

La génétique canine : intérêt en médecine vétérinaire et humaine

Canine genetics: its potential in human and veterinary medicine

Par Catherine ANDRÉ⁽¹⁾ et Francis GALIBERT
(communication présentée le 6 octobre 2005)

RÉSUMÉ

L'espèce canine comporte plus de 350 races, toutes différentes sur le plan phénotypique, comportemental et vis-à-vis de la sensibilité aux maladies. En revanche, chaque race, extrêmement homogène sur le plan phénotypique peut être considérée comme un isolat génétique semblable à ceux auxquels les généticiens font appel pour identifier des gènes responsables de maladies complexes chez l'homme. Les affections héréditaires canines ont très souvent leur équivalent chez l'Homme avec l'avantage que certaines maladies humaines rares, parfois hétérogènes génétiquement, ségrègent avec une incidence élevée et de façon spécifique dans une race canine donnée. Face à la difficulté réelle de recruter chez l'Homme des familles informatives pour déterminer les causes génétiques des maladies complexes, le chien offre une alternative intéressante pour constituer, à partir d'animaux vus en consultations, des pedigrees informatifs utilisables pour l'identification de gènes et d'allèles morbides ou de prédisposition. Cette revue montre, au travers de quelques exemples, comment la recherche des causes génétiques de maladies héréditaires chez le chien peut être puissante et utile en santé humaine et vétérinaire.

Mots-clés : chien, génétique, médecine, gènes, mutations.

SUMMARY

The canine species includes over 350 breeds, all different in terms of phenotype, behaviour and disease susceptibility. However, each breed has an extremely homogeneous phenotype and can be considered as a genetic isolate similar to those used by geneticists to identify genes responsible for complex human diseases. Hereditary diseases in dogs very often have an equivalent in man, and certain rare human diseases, sometimes genetically heterogeneous, are found with a high incidence and high specificity in a given dog breed. Given the real difficulty to recruit informative families to determine the genetic causes of complex diseases, dogs offer an alternative to collect data, from animals seen in consultation, usable to identify morbid or susceptibility genes or alleles. This review shows, with several examples, how the determination of genetic causes of hereditary diseases in dogs has powerful and useful applications in human and veterinary medicine.

Key words: dog, genetics, medicine, genes, mutations.

(1) UMR 6061 Génétique et Développement, CNRS-Université de Rennes 1, Faculté de Médecine, 2 avenue Léon Bernard, 35043 Rennes cedex.
Email : catherine.andre@univ-rennes1.fr

• STRUCTURE GÉNÉTIQUE DE LA POPULATION CANINE

Origine des canidés

La fascinante diversité phénotypique observée dans les 350 races qui composent l'espèce canine, associée à une diversité comportementale et à une prédisposition à certaines affections héréditaires, tient à l'histoire évolutive du chien et à la création d'autant de races distinctes par l'homme, depuis plus de 10 000 ans.

Les données archéologiques et les travaux de génétique moléculaire actuels confirment le fait que l'espèce canine *Canis familiaris* proviendrait de la domestication du loup (CLUTTON-BROCK, 1995 ; VILA, 2004) (figure 1). Plusieurs travaux et publications ont présenté des résultats divergents et/ou complémentaires quant à la datation de ces événements de domestication, leurs nombres et lieux géographiques ou encore sur la contribution d'autres espèces du genre *Canis* à la création du chien actuel, *Canis familiaris*.

En ce qui concerne la datation des événements de domestication, VILA *et al.* (1997), dans leurs premières études sur l'ADN mitochondrial, les dataient à 100 000 ans... Les résultats publiés ultérieurement par la même équipe et une seconde équipe ont modifié profondément ce chiffre et daté la domestication du chien vers 12 000 – 15 000 ans av. J.-C. (LÉONARD *et al.*, 2002 ; SAVOLAINEN *et al.*, 2002).



Figure 1 : Illustration humoristique de la domestication du loup (image Gary Larson) !

À ce jour, les analyses génétiques ont essentiellement porté sur l'ADN mitochondrial (l'ADN des mitochondries, transmis uniquement par la mère) et la comparaison de séquences de celui-ci chez différentes espèces du genre *Canis*. Au contraire de l'hypothèse émise par Charles Darwin sur les multiples origines du chien au vu de sa grande diversité phénotypique, les résultats obtenus avec l'ADN mitochondrial montrent que le chien actuel proviendrait uniquement du loup gris et non des chacals ou des coyotes (LÉONARD *et al.*, 2002; SAVOLAINEN *et al.*, 2002 ; VILA *et al.*, 1997). Les résultats publiés dans la revue *Science*, en Décembre 2002, (LÉONARD *et al.*, ; SAVOLAINEN *et al.*) montrent que tous les chiens domestiques actuels proviendraient de l'Est asiatique d'où ils se seraient répandus en Europe, en Asie et vers le Nouveau Monde en accompagnant l'homme dans sa traversée du détroit de Béring, au Pléistocène. Les auteurs proposent que la population de chiens actuels proviendrait d'un nombre restreint de loups femelles et donc d'un pool limité d'allèles, et que l'extrême variation morphologique observée actuellement ne résulterait pas d'événements de domestication géographiquement distincts (SAVOLAINEN *et al.*, 2002). Au contraire, des données toutes récentes sur de l'ADN génomique nucléaire (du noyau), portant spécifiquement sur la région génomique du complexe majeur d'histocompatibilité, chez des chiens et des loups, suggèrent plutôt que plusieurs populations et des centaines d'animaux auraient contribué à la création des chiens actuels, avec des retrempes importantes avec d'autres canidés sauvages (VILA *et al.*, 2005).

Ces données parfois contradictoires sont en fait le reflet des recherches actuelles en cours et encore fragmentaires. Lorsque des études exhaustives sur de l'ADN génomique de nombreuses espèces du genre *Canis* comme le loup, le coyote, le chacal... pourront être effectuées et interprétées, des renseignements plus précis sur la contribution d'autres espèces, à des périodes différentes et en différents endroits du globe, pourront être apportés. En effet, les espèces du genre *Canis* comme le loup (*C. lupus*, *C. rufus* et *C. simensis*), le coyote (*C. latrans*), le chacal (*C. aureus*, *C. mesomelas* et *C. adustus*), ont toutes le même caryotype (38 paires d'autosomes et X, Y) et semblent pouvoir donner, encore de nos jours, des descendants fertiles. Pourquoi dès lors, ces espèces n'auraient-elles pas participé à l'enrichissement du pool d'allèles des chiens actuels, en différents endroits du globe ? (R. and L. COPPINGER, 2001). Des analyses plus détaillées du génome des différentes espèces constituant le genre *Canis* seraient extrêmement importantes pour apprécier la justesse et la pertinence de la subdivision du genre *Canis* en autant d'espèces et la proposition de R. et L. COPPINGER de confondre toutes les espèces en une seule et même espèce du genre *Canis*.

