveau [travail confirme une fois de plus que les thrombospondines](#) figurent parmi les protéines en relation avec le micro environnement des tumeurs en général.

En 2019, cet article indique [une augmentation de la cathepsine S et de la thrombospondine-1 plasmatiques chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST](#). Au cours de l'infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST, la TSP-1 plasmatique était significativement élevée chez les patients présentant des lésions culprit fermées, mais elle diminuait rapidement après l'ICP. En fait, la TSP-1 après l'ICP était significativement plus faible dans les échantillons de patients hospitalisés par rapport aux individus sains. En comparaison, le Cat-S plasmatique était significativement élevé à la fois avant et après l'ICP. Chez les patients présentant des lésions coupables fermées, le Cat-S était significativement plus élevé que chez les patients présentant des lésions coupables ouvertes 3 mois après l'ICP. Bien que la troponine-I soit plus élevée ($p < 0,01$) chez les patients présentant une lésion fermée, il n'y a pas de corrélation avec la Cat-S et la TSP-1. Les conclusions sont : Le Cat-S, mais pas la TSP-1, peut être un biomarqueur de risque utile en relation avec la sévérité de l'infarctus du myocarde. Cependant, la causalité du Cat-S en tant que prédicteur de la mortalité à long terme dans l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST reste à vérifier dans de futures études.

En 2021, cet article porte [sur la laminine alpha-3 et la thrombospondine-1 qui régulent différemment la survie et la différenciation des hépatocytes et des cellules souches hépatiques de souris néonatales](#). L'objectif de cette étude était de rechercher et d'identifier les molécules de la matrice extracellulaire/adhésion qui régulent potentiellement la régénération du foie. En utilisant un réseau PCR axé sur les voies, il est étudié les changements dynamiques dans l'expression de la matrice extracellulaire et des molécules d'adhésion dans les foies normaux ou cholestatiques après une hépatectomie partielle chez des souris adultes. Pour confirmer les données du PCR array, il a été également évalué comment la laminine alpha-3 et la

thrombospondine-1 médient la survie et la différenciation des hépatocytes matures et des cellules souches hépatiques immatures en utilisant principalement des cellules hépatiques isolées de souris néonatales. Selon les différents changements dans l'expression de la matrice extracellulaire et des molécules d'adhésion entre les foies normaux et les foies cholestatiques, il a pu être trouvé un certain nombre de molécules potentielles impliquées dans la régénération du foie. Ces évaluations in vitro ont indiqué que la laminine alpha-3 augmentait significativement le nombre de cellules hépatiques ($P < 0,01$ par rapport au contrôle) mais diminuait la proportion de cellules souches hépatiques positives à la claudine-3 ($P < 0,05$ par rapport au contrôle). **En revanche, la thrombospondine-1 a réduit de manière significative l'apoptose cellulaire ($P < 0,05$ vs. Contrôle) et a maintenu la proportion de cellules souches hépatiques positives à la claudine-3.** Par ailleurs, la combinaison de la laminine alpha-3 et de la thrombospondine-1 a augmenté la prolifération des cellules hépatiques. D'après ces données, la laminine alpha-3 et la thrombospondine-1 régulent différemment la survie et la différenciation des hépatocytes et des cellules souches hépatiques, mais les mécanismes pertinents doivent être élucidés par des études plus approfondies.

