



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies


Alain Chédotal

**Une nouvelle méthode de cartographie micrométrique 3D des vaisseaux
cérébraux**

Volume 343, issue 1 (2020), p. 5-6.

<<https://doi.org/10.5802/crbio.12>>

© Académie des sciences, Paris and the authors, 2020.
Some rights reserved.

 This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org



C'est apparu dans la presse / *News and Views*

Une nouvelle méthode de cartographie micrométrique 3D des vaisseaux cérébraux

A novel method for micrometric 3D mapping of the brain vasculature

Alain Chédotal^a

^a Institut de la vision, Paris, France, Membre de l'Académie des sciences.

Courriel: Alain.chedotal@inserm.fr.

Manuscrit reçu le 17 mars 2020, accepté le 20 avril 2020.

Le cerveau humain ne représente qu'environ 2% de la masse corporelle mais consomme près de 20% de l'oxygène et du glucose, qui sont distribués aux neurones et aux cellules gliales par un réseau extrêmement complexe et dense de vaisseaux sanguins. La vascularisation du cerveau a été étudiée depuis des siècles à l'aide de méthodes anatomiques, ou encore la tomographie par émission de positons et le Doppler. Toutefois, aucune de ces méthodes n'a la résolution suffisante pour établir une cartographie micrométrique exhaustive de l'arbre neuro-vasculaire cérébral. En outre, il n'est pas possible d'identifier de manière indiscutable et précise les veines, les artères et les capillaires du cerveau sur la seule base de critères anatomiques.

Au cours des dernières années, des méthodes d'imagerie tridimensionnelle (3D) révolutionnaires ont vu le jour. Des organes intacts, et même des animaux entiers, peuvent être rendus transparents par différentes méthodes de transparençation [1]. Des anticorps spécifiques de certaines cellules et l'utilisation de microscopes à fluorescence à feuille de lumière

permettent l'imagerie en 3D, de gros blocs de tissus (jusqu'à plusieurs centimètres cubes), normaux ou pathologiques.

Dans un article récent [2], le groupe de Nicolas Renier, travaillant à l'Institut du Cerveau à Paris, a décrit une méthodologie analytique qui génère des cartes vasculaires précises du cerveau de la souris à une résolution sans précédent. Ils ont d'abord conçu un cocktail d'anticorps, pour marquer simultanément les cellules endothéliales (podocalyxine+ et CD31+), présentes dans tous les types de vaisseaux, les cellules musculaires lisses qui recouvrent les artères (actine musculaire lisse+), et les veines (facteur von Willebrand+). Des cerveaux entiers ont ensuite été éclaircis et imagés en 3D. Ils ont également utilisé des algorithmes d'apprentissage automatique pour reconstruire toutes les images en 3D et ont développé deux logiciels, *Tubemap* et *WobblySticher*, pour, respectivement, le traçage automatique du système vasculaire et l'assemblage optimal en 3D des mosaïques d'images 3D. L'analyse des données a montré que dans le cerveau d'une seule souris, la longueur totale

du système vasculaire est de 288 mètres (ce qui équivaut à la hauteur de la plateforme supérieure de la tour Eiffel!) et un assemblage de 9 millions de segments de vaisseaux reliés en 6,6 millions de points de ramification. Leur analyse a également révélé que la densité des vaisseaux est très variable entre les régions du cerveau. En outre, ils ont montré que cette technologie peut aider à comprendre les processus de remodelage vasculaire qui accompagnent les accidents vasculaires cérébraux et d'autres maladies neu-

rologiques. Ces résultats et les nouveaux outils développés, seront extrêmement précieux pour modéliser le flux sanguin dans le système nerveux central. Une autre étude récente [3] a démontré que le cerveau humain peut également être transparisé optiquement. Il sera maintenant intéressant de déterminer si les deux méthodes peuvent être combinées pour décrire le système vasculaire du cerveau humain. Il faudra également tester et de valider cette méthode d'analyse vasculaire sur d'autres organes.

English version

The human brain only accounts for about 2% of the body mass but consumes almost 20% of the oxygen and glucose, which are distributed to neurons and glial cells by a convoluted network of blood vessels. Brain vasculature has been studied for centuries using anatomical methods, positron emission tomography and transcranial Doppler among others. However, none is sufficiently powerful to build a micro-metric map of the neurovascular tree. Moreover, a comprehensive and accurate identification of brain veins, arteries and capillaries on simple anatomical criteria is not possible.

In the past few years, powerful three-dimensional (3D) imaging methods have emerged. Intact animal organs, and even entire bodies, can be rendered transparent with different clearing methods [1]. Cell-specific antibodies and modern light-sheet fluorescence microscopes allows imaging in 3D, large pieces of tissue (up to several cubic centimeters), normal or pathological.

In a recent article [2], the group of Nicolas Renier, working at the Brain Institute in Paris, described an analytic pipeline that generates precise vascular maps of the mouse brain at an unprecedented resolution. They first designed a cocktail of antibodies, to simultaneously label endothelial cells (podocalyxin+ and CD31+), present in all types of vessels, smooth muscle cells which cover arteries (smooth muscle actin+), and veins (von Willebrand Factor+). Whole-brains were next cleared and imaged in 3D. They also used machine learning to reconstruct all the images in 3D and developed two powerful softwares, *Tube-map* and *WobblySticher*, for automatic tracing of the vasculature and optimal 3D stitching of the 3D image mosaics, respectively. The analysis of the data

showed that in a single mouse brain, the total length of the vasculature is of 288 m (equivalent to the height of the upper platform of the Eiffel tower!) and an assembly of 9 million vessel segments joined at 6.6 million branch points. Their analysis also revealed that the density of the vessels is highly variable between brain regions. Furthermore, they showed that this technology can help understanding the vascular remodeling processes that accompany cerebrovascular accidents and other neurological diseases. These results and new tools will be extremely valuable to model blood flow in the central nervous system. Another recent study [3] has provided evidence that the human brain can also be optically cleared. It will now be interesting to determine if the two methods can be combined to describe human brain vasculature. It will also be important to test and validate this imaging pipeline on other organs.

Références / References

- [1] H. R. Ueda, A. Ertürk, K. Chung, V. Gradinaru, A. Chédotal, P. Tomancak, P. J. Keller, « Tissue clearing and its applications in neuroscience », *Nat. Rev. Neurosci.* **21** (2020), p. 61-79.
- [2] C. Kirst, S. Skriabine, A. Vieites-Prado, T. Topilko, P. Bertin, G. Gerschenfeld, F. Verny, P. Topilko, N. Michalski, M. Tessier-Lavigne, N. Renier, « Mapping the fine-scale organization and plasticity of the brain vasculature », *Cell* **180** (2020), p. 780-795, e25.
- [3] S. Zhao, M. I. Todorov, R. Cai, R. A. Maskari, H. Steinke, E. Kemter, H. Mai, Z. Rong, M. Warmer, K. Stanic, O. Schoppe, J. C. Paetzold, B. Gesierich, M. N. Wong, T. B. Huber, M. Duering, O. T. Bruns, B. Menze, J. Lipfert, V. G. Puelles, E. Wolf, I. Bechmann, A. Ertürk, « Cellular and molecular probing of intact human organs », *Cell* **180** (2020), p. 796-812, e19.