• INTÉRÊT DES ÉTUDES GÉNÉTIQUES CHEZ LE CHIEN

On s'étonne parfois qu'une diversité morphologique aussi grande que celle observable entre un Chihuahua – 1 kg et 20 cm de haut - et un Dogue Allemand - 50 kilogrammes et 80 cm de haut - puisse être la conséquence de l'expression d'un seul et même génome (figure 2). Ceci est dû non seulement à la



Figure 2 : Variations extrêmes de polymorphisme au sein de la même espèce.

domestication ancienne du loup pour répondre à des critères de sélection très différents (chiens pour la chasse, la garde, le travail – portage, traîneaux, gardiennage, troupeaux...), mais aussi aux pratiques d'élevage et de sélection, plus récentes, datant des siècles derniers et plus particulièrement du XIX^e siècle. En effet, les croisements dirigés, ayant eu recours quasi-systématiquement à la consanguinité et à l'utilisation exagérée des mêmes étalons champions (étalons populaires ou « popular sire effect »), ont eu pour effet une forte sélection sur des phénotypes recherchés

mais aussi l'emploi de critères sélectionnés à l'insu des éleveurs, comme par exemple des affections génétiques.

On comprend alors que la création d'autant de races s'est faite par une sélection d'allèles différents de gènes donnés, répondant à la sélection demandée mais aussi entraînant la sélection d'allèles de gènes physiquement proches sur le chromosome des gènes sélectionnés, qui peuvent correspondre à des allèles de prédisposition à des maladies ou à d'autres phénotypes. Ainsi, l'homme a imposé une sélection, volontaire ou involontaire, sur beaucoup de gènes pour lesquels la variété des allèles et la combinaison de ces allèles a permis l'émergence de variétés phénotypiques, comportementales et de prédisposition aux maladies aussi vastes dans autant de races. Pour autant, ces mêmes pratiques ont entraîné, grâce au respect des standards de race, une forte homogénéité des allèles sélectionnés dans des races données faisant de chacune d'elles un « isolat génétique » associé à une forte homozygotie. Chaque race, ne subissant plus ou seulement très peu de brassage allélique et subissant au contraire une importante consanguinité due à des croisements dirigés impliquant les mêmes géniteurs, devient alors génétiquement homogène, c'est-à-dire homozygote pour beaucoup de gènes et en particulier pour ceux qui sont sélecteurs.

Chez l'homme, au contraire, les grandes migrations, les flux de populations, et les limitations de consanguinité... ont conduit à un brassage allélique de plus en plus important, rendant chacun d'entre nous « très hétérozygote » à de nombreux loci, avec peu de gènes sous sélection. Chez l'homme, la recherche des bases génétiques de maladies complexes fait bien souvent appel à des populations isolées géographiquement ou socialement comme les populations d'îles (les Islandais, les habitants des îles Tonga,...) ou les juifs Ashkénases, les Mormons, mais nécessite beaucoup d'individus et beaucoup de marqueurs. C'est à ce niveau que le chien, avec autant d'isolats génétiques que de races, offre une intéressante alternative : il permet le recrutement de pedigrees informatifs beaucoup plus facilement que chez l'homme, pour des raisons médicales et éthiques évidentes... et il permet aussi, compte tenu de la structure génétique des races canines, d'utiliser moins d'individus et bien moins de marqueurs pour réaliser les études génétiques.

Ainsi, chez le chien, la collecte ou la construction de pedigrees dans lesquels ségrègent des affections génétiques ou des traits particuliers, accompagnée des données généalogiques et cliniques, permet d'identifier plus aisément que chez l'homme les relations phénotype/génotype. En effet, comme le montrent les exemples suivants, le recours au chien permet non seulement d'identifier des gènes directement responsables d'affections héréditaires monogéniques, mais aussi d'identifier des allèles de prédisposition dans des affections complexes, dites multifactorielles chez l'homme, pour lesquelles il existe un effet fondateur dans certaines races canines (revues : OSTRANDER *et al.*, 2000 ; GALIBERT *et al.*, 2004 ; SUTTER et OSTRANDER, 2004).

De plus, comme autre avantage, le chien partage depuis toujours la vie de l'homme, donc son environnement, les mêmes expositions aux agents chimiques, les mêmes lieux de vie, les mêmes stress... et jusqu'à peu de temps, le chien et l'homme partageaient aussi la même alimentation.

Le chien est aussi d'un grand intérêt en médecine dans la mesure où, après l'homme, c'est l'espèce qui bénéficie de la meilleure surveillance médicale (plus de 400 maladies génétiques sont recensées chez le chien, voir Base de données OMIA). Comme nous l'avons vu, le chien développe des affections spontanées analogues à celles de l'homme (sur le plan clinique et physiologique), au contraire de la souris chez qui les modèles, bien souvent induits, ne sont pas les « vrais » homologues des maladies humaines. Par exemple, la souris myopathique MDX (mutation du gène de la dystrophine) dont la physiopathologie est tout à fait différente, ne développe pas de myopathie.

Le chien est également passionnant sur un autre plan, celui qui concerne ses capacités cognitives. Deux articles récents sur les capacités cognitives et d'apprentissage du chien montrent l'impact de la domestication et de la sélection de caractères anatomiques ou comportementaux dans le processus de création des quelque 350 races actuellement répertoriées par la fédération cynologique internationale. Le chien a développé, comme aucun autre animal, une aptitude à communiquer avec l'homme tout à fait remarquable et riche d'enseignements sur la cognition (HARE *et al.*, 2002 ; KAMINSKI *et al.*, 2004).

• LE GÉNOME DU CHIEN

Historique

Les travaux sur la génétique canine, utilisant les méthodes de la génétique moléculaire, ont en réalité débuté il y a une dizaine d'années, avec la publication de caryotypes du génome canin et sa standardisation (SWITONSKY *et al.*, 1996), ainsi que de premières cartographies de son génome (Revue : GALIBERT *et al.*, 2004) (figure 3). Les premières cartes, c'est-à-dire la localisation de marqueurs sur les chromosomes, ont été des cartes génétiques produites simultanément par un groupe américain et un groupe européen, en 1997. Dès 1995, intéressée par l'originalité et l'intérêt de ce modèle en médecine humaine, notre équipe a

développé les outils moléculaires nécessaires à la construction d'une carte du génome canin par une autre méthode, la méthode des hybrides d'irradiation (RH). Pour ce faire, nous avons construit un panel d'hybrides d'irradiation, constitué de fibroblastes d'un chien bâtard, irradiés à 5000 rads et fusionnés à des fibroblastes de hamster et permettant théoriquement le positionnement de 5000 marqueurs (VIGNAUX *et al.*, 1999). En parallèle, nous avons isolé et caractérisé plusieurs milliers de marqueurs canins (des microsatellites, des marqueurs anonymes STS, des marqueurs exprimés EST et des gènes). Le panel RH a permis la construction de cartes de plus en plus précises et riches en marqueurs polymorphes (microsatellites) ou en gènes (PRIAT *et al.*, 1998; MELLERSH *et al.*, 2000; BREEN *et al.*, 2001; GUYON *et al.*, 2003; BREEN *et al.*, 2004) (figure 4). Ce panel RH a été distribué à la communauté internationale s'intéressant à la génétique canine et a servi de référence pour la cartographie du génome, ainsi que pour la localisation de gènes candidats ou impliqués dans des anomalies génétiques spécifiques de races. L'ensemble de ces données de cartographie est disponible sur le site Web du laboratoire (<http://www.recomgen.univrennes1.fr/doggy.html>).

