



Brain vascularization

Clinical care and mechanisms

Dr Hélène Castel

INSERM

**In collaboration with Pr F. Proust, Neurosurgery
service of the ROUEN CHU hospital**

Présentation du laboratoire U982 Inserm



Crée au 1er janvier 2010

Effectif global : 88, dont :
33 enseignants chercheurs
7 ingénieurs
18 doctorants
4 post-doctorants
12 stagiaires
11 techniciens
3 administratifs

Equipe 1

Génomique fonctionnelle et
physiopathologie neuroendocrine.

(Coord. : Dr Youssef Anouar).

Equipe 2

Facteurs neurotrophiques et
différenciation neuronale.

(Coord. : Dr David Vaudry).



Equipe 3

Astrocytes et Niche Vasculaire

(Coord. : Dr Hélène Castel).

1 DR et 1 CR Inserm, 1 PU, 3 PUPH, 1
MCU, 1 IR CNRS, 1 post-doc, 1 AI
Inserm, 1CDD, 4 doctorants & 4 M2

Equipe 4:

Différenciation neuroendocrine et
communication inter-cellulaire dans
les tumeurs hormono-dépendantes et
les néoplasies corticosurréaliennes.

(Coord. : Dr Hervé Lefebvre).

Composition de l'équipe

- Statutaires -

Dr H. Castel (CR1 Inserm)

Dr M.C. Tonon (DR2 Inserm)

Pr P. Gandolfo (PU)

Pr F. Proust (PU-PH)

Dr F. Morin (MCU)

Dr V. Compère (MCU-PH)

Dr E. Gérardin (PU-PH)

Dr L. Desrues (IR)

M.T. Schouft (AI)

- Post-doctorant -

Dr M. Dubois (Cancéropôle)

Dr Orso Subrini (ANR)

Dr Mohamed Abdelkarim (INCA)

- CDD-stagiaires -

David Bergerat (OSEO)



- Doctorants -

M. Jarry (ATER)

C. Lecointre (AM)

N. Lapinte (AM)

V. Lejoncour (AR)

- M2R-

A. Gouin (Anesthésiste-Réanimateur)

C. Marguerite (Anesthésiste-Réanimateur)

- M2R-

J. E. Joubert

A. Mellot (Neurochirurgien)

E. Besnier (Anesthésiste-Réanimateur)

Omar Benani (Neurologue)

Présentation de l'équipe-Astrocytes et Niche vasculaire

Statutaires

Resp. Equipe: Dr H. Castel (CR1 Inserm)

Dr M.C. Tonon (DR2 Inserm)

Pr P. Gandolfo (PU)

Pr F. Proust (PU-PH)

Dr F. Morin (MCU)

Pr V. Compère (PU-PH)

Dr E. Gérardin (PH)

Dr L. Desrues (IR)

M.T. Schouft (AI)

- Post-doctorant -

Dr M. Dubois (Cancéropôle)

- Doctorants -

M. Jarry (ATER)

C. Lecointre (AM)

N. Lapinte (AM)

V. Lejoncour (AR)

- M2R-

A. Gouin (Anesthésiste-Réanimateur)

C. Marguerite (Anesthésiste-Réanimateur)

J. E. Joubert

A. Mellot (Neurochirurgien)

E. Besnier (Anesthésiste-Réanimateur)

- CDD modèle animaux Oseo -

David Bergerat (OSEO)

- Post-doctorant -

Recrutement 2012 (INCA), Novembre 2012

Recrutement Interreg TC2N, Septembre 2012

Recrutement ANR blanc, Septembre 2012



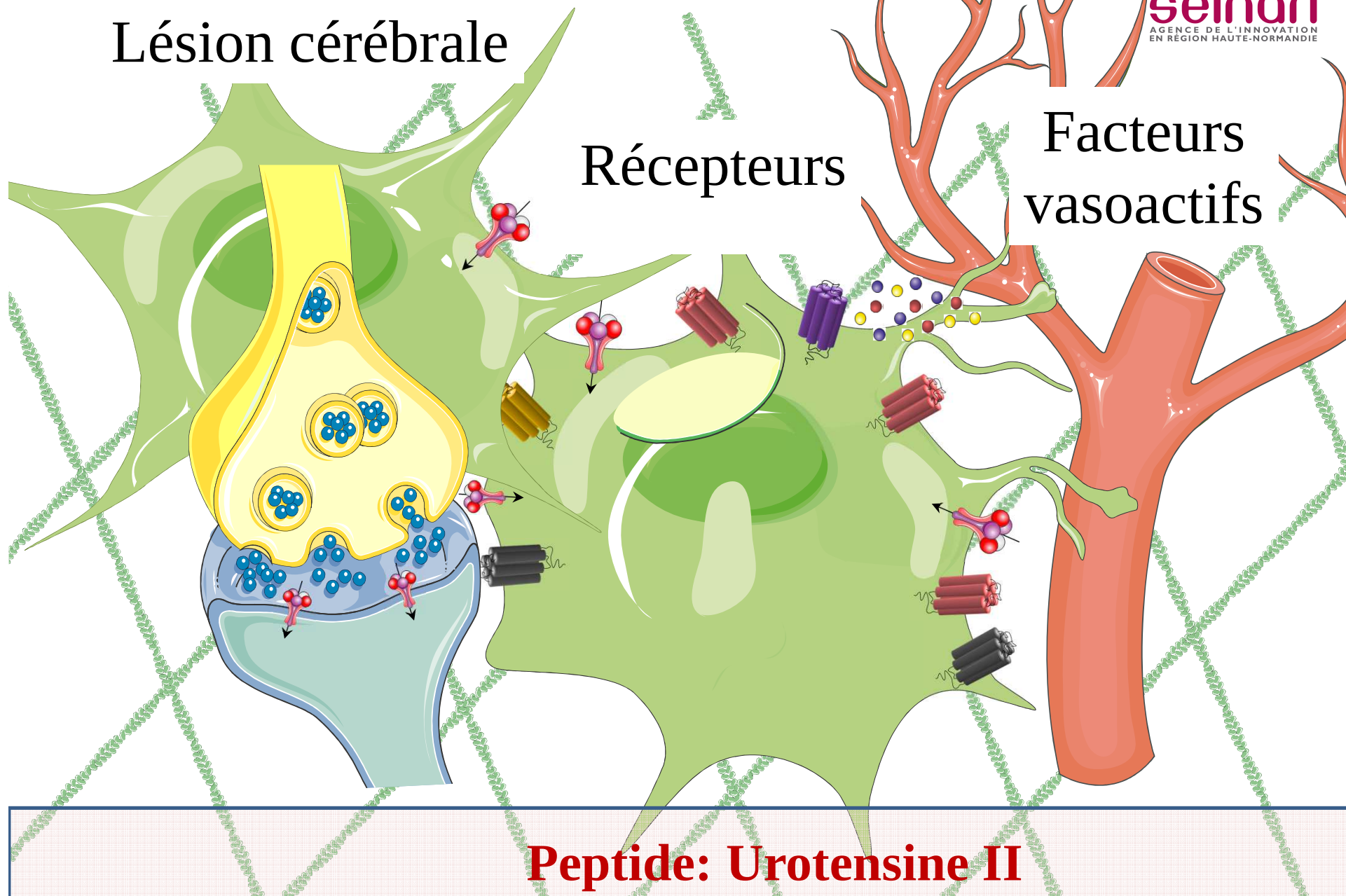
Thème de l'équipe – Origine du projet- Peptides vasoactifs