En 2022, cette analyse **concerne la différences spécifiques au sexe dans l'athérosclérose, la thrombospondine-1 et la différenciation des cellules musculaires lisses chez les souris atteintes du syndrome métabolique par rapport aux souris non atteintes du syndrome métabolique**. Cette augmentation de la charge lésionnelle s'est accompagnée d'une augmentation de la TSP-1 et d'une diminution de l'expression de LMOD-1 (marqueur contractile de la SM) et de SRF (activateur transcriptionnel de la différenciation de la SM) dans les vaisseaux aortiques des hommes atteints de MetS. En revanche, alors que la charge lipidique, la surface de la plaque et l'expression de la TSP-1 augmentaient chez les souris femelles MetS et non MetS, il n'y avait pas de différence significative entre ces génotypes. Une augmentation de la teneur en collagène a été observée chez les génotypes MetS et non-MetS, spécifiquement chez les souris femelles. La mesure de la testostérone plasmatique a révélé un lien entre le phénotype athérogène et des niveaux de testostérone anormalement élevés ou bas. Pour déterminer si la TSP-1 joue un rôle direct dans la dédifférenciation des CML dans le MetS, nous avons généré des souris KKAY \pm avec et sans délétion globale de la TSP-1. L'immunoblotting a montré une augmentation des marqueurs contractiles des SMC dans les vaisseaux aortiques des mâles KKAY \pm -TSP-1 \pm par rapport aux mâles KKAY \pm -TSP-1 \pm . En revanche, la délétion de la TSP-1 n'a pas eu d'effet sur l'expression des marqueurs contractiles du SM dans les génotypes féminins. En conclusion : **L'étude actuelle implique un rôle de la testostérone plasmatique dans les différences spécifiques au sexe dans l'athérosclérose et l'expression de la TSP-1 chez les souris MetS par rapport aux souris non MetS.** Ces données suggèrent un rôle différentiel sexodépendant de la TSP-1 sur la dédifférenciation des CML dans le MetS. Collectivement, ces résultats soulignent un lien fondamental entre la TSP-1 et la transformation phénotypique des CML dans le syndrome métabolique.

En 2023, selon ce travail **la protéine baptisée RNF7 induit l'apoptose des cellules musculaires squelettiques et arrête l'autophagie cellulaire via la régulation à la hausse de thrombospondine (THBS1) et l'inactivation de la voie de signalisation PI3K/Akt dans un modèle de septicémie chez le rat.** Récemment, les longs ARN non codants (lncRNA) ont été mis en évidence pour leur fonctionnalité étendue dans le sepsis. Dans cette étude, il est recherché à explorer le rôle de RNF7 dans la progression du sepsis. Il est d'abord établi un modèle de sepsis chez le rat par ligature et ponction du caecal, après quoi l'expression de RNF7 a été déterminée par RT-

qPCR. Après l'infection par adénovirus, il est analysé le rôle de RNF7 dans les lésions musculaires, le métabolisme des protéines du muscle squelettique, le stress oxydatif et l'inflammation chez les rats atteints de septicémie. Les mécanismes en aval de RNF7 ont ensuite été identifiés et validés. En outre, le lipopolysaccharide a été appliqué pour traiter les myoblastes afin de mieux démontrer le rôle *in vitro* de RNF7. Ces résultats ont montré que l'expression de RNF7 était régulée à la hausse pendant la septicémie. La surexpression de RNF7 aggrave les lésions du muscle squelettique induites par le sepsis, induit le métabolisme des protéines du muscle squelettique, le stress oxydatif et l'inflammation chez les rats atteints de sepsis. **Parallèlement, la surexpression de RNF7 a augmenté l'expression de la thrombospondine-1 (THBS1).** La réduction au silence de RNF7 a inhibé THBS1 et activé la voie de signalisation PI3K/Akt, stoppant la libération de facteurs inflammatoires et les niveaux de stress oxydatif dans les cellules musculaires squelettiques. Dans l'ensemble, RNF7 peut favoriser l'apoptose des cellules musculaires squelettiques tout en inhibant l'autophagie cellulaire par la promotion de THBS1 et l'inactivation de la voie de signalisation PI3K/Akt.