tifiés à partir d'un séquençage aléatoire d'une redondance de 1.5X (KIRKNESS *et al.*, 2003), et pour lesquels les gènes orthologues humains ont été identifiés, a été entreprise. Cette carte à haute résolution a été construite selon les mêmes méthodes que pour les cartes précédentes mais avec un nouveau panel d'hybrides d'irradiation plus résolutif (cellules canines irradiées à 9 000 rads). Ce travail a été le fruit d'une collaboration réunissant notre laboratoire ainsi que trois autres : le laboratoire du FHCRC, à Seattle, WA (Dr. E Ostrander), le laboratoire TIGR, à Rockville MA (Dr. E. Kirkness) et celui du Sanger centre, à Hinxton, GB (Dr. P. Deloukas) (HITTE *et al.*, 2005). Au delà de son utilisation pour des expériences de clonage positionnel, cette carte de 10 000 gènes canins a apporté beaucoup d'éléments en cartographie comparée entre le chien et l'homme. La construction de cette carte à haute densité (HITTE, 2005), a motivé le développement d'outils de bio-informatique dédiés à la comparaison des génomes utilisant le génome canin en référence. De plus, cette carte haute densité a servi de trame pour l'assemblage de la séquence du génome canin récemment terminée et dans lequel notre laboratoire est partie prenante (LINDBLAD-TOH *et al.*, 2005) (figure 5).

Carte de 10 000 marqueurs

En 2003, une carte à haute densité comprenant plus de 10 000 marqueurs correspondant à des gènes canins iden-

Séquence du génome canin

La communauté scientifique canine avait produit en juin 2002 un « Livre blanc » à l'intention du *National Institute*

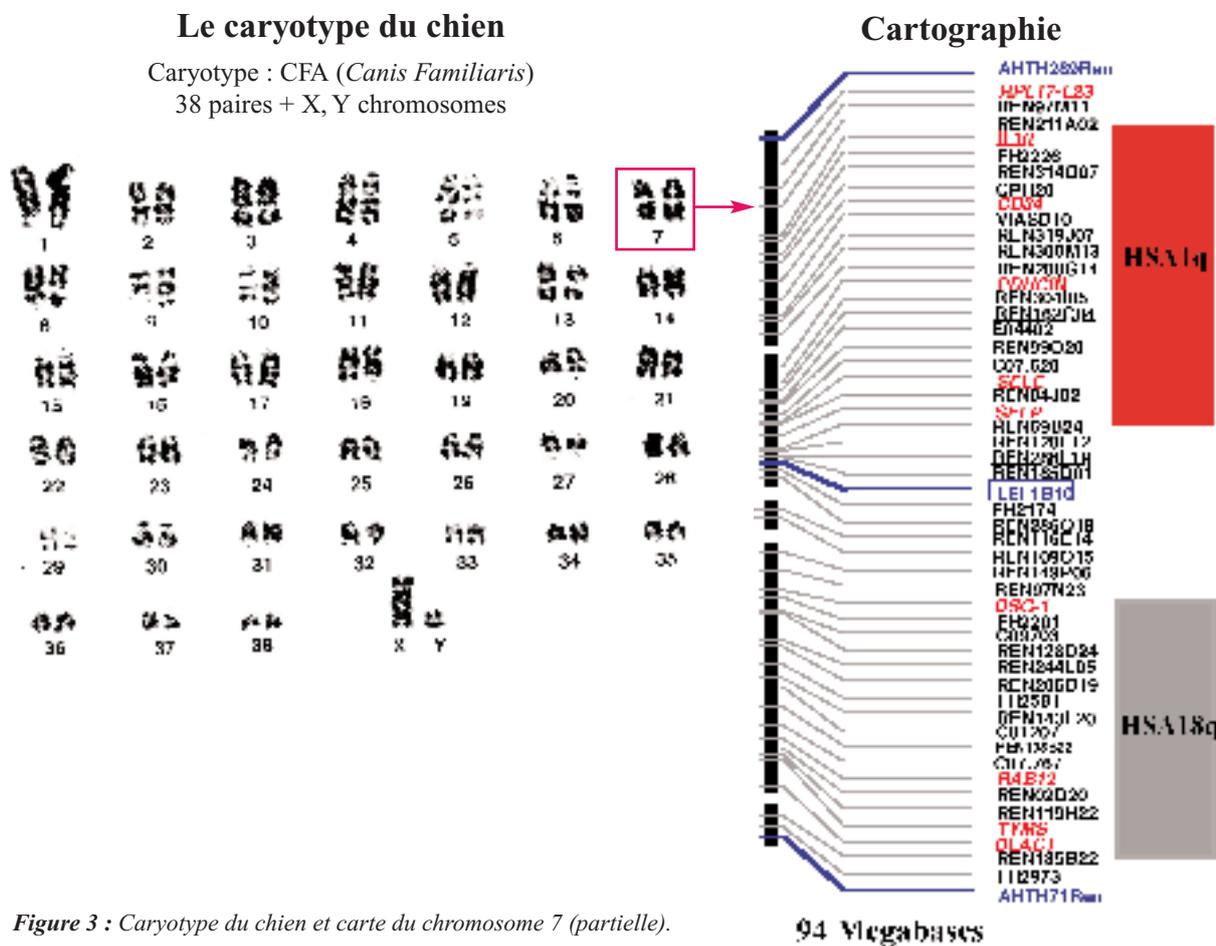


Figure 3 : Caryotype du chien et carte du chromosome 7 (partielle).