seinori
AGENCE DE L'INNOVATION
EN RÉGION HAUTE-NORMANDIE

Lésion cérébrale

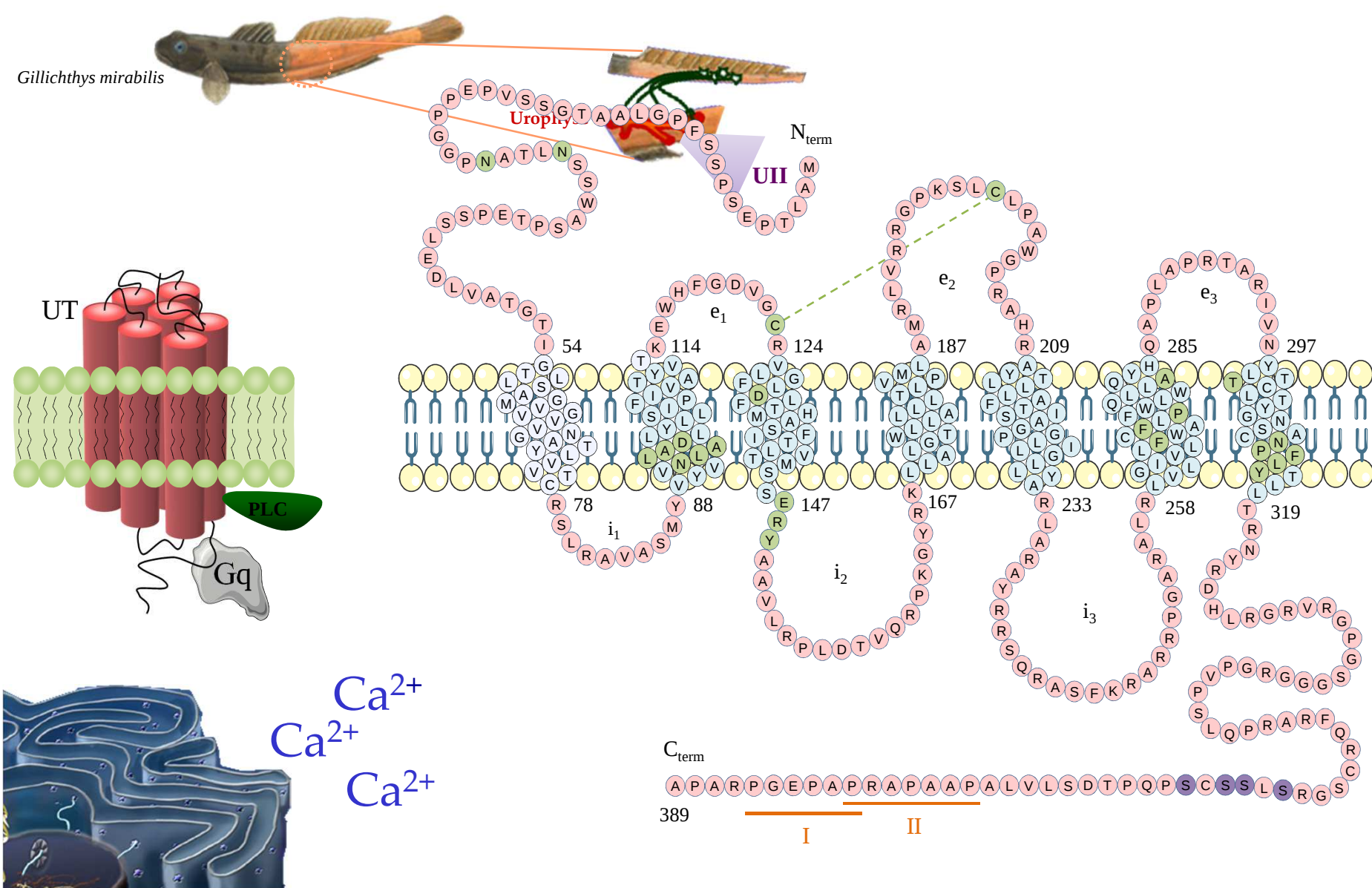
Récepteurs

Facteurs
vasoactifs

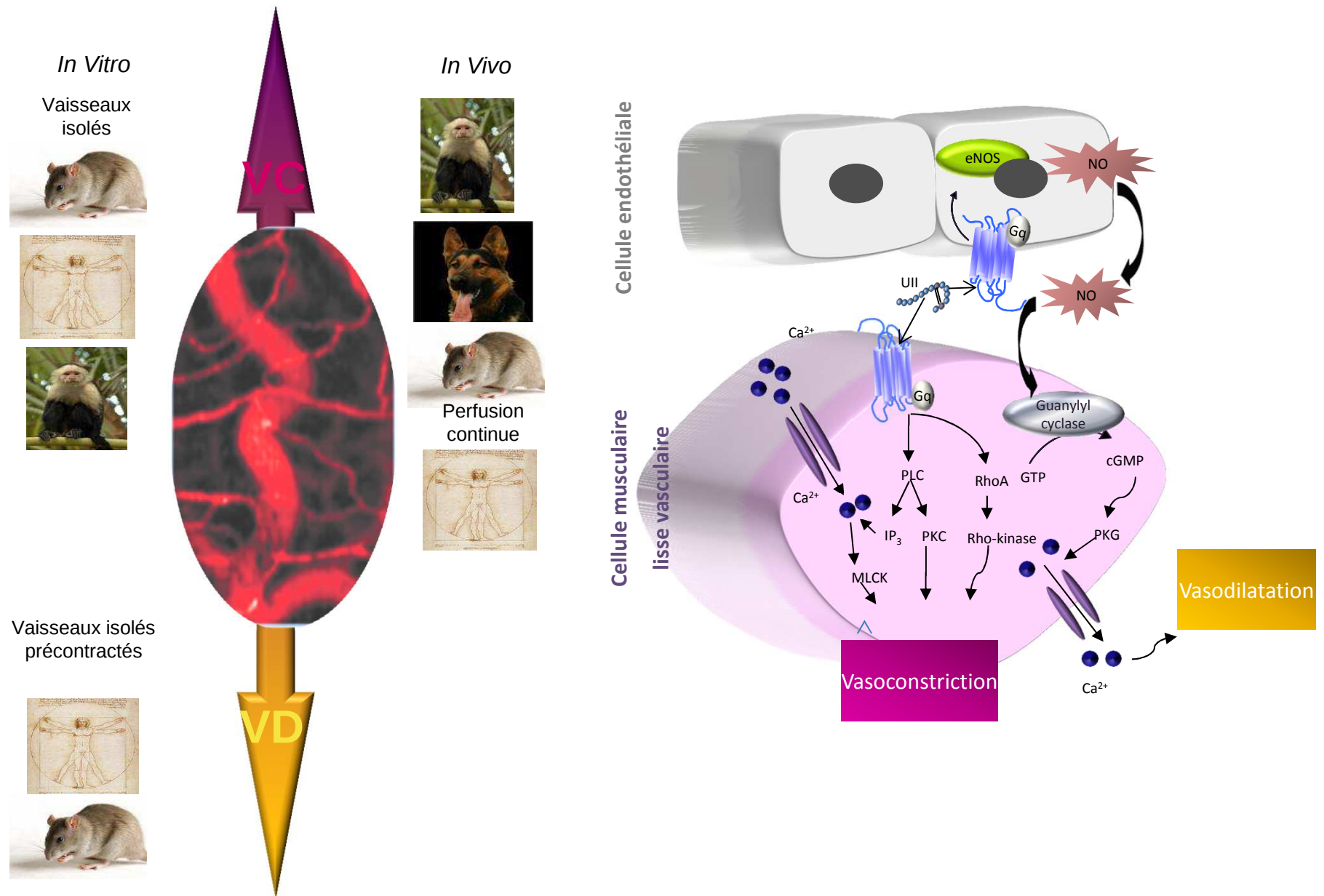


Peptide: Urotensine II

Le récepteur à 7 TM urotensinergique: récepteur UT

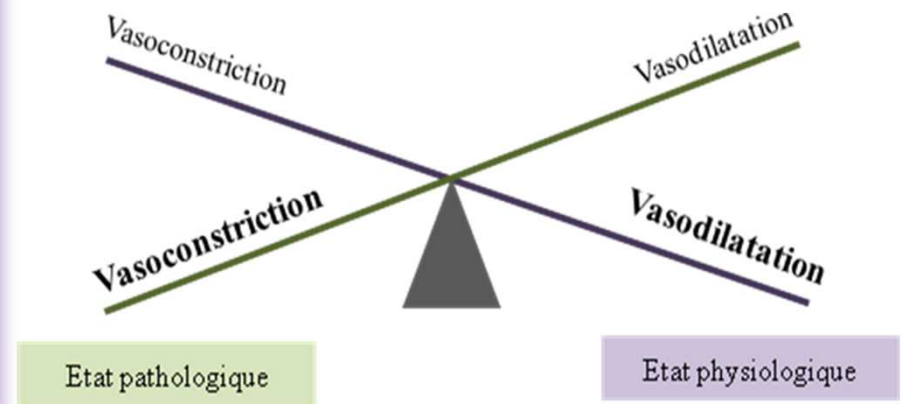


Urotensine II et physiopathologie vasculaire



Urotensine II et physiopathologie rénale et vasculaire

- HTA: dosage UII