En 2024, cette analyse porte sur [le mécanisme moléculaire des membres de la famille de la thrombospondine dans les maladies cardiovasculaires.](#) Ces dernières années, les maladies cardiovasculaires ont été identifiées comme des facteurs essentiels de morbidité et de mortalité dans le monde. Les données disponibles suggèrent que diverses cytokines et protéines pathologiques participent à ces maladies complexes et changeantes. **La famille des thrombospondines (TSP) est une série de glycoprotéines multidomaines conservées se liant au calcium et provoquant des effets cellule-matrice et cellule-cellule par le biais d'interactions avec d'autres composants de la matrice extracellulaire et des récepteurs de la surface cellulaire.** La famille des TSP compte cinq membres qui peuvent être divisés en deux groupes (groupe A et groupe B) sur la base de leurs structures différentes. Les protéines TSP-1, TSP-2 et TSP-4 sont les plus étudiées. Parmi les études et découvertes récentes, il est étudié les fonctions de plusieurs membres de la famille, en particulier la TSP-5. Il est passé en revue les concepts de base des TSP et résumons les mécanismes moléculaires et les interactions cellulaires pertinents dans le système cardiovasculaire. Le ciblage des TSP dans les maladies cardiovasculaires et d'autres maladies présente un avantage thérapeutique remarquable.

En 2025, cette étude porte sur [la protéine ADAMTS13 qui atténue la fibrose rénale en supprimant l'activation du TGF-beta1/Smad3 par la thrombospondine 1.](#) La fibrose rénale est une voie pathologique commune pour la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) vers l'insuffisance rénale terminale (IRT). Ses mécanismes ne sont pas clairs et il n'existe pas de traitement efficace. Il a été confirmé que l'activation du facteur de croissance transformant- β 1 (TGF- β 1) par la thrombospondine 1 (TSP1) favorise la fibrose rénale. Récemment, il a été signalé qu'une désintégrine et métalloprotéase avec répétitions de thrombospondine de type 1, membre 13 (ADAMTS13), inhibait la signalisation Ca²⁺ médiée par la thrombospondine 1 (TSP1) dans les cellules myocardiques, en plus de son clivage du facteur de von Willebrand (VWF). Il est donc émis l'hypothèse que l'ADAMTS13 pourrait protéger contre la fibrose rénale en inhibant l'activation du TGF- β 1 médiée par la TSP1. Dans cette étude, des données cliniques sur la fibrose rénale et des témoins sains ont été collectées. Des modèles de fibrose rénale ont été établis à la fois *in vivo* et *in vitro*. *In vivo*, des souris ont subi une obstruction urétérale unilatérale (UUO) pendant 14 jours. *In vitro*, des cellules épithéliales tubulaires proximales humaines (HK-2) ont été exposées au TGF- β 1. **Les résultats ont montré que l'expression d'ADAMTS13 était diminuée et que l'expression de TSP1 était augmentée chez les patients atteints de fibrose rénale et dans les modèles de fibrose rénale *in vivo* et *in vitro*.** L'administration de rhADAMTS13 a réduit la

protéinurie et la fibrose rénale chez les souris UUO. La rhADAMTS13 a inhibé l'expression de TSP1 et l'activation de la voie de signalisation TGF- β 1/Smad. Le knockdown d'ADAMTS13 a donné un résultat contraire. La régulation de TSP1 a directement affecté le rôle protecteur d'ADAMTS13 dans la fibrose rénale. De plus, le rhADAMTS13 a atténué l'inflammation induite par l'UUO. En conclusion, ADAMTS13 atténue la fibrose rénale induite par l'UUO. ADAMTS13 exerce son rôle protecteur en inhibant la signalisation TGF- β 1 /Smad via TSP1. NOUVEAUTÉ : ADAMTS13 peut être utilisé comme un nouveau marqueur moléculaire et une nouvelle cible thérapeutique pour la fibrose rénale. Dans cet article, il est aussi constaté que l'ADAMTS13 avait un effet antifibrotique indépendant de son clivage du VWF.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **les Thrombospondines** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **Les diverses Thrombospondines** 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 : THROMBOSPONDIN I; [THBS1](#)

Pathologies associées : non identifiée en 2016

Protéine : THROMBOSPONDIN II; [THBS2](#)

Pathologies associées : INTERVERTEBRAL DISC DISEASE; [IDD](#)

Protéine : THROMBOSPONDIN III; [THBS3](#)

Pathologies associées : non identifiée en 2016

Protéine : THROMBOSPONDIN IV; [THBS4](#)

Pathologies associées : non identifiée en 2016