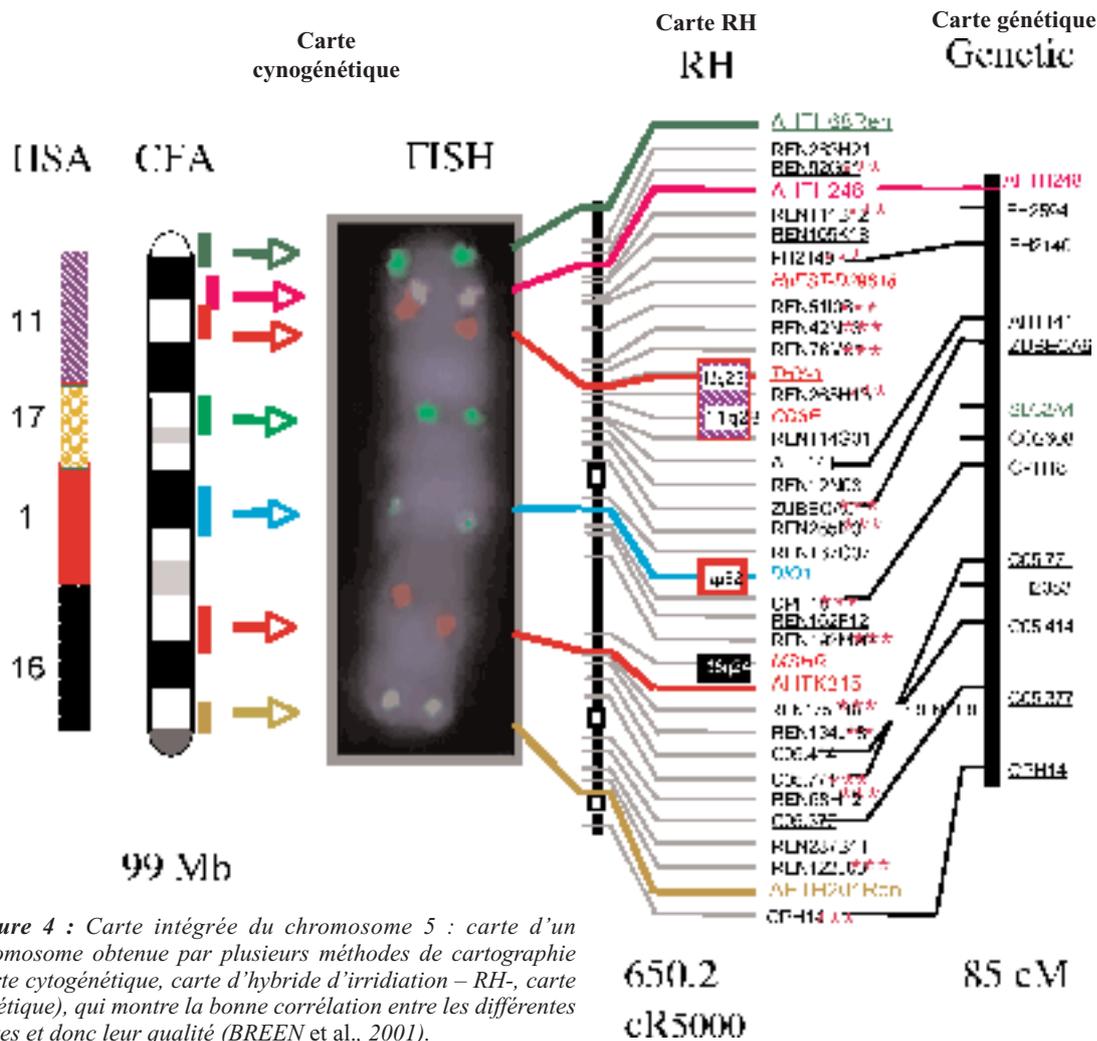


Figure 4 : Carte intégrée du chromosome 5 : carte d'un chromosome obtenue par plusieurs méthodes de cartographie (carte cytogénétique, carte d'hybride d'irradiation - RH-, carte génétique), qui montre la bonne corrélation entre les différentes cartes et donc leur qualité (BREEN *et al.*, 2001).

of Health (NIH) en faveur d'une analyse de la séquence du génome canin (OSTRANDER *et al.*, 2002). Depuis, l'accumulation des connaissances sur le génome canin a été démultipliée grâce à un fort investissement du NIH qui, outre le financement de la construction d'une carte à haute résolution (HITTE *et al.*, 2005), finançait un séquençage intégral du génome canin. Le génome analysé par le *Whitehead Institute* (Cambridge, MA, USA), est celui d'un boxer femelle sélectionné pour son très fort taux d'homozygotie, de façon à réduire le plus possible les problèmes d'assemblage des quelques 35 millions de séquences produites. Une deuxième version d'assemblage est disponible dans les banques de données sur le site (<http://genome.ucsc.edu/>) et l'annotation des gènes canins est en cours (LINDBLAD-TOH *et al.*, 2005). La mise à disposition de cette séquence va permettre la mise en évidence accélérée des causes génétiques de maladies et de traits spécifiques chez le chien, pour le chien lui-même mais aussi pour la génétique médicale humaine. De plus, cette séquence supplémentaire, avec celles de l'homme, de la souris, du rat et de la poule, permettra bien sûr de poursuivre et d'améliorer l'annotation de la séquence du génome humain et des autres génomes pour répondre aux questions fondamentales sur l'évolution des espèces et plus

particulièrement, pouvoir, à terme, apprécier les éléments caractéristiques de chaque espèce.

Diversité génétique

Un travail préliminaire, mené au laboratoire par l'analyse de 80 séquences d'ADN génomique non codantes chez le chien (20 races), deux loups et deux renards, a donné des premiers résultats sur la diversité génétique : elle est de 1% entre le renard et les chiens, et de 0,1% entre le loup et le chien, c'est-à-dire de l'ordre de la variation intra-espèce (données non publiées). Par ailleurs, entre les races canines, de récents résultats sur l'analyse de la diversité génétique de 85 races, à l'aide de 96 marqueurs génomiques de type microsatellites, montrent que ces races se groupent en 4 classes, corrélant parfaitement avec les origines géographiques, la morphologie et le rôle du chien dans les activités humaines (PARKER *et al.*, 2004).

Grâce aux nouvelles données de séquence et en parallèle à celles-ci, une analyse de la diversité génétique a été entreprise par la réalisation d'un million de lectures aléatoires supplémentaires sur 13 échantillons provenant de neuf chiens de races différentes, quatre loups et un coyote. Ce travail a permis d'identifier près de deux millions de sites génétiques polymorphes