- Pré-éclampsie : dosage UII
- Diabète
 - Modèle animal
 - Sécrétion insuline
 - Dosage UII
 - Complications rénales
- Insuffisance cardiaque:
dosage UII



2006

1999

Desorphanisation récepteur



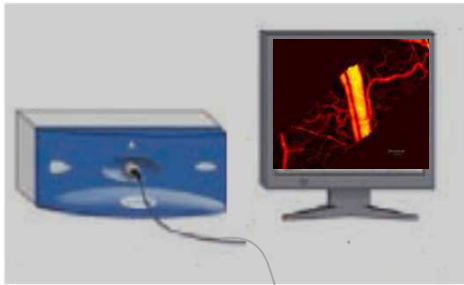
Essai clinique Actelion

Pas d'effet du palosuran

Servier, Actelion, GSK, Takeda
Pharmaceuticals

Labo Académiques

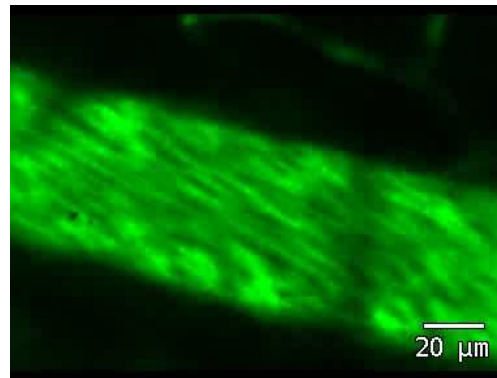
Urotensine II et physiopathologie vasculaire : 1^{er} brevet



