Génétique du développement

##### Prof. Eric BELLEFROID

tél. 02/650 97 32 [Eric.Bellefroid@ulb.be](mailto:Eric.Bellefroid@ulb.be)

Localisation: IBMM, rue des Profs Jeener et Brachet 12, 6041 Gosselies

<https://gendev.ulb.be/bellefroidlab/>

Le laboratoire de génétique du développement étudie les mécanismes moléculaires contrôlant la neurogenèse. Plus précisément, le laboratoire s’intéresse à définir et caractériser la fonction des facteurs de transcription qui instruisent et guident les étapes clés du développement des neurones du système somatosensoriel.

Ce système somatosensoriel constitue la portion du système nerveux périphérique responsable de la somesthésie, la perception de la sensibilité du corps. Deux des modalités sensorielles principales dérivant de ce système sont la perception de la douleur et le sens du toucher. Des déficits développementaux du système somatosensoriel contribuent à certains troubles neurologiques congénitaux tels que l’insensibilité congénitale à la douleur ou les troubles du spectre autistique, c’est pourquoi il est important de comprendre les réseaux transcriptionnels à l’origine de la formation de ces neurones.

Les neurones somatosensoriels du corps sont localisés au sein des ganglions rachidiens, eux-même situés dans le corps de part et d’autre de la moelle épinière. Ils détectent des signaux en provenance de la périphérie, via les terminaisons nerveuses qu’ils projettent notamment dans la peau, et transmettent ces informations au système nerveux central. Il en existe une grande diversité, caractérisée notamment par la nature des stimuli qu’ils sont capables de détecter. Au cours du développement embryonnaire, les neurones somatosensoriels sont générés à partir de cellules dérivées de la crête neurale. Cependant, les mécanismes contrôlant la génération et la diversification des neurones sensoriels restent aujourd’hui encore mal connus.

Dans le cadre de nos travaux, nous utilisons essentiellement des approches génétiques chez la souris, combinées à des techniques modernes d’imagerie et de biologie moléculaire.

Dans ce contexte, les sujets de mémoire que nous proposons concernent :

1. Le gène Prdm12, codant pour un régulateur épigénétique que nous avons identifié au laboratoire comme essentiel pour la survie des progéniteurs des neurones sensoriels nociceptifs, détectant les stimuli douloureux. Chez l’adulte, nos travaux récents ont démontré que Prdm12 n’est plus requis pour la survie des nocicepteurs mais qu’il régule l’excitabilité de ces neurones. Le gène Prdm12 constitue dès lors une cible potentielle pour le développement de nouvelles options thérapeutiques du traitement de la douleur. Il s’agira ici de contribuer aux travaux en cours dans le laboratoire visant à comprendre le mécanisme d’action de Prdm12 en vue d’identifié une stratégie permettant la modulation de son activité *in vivo*. Plus précisément, des cofacteurs potentiels de Prdm12 ont été identifiés au laboratoire. Les expériences à réaliser auront pour but de comprendre comment ces cofacteurs interagissent avec Prdm12 et de déterminer si cette interaction supporte les propriétés fonctionnelles de Prdm12.
2. Le gène Dach1 code pour un régulateur transcriptionnel dont l’expression dans les neurones somatosensoriels embryonnaires, d’abord large, se restreint progressivement aux neurones impliqués dans le sens du toucher, suggérant un rôle actuellement inconnu dans leur développement. Les travaux récents du laboratoire ont révélé que Dach1 régulerait la sensibilité tactile fine en régulant un autre facteur de transcription, Mef2c. Le but du mémoire sera d’évaluer les conséquences de l’invalidation de Mef2c sur la sensibilité tactile de souris, au niveau moléculaire et comportemental.
3. Le gène *Skor2*, codant pour un facteur de transcription spécifique du système nerveux, est exprimé de manière restreinte au cours du développement dans certains neurones sensoriels du toucher. L’invalidation de *Skor2* chez des souris mutantes nous a permis d’identifier des défauts d’expression de gènes caractéristiques de sous-populations de ces neurones sensoriels tactiles, suggérant que Skor2 joue un rôle dans leur diversification en sous-types fonctionnellement distincts. L’objectif de ce mémoire consistera à renforcer ces résultats préliminaires et à déterminer quelles sous-populations neuronales sont effectivement impactées par la perte de Skor2. Le but de ce projet visera à rationnaliser la fonction de Skor2 et situer ce gène au sein des cascades transcriptionnelles impliquées dans la diversification des neurones somatosensoriels.

Les étudiants intéressés par nos sujets de recherche sont invités à venir visiter le laboratoire pour discuter des projets en cours et obtenir plus de précisions sur ces différents sujets de mémoire. Tout étudiant réalisant son mémoire au sein de notre équipe sera considéré comme faisant partie intégrante de celle-ci durant la durée de son stage. Dès lors, l’étudiant sera amené à développer ses connaissances techniques et théoriques avec l’aide des autres membres de l’équipe de manière à porter son projet de recherche de manière proactive. Il sera amené à participer aux réunions de laboratoire organisées de manière hebdomadaire, et sera impliqué dans les processus décisionnels inhérents à l’avancement de son projet. Sa capacité à communiquer, sa créativité, sa curiosité et sa proactivité seront des points essentiels au bon déroulement de son mémoire.

Quelques publications récentes

1. Thélie A et al. (2015). Prdm12 specifies V1 interneurons through cross-repressive interactions with Dbx1 and Nkx6 genes in Xenopus. ***Development*** 142, 3416-28.
2. Nagy V et al. (2015). The evolutionarily conserved transcription factor PRDM12 controls sensory neuron development and pain perception. ***Cell Cycle*** 14, 1799-808.
3. DesiderioS et al. (2019). Prdm12 directs nociceptive sensory neuron development by regulating the expression of the NGF receptor TrkA. ***Cell Rep.*** 26, 3522-3536.
4. Vermeiren S et al. (2020). Vertebrate Sensory Ganglia: Common and Divergent Features of the Transcriptional Programs Generating Their Functional Specialization. ***Front Cell Dev Biol.*** 8:587699.
5. Kokotovic et al. (2021). PRDM12 Is Transcriptionally Active and Required for Nociceptor Function Throughout Life. ***Front. Mol. Neurosci*** 14:720973.
6. Latragna A, et al. (2022). Prdm12 modulates inflammatory pain by remodeling gene expression in mature nociceptors. ***Pain***, 163(8):e927-e941.
7. Vermeiren S et al., (2023). Prdm12 represses the expression of the visceral transcription factors Phox2a/b in developing somatosensory ganglia. ***iScience*** 26,108364.
8. Tsimpos et al., (2024). Loss of G9a does not phenocopy the requirement for Prdm12 in the development of the nociceptive lineage. ***Neural Dev*** 19,1.