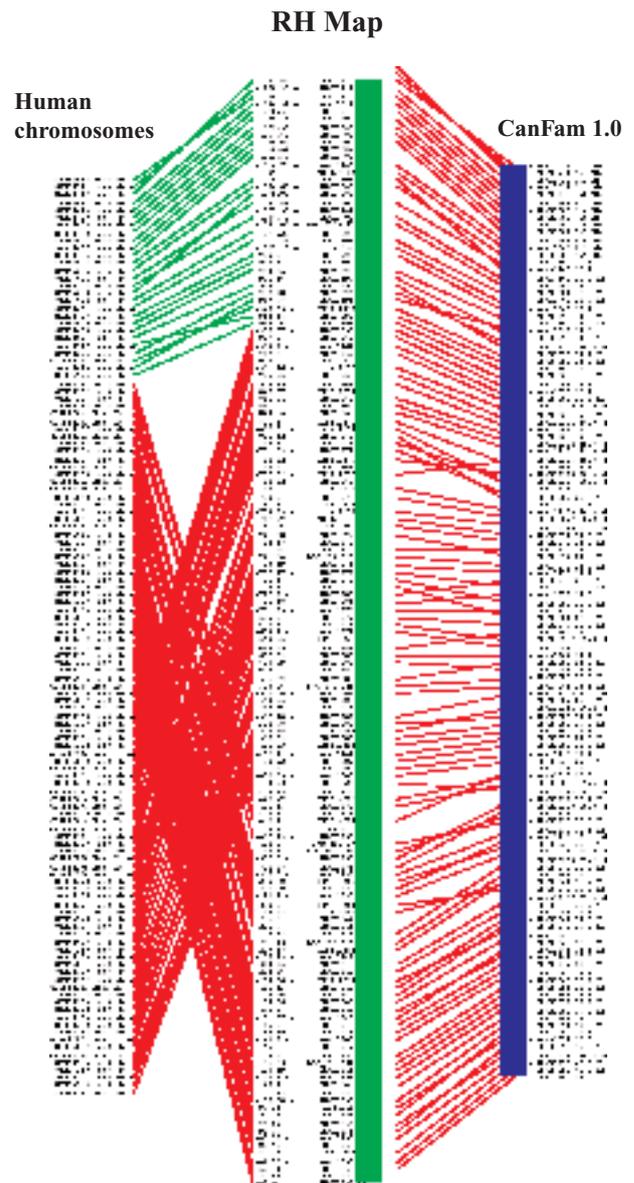
(SNP) (LINDBLAD-TOH *et al.*, 2005) qui, ajoutés à ceux déjà identifiés lors du séquençage 1,5X (KIRKNESS *et al.*, 2003), fournira une ressource incomparable. D'ores et déjà, les auteurs indiquent que, quelle que soit la race considérée, 70 % de ces marqueurs seront polymorphes dans la race d'intérêt (LINDBLAD-TOH *et al.*, 2005). La communauté scientifique attend beaucoup de l'utilisation de ces nouveaux marqueurs en tant qu'outils pour rechercher les causes génétiques d'affections ou de traits particuliers chez le chien. En effet, si l'on commence à faire chez l'homme des analyses génétiques appelées « déséquilibre de liaison », utilisant des millions de marqueurs SNP, pour identifier des régions d'intérêt dans le cas de maladies ou de traits complexes, l'approche y est encore extrêmement lourde et difficile d'interprétation, en raison de la structure de la population humaine dans laquelle le brassage des gènes est très important. En revanche, la structure morcelée de la population canine où chaque race constitue un isolat génétique, constitue une alternative unique propre à ce modèle dont les premières analyses montrent que les régions chromosomiques en déséquilibre de liaison (blocs haplotypiques) sont beaucoup plus longues que chez l'homme. En fonction des races canines et des régions du génome, ces blocs varient de 0,5 Megabase à 3 Megabases, alors qu'ils sont 100 fois plus petits chez l'homme. La conséquence pratique de cette découverte est que, pour mener des analyses de « déséquilibre de liaison » chez le chien, un SNP en moyenne tous les 0,6 Mégabases pourrait être suffisant, alors que chez l'homme, une densité en SNP 100 fois supérieure est nécessaire (SUTTER *et al.*, 2004 ; LINDBLAD-TOH *et al.*, 2005).

De plus, de nouveaux champs d'investigation s'ouvrent pour mieux comprendre le rôle de ces variations génétiques sur les individus. L'analyse de la variabilité génétique individuelle face aux traitements, dans le contexte de la récente discipline de la « pharmacogénomique », en est un exemple.

• LES APPLICATIONS

La grande richesse du modèle canin réside dans son polymorphisme phénotypique, comportemental, d'aptitude à répondre à des tâches variées mais spécifiques à chaque race ou groupe de races, dans la prédisposition très différente des diverses races vis à vis de nombreuses maladies complexes comme le cancer, les maladies cardiovasculaires..., que les chiens dans leur ensemble partagent avec l'homme (revues : SUTTER et OSTRANDER, 2004 ; GALIBERT *et al.*, 2004). Ainsi, la recherche de gènes impliqués dans des maladies génétiques, qu'elles soient monogéniques ou multifactorielles ou dans des traits phénotypiques (poids, performances, comportements...) ou encore des fonctions physiologiques (rénale, cardiaque, neurologique, immunitaire...), nécessite une étroite collaboration entre vétérinaires, clubs de races, éleveurs et chercheurs (figure 6).

Nous allons montrer au travers de quelques exemples de recherche des causes génétiques de maladies homologues entre l'homme et le chien, les intérêts mutuels de ces études pour la médecine vétérinaire et humaine.



Ex : Canine Chr34

Figure 5 : Comparaison de la carte RH 10 000 gènes (RH map au centre) de la séquence canine (à droite) et des chromosomes correspondants humains (à gauche). – Séquence (CanFam 1.0).

Exemple de la narcolepsie

La narcolepsie est un trouble du sommeil, entraînant des endormissements subits suite à une excitation ou à un choc. Cette maladie répond tout à fait aux critères des maladies humaines complexes dans la mesure où des formes héréditaires, des formes sporadiques et l'influence de l'environnement sont avancées pour expliquer la fréquence de cette affection rare mais extrêmement invalidante. Au début des recherches effectuées par le groupe d'Emmanuel Mignot à l'Université de Stanford, USA, aucun gène pouvant rendre compte de ce type d'affection n'était suspecté. Cette maladie existe aussi chez le chien et la création de colonies de Doberman Pinschers et de Labradors souffrant de narcolepsie à transmission autosomique récessive avec une très forte pénétrance a permis l'identification dans les deux races du même

gène, mais avec des mutations différentes (LIN *et al.*, 1999). Ce gène code le récepteur de l'hypocrétine (*HCTR*), un neurotransmetteur jusqu'alors connu pour intervenir dans les mécanismes de satiété, mais que ce travail a permis d'impliquer également dans les mécanismes du sommeil. Cherchant si ce même gène pouvait être responsable du même phénotype chez l'homme, les chercheurs ont finalement montré que c'était le gène codant le ligand de ce même récepteur (l'hypocrétine) qui était muté dans certains cas familiaux de narcolepsie (PEYRON *et al.*, 2000). Cette découverte chez le chien a permis de mettre en évidence un gène encore insoupçonné dans les voies métaboliques du sommeil et a permis de montrer que chez l'homme, ce n'était pas le même gène qui était affecté, mais un gène codant pour un neurotransmetteur de la même voie métabolique. Ce travail, publié à partir de 1999, a mis en exergue l'intérêt des découvertes de nouveaux gènes, par des méthodes génétiques classiques chez le chien, pour les transférer aux recherches en médecine humaine.