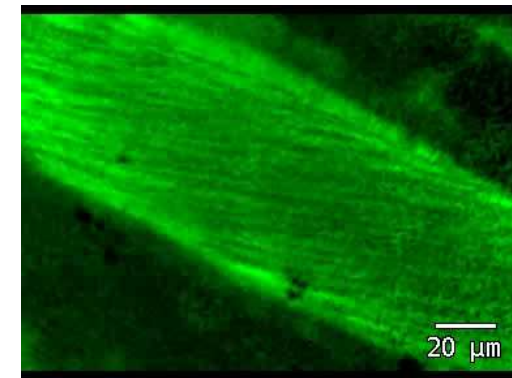
Confocal fibré



Contrôle



Sepsis

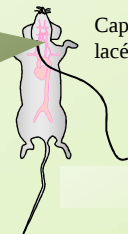


Protocole expérimental

Evaluation de la pression artérielle et survie



Capteur de pression p
lacé dans l'artère carotide



UII

Protocole clinique

Dosage de l'UII plasmatique chez des patients septiques

groupe contrôle

groupe « sepsis »

groupe « inflammatoire
non septique »

Dosage radio
immunologique



Glioblastomes and néovascularization

Malignant glioma

*Epidemiology



Malignant glioma : ~20% of total brain tumors



www.CBTRUS.org

Incidence: 8-10/100000



FBTDB
(25756 clinical cases)



BTEC

Incidence : 5/100000

Glioblastoma

Stupp et al., 2005

5-years survival : 3.3%

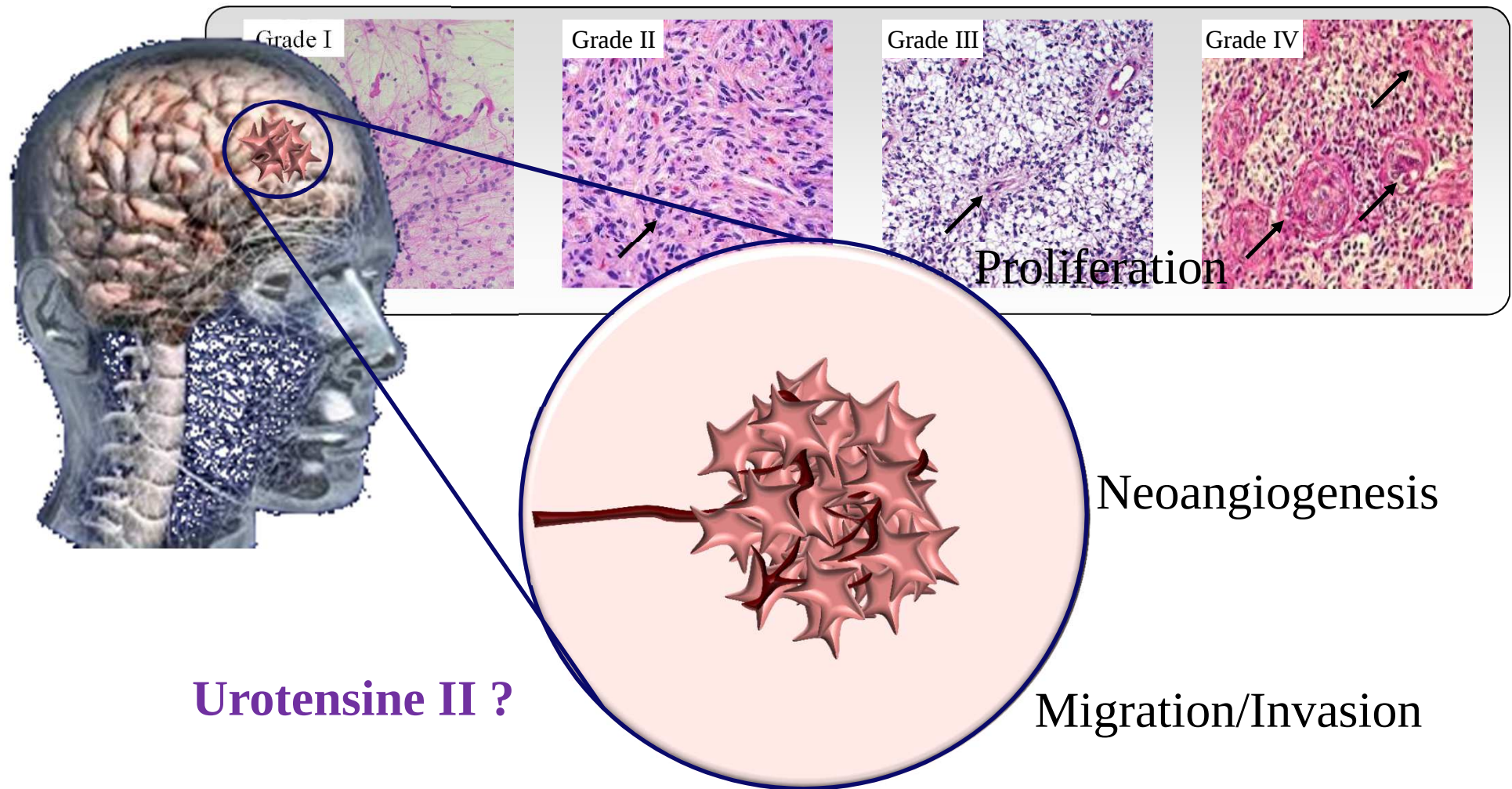
Survival median :

_Treated patients : ~14 months

_Untreated patients : 3 months

- Vieillissement de la population ?
- Lymphomes et VIH ?
- Meilleur diagnostic ?
- Facteurs environnementaux?
- Registres (ANOCEF)

Vasoactive peptides and glial tumors



Glioma, highly aggressive tumors

- Infiltrative tumors
 - Difficulty of total resection
 - Removing by fragmentation (Cavitron)
 - How to define the healthy tissue (neuro-navigation)
- Heterogenous tumors
 - Within a tumor, different grade and/or origin
- Problems of functional zones