Exemple de la myopathie centronucléaire

À l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort, le groupe de recherche INRA/ENVA du Pr. Jean-Jacques Panthier, avec Laurent Tiret et Emmanuel Pelé et le laboratoire de neurobiologie de Stéphane Blot, ont récemment identifié le gène responsable d'une myopathie centronucléaire chez le chien, à partir d'une colonie de Labradors. Cette maladie présente des parentés phénotypiques avec la myopathie héréditaire du Labrador, des myopathies humaines myotubulaire/centronucléaire ou la forme murine consécutive à l'invalidation du gène *MTM*. À partir d'un pedigree de 50 chiens et par la méthode « d'homozygotie mapping », les auteurs ont pu identifier un locus, puis le gène responsable de cette affection (TIRET *et al.*, 2003 ; PELE *et al.*, 2005). Ce gène nommé *PTPLA*, dont

la fonction est encore inconnue, est un bon candidat pour d'autres formes de myopathies humaines et un bon modèle pour des études de thérapie génique. Pour le chien lui-même, les retombées sont importantes puisque le cheptel américain est touché par cette myopathie et un test génétique développé par cette équipe permet d'ores et déjà le dépistage et le diagnostic de cette mutation avec une quasi certitude.

Exemple des atrophies progressives de la rétine

Les atrophies progressives de la rétine chez le chien sont les maladies homologues des rétinites pigmentaires humaines. Ces maladies chez l'homme sont particulièrement hétérogènes sur le plan génétique, mais peuvent se ressembler sur le plan clinique ; il s'agit de phénocopies. Chez l'homme, il est alors extrêmement difficile d'identifier les gènes responsables car les familles sont souvent petites, peu nombreuses et ne peuvent pas être analysées ensemble s'il s'agit de gènes différents. La plupart des gènes identifiés l'ont été grâce au recours à de petites populations humaines isolées et consanguines (Site Retnet : <http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/>). Chez l'homme, une centaine de locus parmi lesquels plus de 60 gènes ont déjà été identifiés et sont recensés, mais la moitié des rétinites pigmentaires restent encore orphelines. Chez le chien, plus d'une centaine de races développent de façon spécifique des atrophies progressives de la rétine et chaque race peut donc servir à l'identification d'un gène, dans la mesure où ces affections se transmettent généralement sur le mode récessif (tableau 1 ; revue : LIN *et al.*, 2002). Dans chaque race, non seulement les incidences sont fortes (par exemple 5 % de APR-*prcd* chez le cocker anglais, 13 % de chiens porteurs) mais ces affections sont spécifiques d'une race ou d'un petit nombre de races. On fait donc l'hypothèse que les mêmes gènes, ou bien des gènes impliqués dans les mêmes voies métaboliques sont impliqués chez

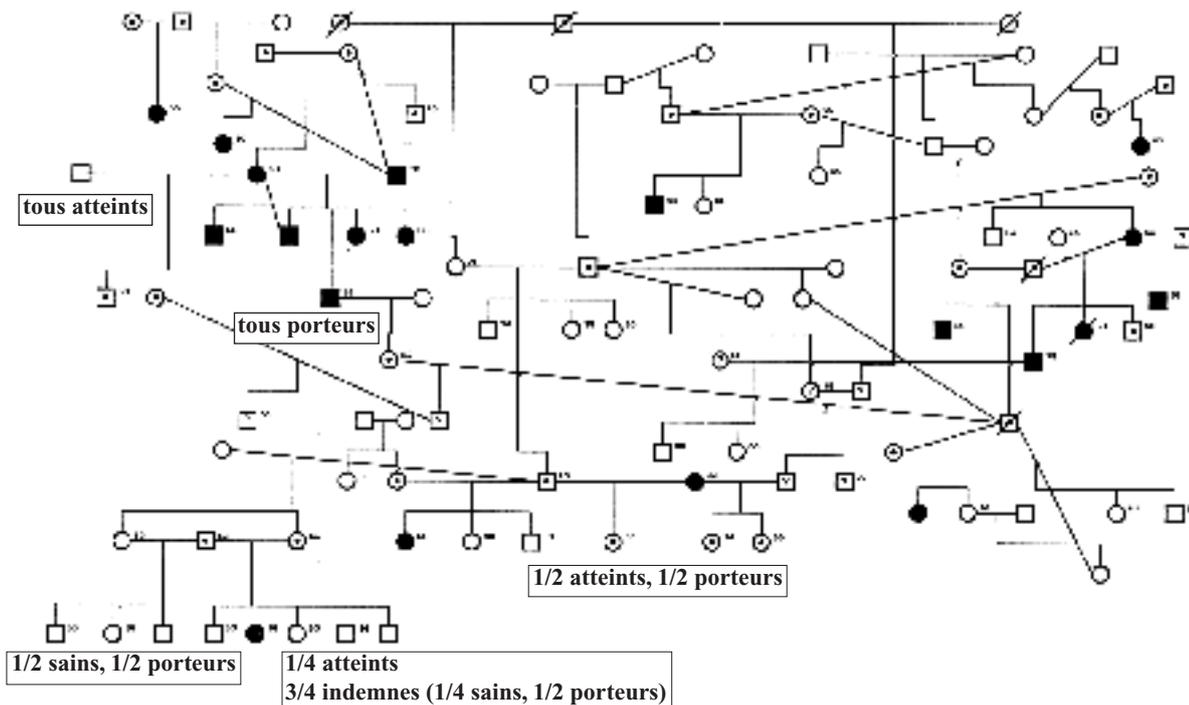


Figure 6 : Pedigree de chiens de race, dans lequel ségrège une affection héréditaire avec une transmission autosomique récessive.

le chien et chez l'homme. Notre groupe s'est investi dans la recherche du gène de l'atrophie progressive de la rétine prod chez le Cocker anglais, en collaboration avec le Dr. Gilles Chaudieu (ANDRÉ *et al.*, 2005).