Récidive locale des gliomes après exérèse

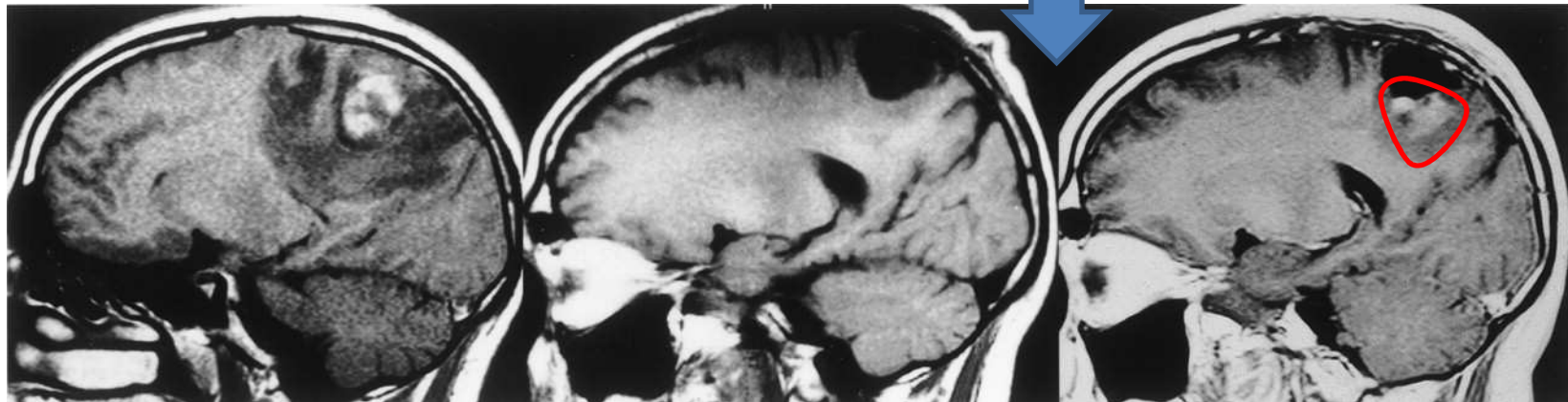
Astrocytome anaplasique pariétal droit

Radiothérapie (60 Gy)

Pre-opératoire

Post-opératoire

À 12 mois

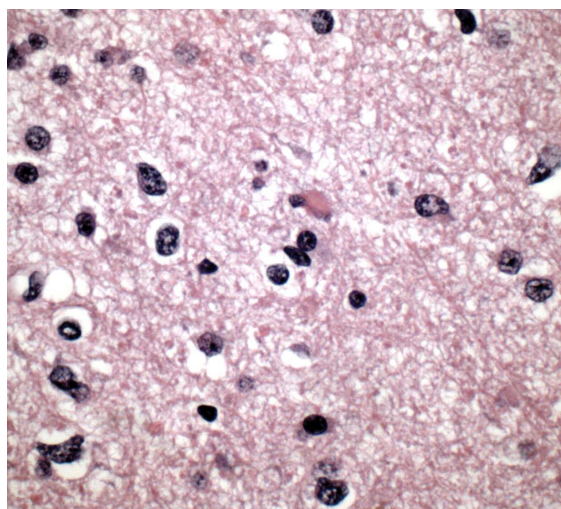
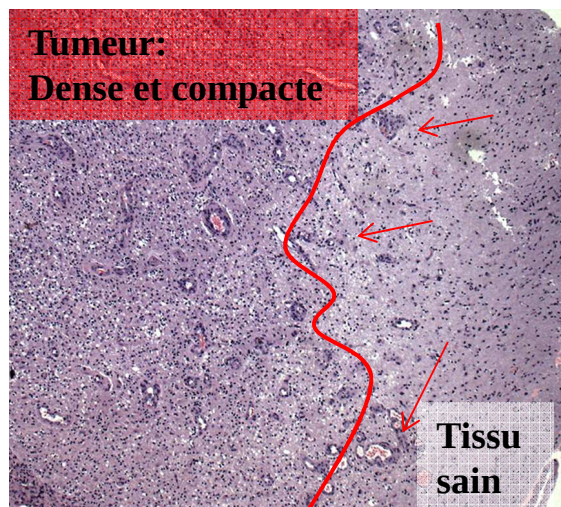


Giese A et al. JCO 2003;21:1624-1636

Récidive en bordure de la cavité de résection!

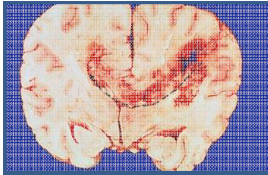
Mise en évidence de cellules invasives de gliome

Analyse histopathologique



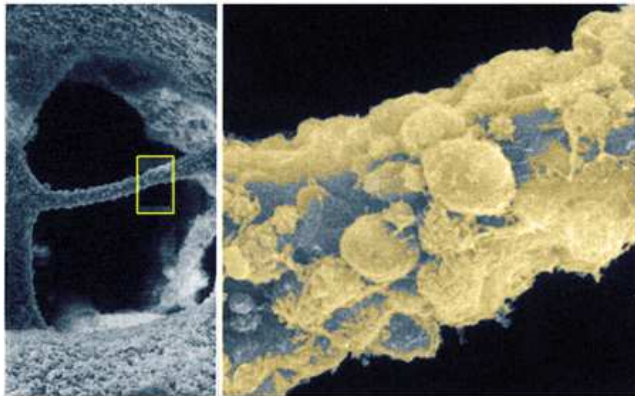
Invasion de cellules gliales tumorales dans un e tranche de cerveau de rat





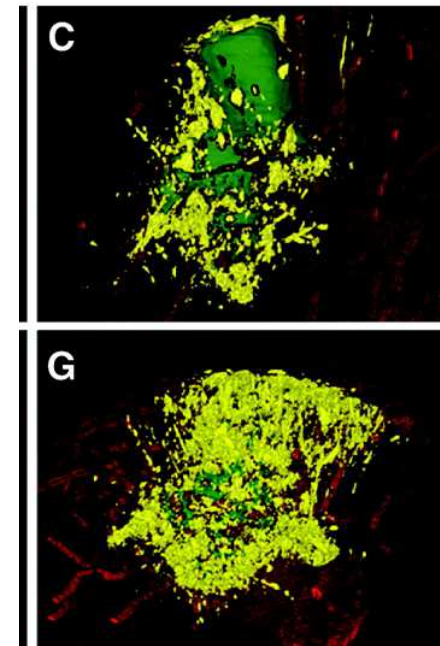
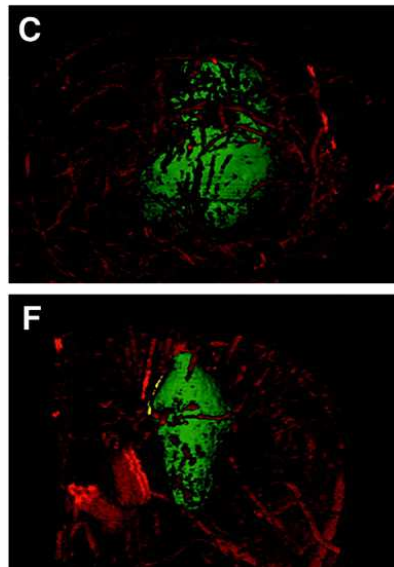
Voies spécifiques de l'invasion

1. Le long des vaisseaux sanguins (Zones périvasculaires)



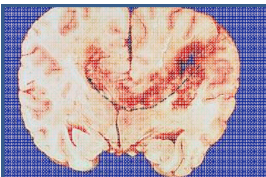
Cellules tumorales gliales migrant le long de vaisseaux sanguins au niveau du cortex cérébral (microscopie électronique)

Gliome transplanté dans un cerveau de rat



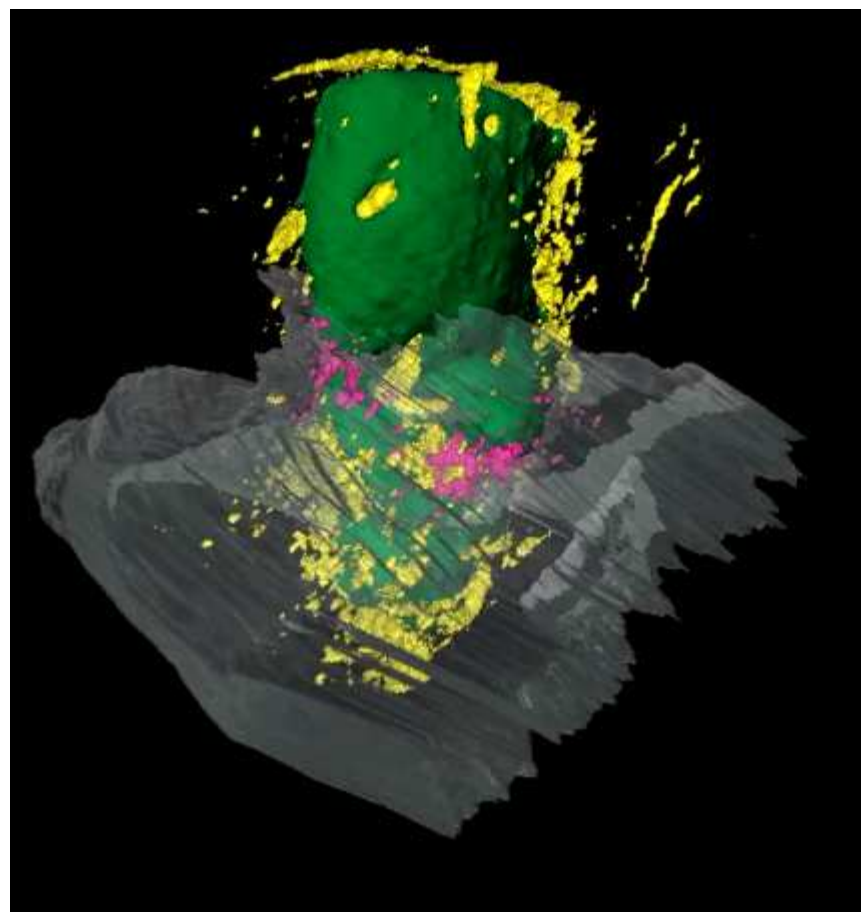
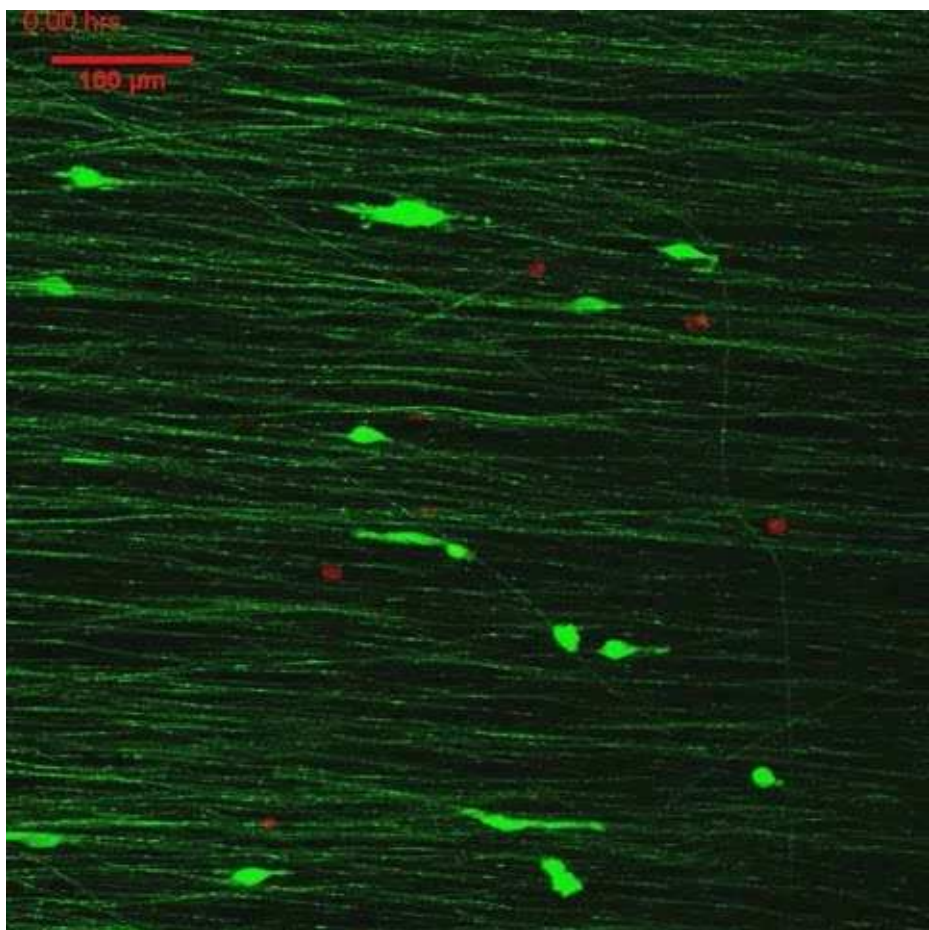
Glia