Exemple des cancers : l'histiocytose maligne chez le Bouvier bernois

L'histiocytose maligne est une atteinte tumorale des histiocytes, cellules infiltrant de nombreux tissus et circulant par les ganglions. Ce type de cancer se généralise très rapidement et le pronostic est sombre. Il existe une forme d'histiocytose chez l'enfant, très rare (moins de 50 cas par an en France), mais dont les causes ne sont pas du tout connues. Chez le chien et particulièrement le Bouvier bernois, ce cancer est très fréquent; la prévalence de l'histiocytose maligne dans la population française de Bouviers bernois atteindrait plus de 20 %. Cette affection semble très spécifique de la race en question puisque 80% des histiocytoses malignes vues en médecine vétérinaire sont détectées dans cette race. En collaboration avec le Dr. Devauchelle (ENVA) et le Dr. Abadie (ENVN), nous collectons des prélèvements de chiens sains et atteints, ainsi que les données cliniques et généalogiques, de façon à construire un large pedigree dans lesquels cette maladie ségrège avec une fréquence élevée. Les diagnostics des chiens atteints sont tous confirmés par analyses histologiques avec relecture systématique. De plus, des prélèvements de tumeurs sont également effectués quand cela est possible, de façon à aborder la recherche des causes génétiques de cette affection par différentes stratégies : une analyse classique de liaison génétique et une analyse de l'expression de certains gènes est effectuée en parallèle dans les tissus tumoraux et les tissus sains. (ANDRÉ *et al.*, en préparation)

• CONCLUSION

Pour des maladies cliniquement homologues entre le chien et l'homme, pour lesquelles les causes génétiques ont été initialement identifiées chez le chien, un même gène, ou bien des gènes intervenant dans la même voie métabolique ont pu être mis en évidence entre l'homme et le chien. Les applications immédiates en médecine vétérinaire sont le développement de tests génétiques de diagnostic ou de dépistage et en médecine humaine, la mise en évidence de nouveaux gènes candidats permettant d'approfondir les recherches fondamentales sur ces affections et/ou les voies métaboliques correspondantes.

Depuis quelques années la « génétique du chien » a fait la preuve de son intérêt en médecine humaine et vétérinaire, avec

l'identification d'une cinquantaine de gènes homologues entre le chien et l'homme et avec la mise sur le marché de plus en plus de tests génétiques servant la médecine vétérinaire et l'élevage canin. Après 10 ans de recherches sur son génome, le chien a bénéficié, avant tous les animaux d'intérêt agronomiques, d'un séquençage complet de ses 38 chromosomes et des chromosomes X et Y. Les outils sont maintenant à disposition pour exploiter au mieux cette ressource, encore une fois pour le chien lui même et aussi pour la médecine humaine. Dans le domaine de la cancérologie ou encore des maladies auto-immunes ou des maladies du vieillissement, homme et chien tireront un bénéfice mutuel des recherches des causes génétiques de ces maladies complexes si difficiles à maîtriser chez l'homme et si invalidantes pour certaines races canines.

• PROJETS DE RECHERCHES GÉNÉTIQUES EN COURS

Différents projets de recherche des causes génétiques de maladies ou d'anomalies génétiques sont en cours dans notre groupe dans les races suivantes : Bouvier bernois, Grand Bouvier suisse, Epagneul bretons, Dogues de Bordeaux, Braques, Corgis, Westies, Bergers australiens, Border collies. Des prélèvements sanguins effectués sur ces races seront les bienvenus ! Pour toutes informations, veuillez contacter Catherine André ou consulter le site :

<http://www-recomgen.univ-rennes1.fr/doggy.html>.

Construction d'une banque d'ADN canin

Une banque d'ADN canin est en cours de construction au CNRS de Rennes, par la collecte d'échantillons de chiens de toutes races, LOF, non apparentés. Les ADN sont extraits et stockés et une base de données est réalisée. Cette banque est en cours d'évolution dans le cadre d'un groupe de travail sur la « génétique canine » réunissant une trentaine de vétérinaires et chercheurs. Le but d'une telle base (qui comporte déjà près de 2000 échantillons) est d'en proposer l'accès aux laboratoires et vétérinaires implémentant cette banque, pour différents sujets de recherche nécessitant de l'ADN de telle ou telle race ; par exemple pour :

- la recherche de gènes impliqués dans des affections/traits chez le chien/l'homme ;
- l'analyse de la diversité génétique intra et inter-race ;
- d'autres projets de recherche clinique/génétique.

Pour toute information, veuillez contacter Catherine André.

Gene	Chromosome	Retinal disease	Affected breeds	Mutation	Genetic test
PDE6B GMP Phosphodiesterase, subunit beta	CFA3	Rod cone dysplasia rcd1-PRA	Irish Setter	Non sens	Based on the mutation
		rcd1a-PRA	Sloughi	Insertion (8 bases)	Based on the mutation
PDE6A Phosphodiesterase, subunit alpha	CFA4	Rod cone dysplasia rcd3-PRA	Cardigan welsh corgi	Deletion (1 base)	Based on the mutation
RHO Rhodopsin	CFA20	Dominant PRA	English Mastiff Bullmastiff	Point Mutation. (T4R) To be confirmed	Based on the mutation
PDC Phosducin	CFA7	Type A –Progressive Retinal atrophie	Schnauzer miniature	Missens mutation	Based on the mutation
RPGR retinitis pigmen- tosa GTPase regu- lator protein	CFA X	X-linked Progressive retinal Atrophy (XL-PRA)	Samoyede and Siberian Husky	Several micro-deletions	Based on the mutation
CNGB3 cyclic nucleotide gated channel beta 3	CFA29	Cone dysplasia CD	Alaskan Malamute	Deletion of all exons	/
			German Shorthaired pointers	Non sens (exon 6)	Based on the mutation
RPE65 Retinal pigment epithelial protein	CFA6	CSNB Congenital Stationnary Night Blindness	Briard	Deletion (4 bases)	Based on the mutation
Gene and mutation identified but not published yet (OptiGen)	CFA37	Choroïdal hypoplasia / CEA (Colly Eye Anomaly) (CEA/CH)	Australian Shepherds, Border Collies, Lancashire Heelers, Rough Collies, Shetland Sheepdogs, Smooth Collies.		Previous genetic test based on the “linkage” New genetic test based on the mutation
Gene and mutation identified but not published yet (OptiGen)	CFA9	APR-pred (Progressive rod cone degeneration)	Toy and Miniature Poodles, English Cocker, Australian shepherd, Retriever Nova Scotia, Portuguese Water Dog, Chesapeake Bay Retriever, Labrador Retriever, American Eskimo dog, Austalian strupy tail cattle dog, Entlebucher mountain dog.		

Tableau 1 : Gènes et leurs mutations mis en évidence dans différentes races canines atteintes de rétinopathies (CFA : Canis familiaris chromosome).

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Pr Jean-Louis Guénet, l'Académie Vétérinaire de France et le Dr. Rosolen pour nous avoir donné l'opportunité de présenter ces travaux sur la génétique canine, ainsi que le CNRS et l'Université de Rennes I, le Conseil Général de Bretagne, et les instances américaines du NIH et de l'American Kennel Club pour le financement des recherches effectuées dans le laboratoire du CNRS de Rennes. Nous sommes reconnaissants aux Dr Vétérinaires, Bernard Denis, Gilles Chaudieu, Philippe Pilorge pour les nombreux contacts et prélévements qu'ils nous ont fournis, sans lesquels ces recherches seraient impossibles.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRÉ *et al.*, (2005) Atrophie progressive de la rétine chez le cocker anglais. *Le point vétérinaire*, **258**, 12-13.
- ANDRÉ C, KERNS J, HEDAN B, PARKER HG, DEVAUCHELLE P, ABA-DIE J, COMSTOCK K, VILBOUX T, GALIBERT F, OSTRANDER EA. Malignant Histiocytosis (MH) *In: the Bernese Mountain Dog : clinical, histological and genetic data*. En préparation.
- BREEN M, JOUQUAND S, RENIER C (2001) Chromosome-specific single locus anchorage of a 1800 marker integrated radiation-hybrid/linkage map of the domestic dog genome to all chromosomes. *Genome Res.*, **11**, 1784-1795.
- BREEN M, HITTE C, LORENTZEN TD, THOMAS R, CADIEU E, SABACAN L, SCOTT A, EVANNO G, PARKER HG, KIRKNESS E, HUDSON R, GUYON R, MAHAIRAS GG, GELFENBEYN B, FRASER CM, ANDRÉ C, GALIBERT F, OSTRANDER EA (2004) An integrated 4249 marker FISH/RH map of the canine genome. *BMC Genomics*, **5** (1), 65.
- CLUTTON-BROCK J (1995) Origins of the dog: domestication and early history. *In: SERPELL J.*, ed. *The domestic dog, its evolution, behaviour and interactions with people*. New York: Cambridge University Press, 7-20.
- COPPINGER R, COPPINGER L (2001) *Dogs: a new understanding of canine origin, behaviour and evolution*. Chicago University Press, 2001.
- GALIBERT F, ANDRÉ C, HITTE C (2004) Le chien, un modèle pour la génétique des mammifères. [Dog as a mammalian genetic model]. *Méd. Sci.*, (Paris), **20**(8-9):761-766.
- GUYON R, LORENTZEN TD, HITTE C *et al.* (2003) A 1 Mb resolution radiation hybrid map of the canine genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 5296-5301.
- HARE B, BROWN M, WILLIAMSON C, TOMASELLO M (2002) The domestication of social cognition in dogs. *Science*, **298**, 1634-1636.
- HITTE C, MADEOY J, KIRKNESS E, PRIAT C, LORENTZEN TD, SENGHER F, DAN THOMAS, DERRIEN T, RAMIREZ C, SCOTT C, EVANNO G, PULLAR B, CADIEU E, OZA V, LOURGANT K, JAFFE D B, TACHER S, DREANO S, BERKOVA N, ANDRE C, DELOUKAS P, FRASER C, LINDBLAD-TOH K, OSTRANDER E A, GALIBERT F (2005) Facilitating Genome Navigation: Survey Sequencing and Dense Radiation Hybrid Gene Mapping. *Nature Review genetics*, **6** (8), 643-648.
- HITTE C (2005) *Construction et exploitation des cartes d'hybrides d'irradiation du génome canin*. Thèse de doctorat de l'Université de Rennes.
- KAMINSKI J, CALL J, FISCHER J (2004) Word learning in a domestic dog: evidence for « fast mapping ». *Science*, **304**, 1682-1683.
- KIRKNESS EF, BAFNA V, HALPERN AL *et al.* (2003) The dog genome: survey sequencing and comparative analysis. *Science*, **301**, 1898-1903.
- LEONARD JA, WAYNE RK, WHEELER J *et al.* (2002) Ancient DNA evidence for old world origin of new world dogs. *Science*, **298**, 1613-1616.
- LIN L, FARACO J, LI R *et al.* (1999) The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*, **98**, 365-376.
- LIN CT, GOULD DJ, PETERSON-JONES SM, SARGAN DR (2002) Canine inherited retinal degenerations: update on molecular genetic research and its clinical application. *J Small Animal Practice*, **43**, 426-432.
- LINDBLAD-TOH K *et al.* (2005) Genome Sequence, Comparative Analysis and Haplotype Structure of Domestic Dog. *Nature*, in press.
- MELLERSH CS, HITTE C, RICHMAN M *et al.* (2000) An integrated linkage-radiation hybrid map of the canine genome. *Mamm. Genome*, **11**, 120-130.
- OMIA: On line mendelian inheritance in animals: <http://morgan.angis.su.oz.au/Databases/BIRX/omia/>
- OSTRANDER EA, GALIBERT F, PATTERSON DF (2000) Canine genetics comes of age. *Trends Genet.*, **16**, 117-123.
- OSTRANDER EA, LINDBLAD-TOH K, LANDER ES *et al.* (2002) Sequencing the genome of the domestic dog *Canis familiaris*. National Human Genome Research Institute 2002 ; www.genome.gov.
- PARKER HG, KIM LV, SUTTER NB *et al.* (2004) Genetic structure of the purebred domestic dog. *Science*, **304**, 1160-1164.
- PELE M, TIRET L, KESSLER JL, BLOT S, PANTHIER JJ (2005). SINE exonic insertion in the PTPLA gene leads to multiple splicing defects and segregates with the autosomal recessive centronuclear myopathy in dog. *Human Molecular Genetics*, **14**, 1417-1427.
- PEYRON C, FARACO J, ROGERS W *et al.* (2000) A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Med.*, **6**, 991-997.
- PRIAT C, HITTE C, VIGNAUX F *et al.* (1998) A whole-genome radiation hybrid map of the dog genome. *Genomics*, **54**, 361-378.
- SAVOLAINEN P, ZHANG YP, LUO J *et al.* (2002) Genetic evidence for an East Asian origin of domestic dogs. *Science*, **298**, 1610-1613.
- SUTTER NB, OSTRANDER EA (2004) Dog star rising : the canine genetic system. *Nature Review Genetics*, **5**, 900-910.
- SUTTER NB, EBERLE MA, PARKER HG, PULLAR BJ, KIRKNESS EF, KRUGLYAK L, OSTRANDER EA (2004) Extensive and breed-specific linkage disequilibrium in *Canis familiaris*. *Genome Research*, **14**, 2388-2396.

- SWITONSKI M. *et al.* (1996) Report on the progress of standardization of the G-banded canine (*Canis familiaris*) karyotype. *Chromosome Res.*, **4**, 306–309.
- TIRET L, BLOT S, KESSLER JL, GAILLOT H, BREEN M, PANTHIER JJ (2003) The *cnm* locus, a canine homologue of human autosomal forms of centronuclear myopathy, maps to chromosome 2. *Hum Genet.*, **113**, 297-306.
- VIGNAUX F, HITTE C, PRIAT C *et al.* Construction and optimization of a dog whole-genome radiation hybrid panel. *Mamm. Genome*, **10**, 888-894.
- VILA C *et al.* (1997) Multiple and ancient origins of the domestic dog. *Science*, **276**, 1687-1689.
- VILA C (2004) Combining genetic markers to reconstruct the domestication process and the origin of breeds. *In: Advances in canine and feline genomics congress*, Utrecht October 14 – 16 2004.
- VILA C, SEDDON J, ELLEGR4EN (2005) Genes of domestic mammals augmented by backcrossing with wild ancestors. *Trends Genet.*, **21**(4), 214-218.