Volume 53, Issue 8, pages 799-808, 15 MAR 2006 DOI: 10.1002/glia.20333
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/glia.20334/full#fig3>



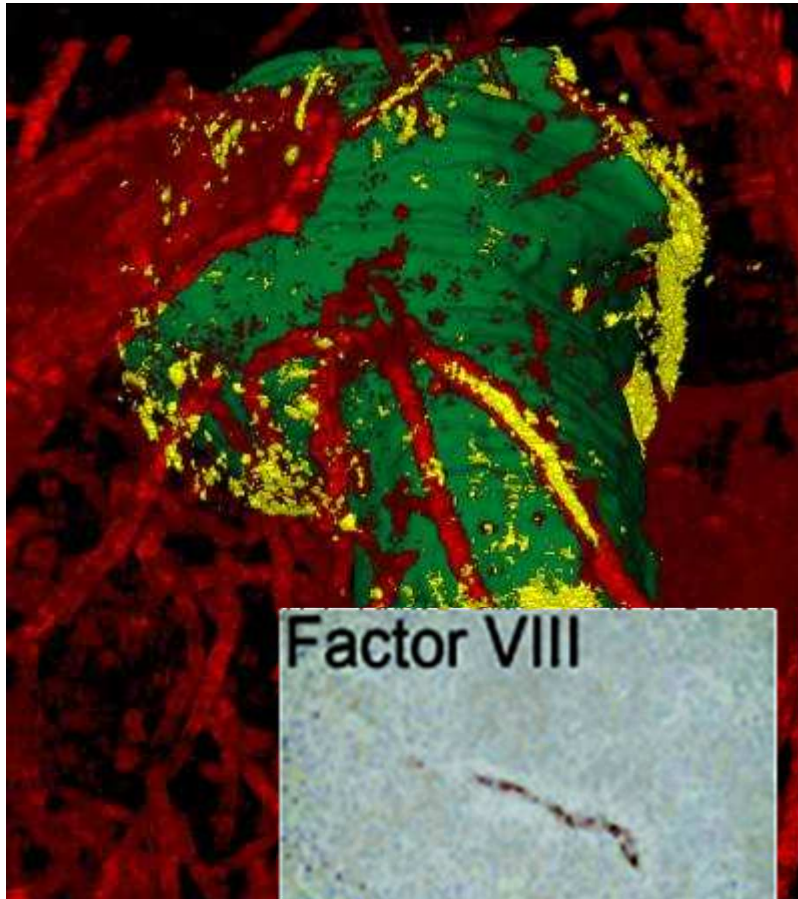
Mise en évidence de cellules invasives de gliome

2. Tractus fibreux-substance blanche



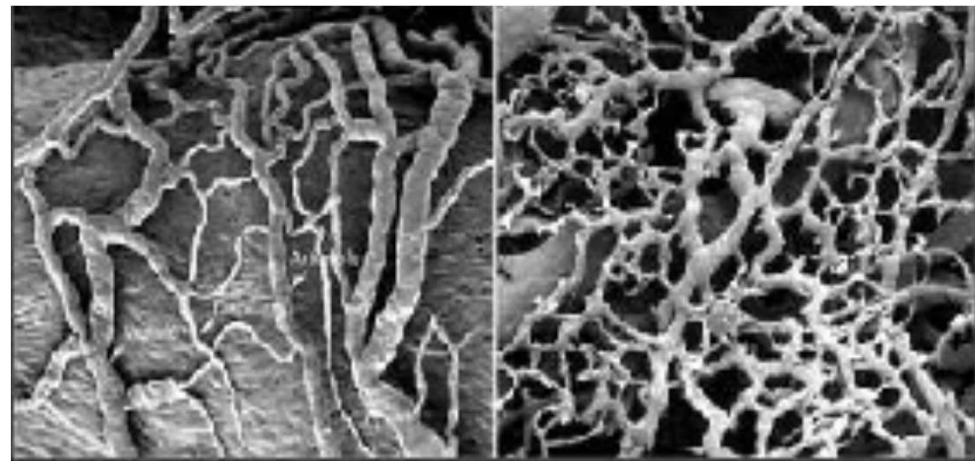
Glioma and Neoangiogenesis

TUMOR



VESSELS

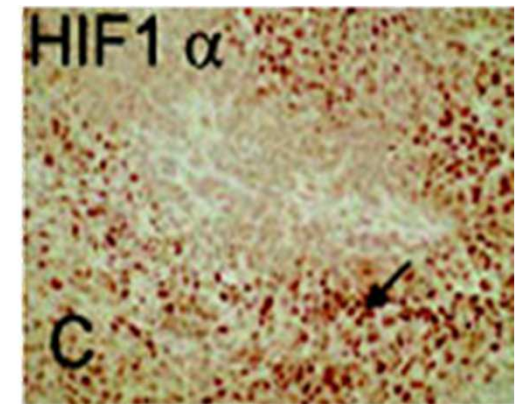
Normalized vessels Tortuous vessels



Vessels

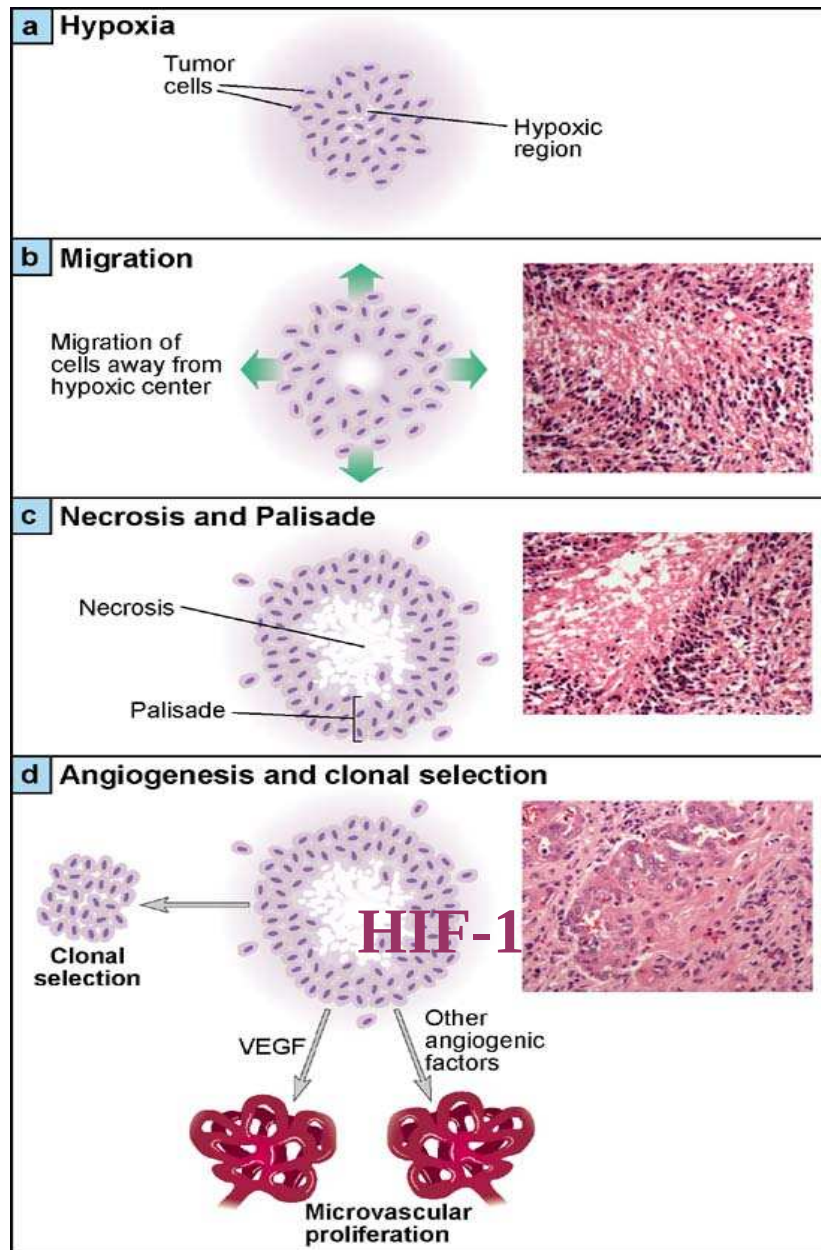


Necrotic zone

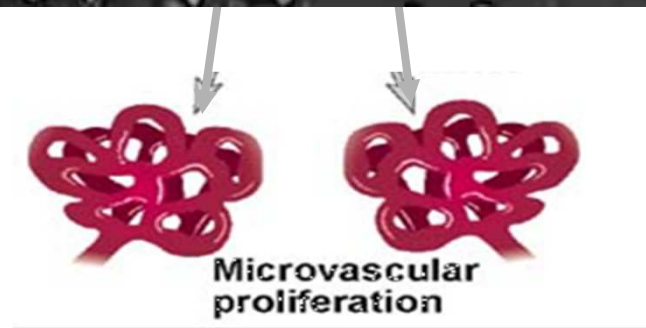
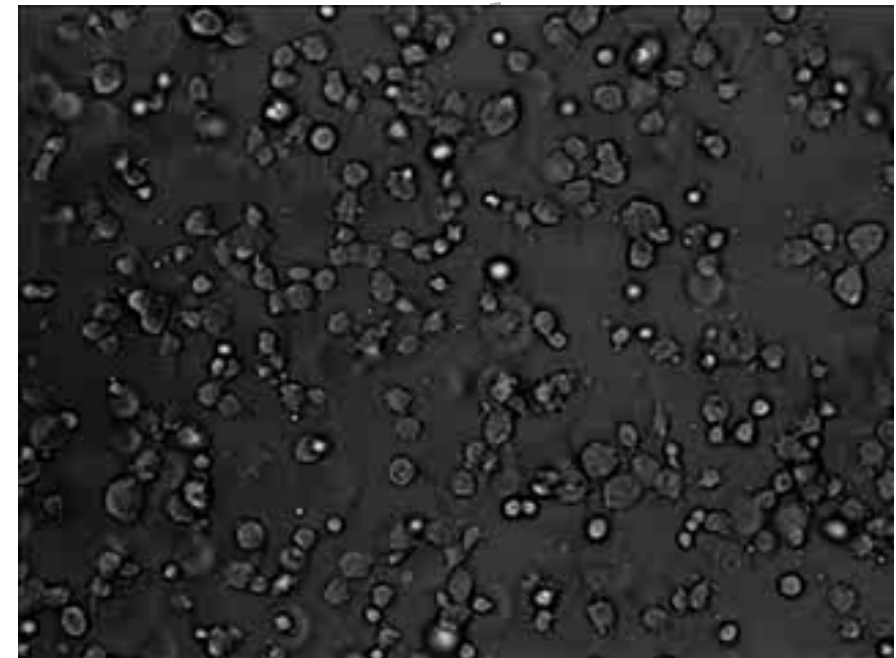


HIF-1

Neoangiogenesis in vitro



VEGF



Vascular Normalization

