

La recherche sur les maladies génétiques canines, vient en aide à la médecine vétérinaire et humaine

Par Jocelyn Plassais

Docteurant à l'Université de Rennes 1 – CNRS (UMR 6290)

Institut de Génétique et Développement de Rennes

Avec près de 400 races, le chien est une espèce présentant une très grande diversité de morphologie, de comportement et de sensibilité aux maladies génétiques. La diversité de l'espèce canine, suite à la domestication du loup, résulte des pratiques d'élevage visant à créer de nombreuses races répondant à des critères particuliers (chasse, gardiennage, beauté). L'homogénéité actuelle des chiens au sein d'une même race est le fruit de la conformité au standard par l'utilisation d'un nombre réduit d'étalons champions pour la reproduction (**Figure 1**), par la sélection stricte de leurs descendants et l'usage de la consanguinité pour fixer les caractères morphologiques ou comportementaux. De plus, depuis quelques dizaines d'années, les techniques de procréations médicalement assistées chez le chien (insémination artificielle, mise bas par césarienne,...) sont bien maîtrisées. Les avancées en médecine vétérinaire permettent aujourd'hui une médicalisation optimale chez le chien. En effet, des maladies qui auraient rendu la vie impossible chez le chien il y a quelques années, peuvent aujourd'hui être traitées ou atténuées. Ainsi, des individus inaptes à la reproduction sont utilisés comme lices ou étalons alors que les gènes altérés sont toujours présents et donc transmis.

Suite à ces pratiques de sélection, des altérations génétiques sur une ou plusieurs régions génomiques ont été involontairement sélectionnées dans pratiquement toutes les races canines et font maintenant partie de leur patrimoine génétique. Ces altérations génétiques sont la plupart du temps involontairement sélectionnées car elles se trouvent physiquement proche (sur le même chromosome) d'un autre gène volontairement sélectionné (gène responsable d'une couleur de robe, d'une texture de poils particulière...). On parle alors de co-sélection. C'est ce qui a été récemment mis en évidence chez le Shar-Pei (Olsson *et al.* 2011). En effet, dans cette race présentant une peau épaisse et plissée, l'altération du gène responsable de ces plis de peau a été identifiée. Or, cette altération génétique semble également impliquée dans la «fièvre du Shar-Pei», et dans une maladie rénale.

Ainsi, depuis des dizaines de milliers d'années, la sélection exercée par l'homme a permis la création de très nombreuses races, chacune correspondant à un isolat génétique avec un génome quasi-identique d'une race à l'autre mais possédant certaines spécificités génétiques propres à la race dont certaines maladies. Ces maladies génétiques simples (monogéniques) ou complexes (multigéniques) apparaissent avec des fréquences parfois très élevées au sein d'une race donnée et sont le plus souvent homologues de maladies humaines. De ce fait, l'analyse de ces maladies chez le chien, physiologiquement proche de l'homme et partageant un environnement commun, représente une opportunité unique pour la compréhension de ces maladies sur le plan moléculaire et leur traitement.

La recherche en génétique canine

La cartographie et le séquençage de l'intégralité du génome canin, c'est-à-dire l'obtention de cartes et d'une très bonne séquence d'ADN des 38 paires de chromosomes et du chromosome X, financé par le National Institute of Health (NIH) pour 40 millions de dollars et publié en décembre 2005 (Lindblad-Toh *et al.* 2005), fut une étape clef pour les études génétiques dans cette espèce. Depuis, de nombreux gènes impliqués dans des traits morphologiques particuliers comme la taille (Sutter *et al.* 2007) ou bien la texture des poils (Cadieu *et al.* 2009) ont été découverts, ainsi que des gènes responsables de certaines maladies homologues entre l'homme et le chien, notamment dans le cadre de grands programmes de recherche internationaux comme le projet « LUPA » (www.eurolupa.org). Ce projet, financé pendant quatre ans (2008-2011) par la Communauté européenne dans le 7ème Programme Cadre de Recherche et Développement (7e PCRD), et regroupant 20 laboratoires de 12 pays européens, a eu pour but de rechercher les bases génétiques de plusieurs maladies (Lequarré *et al.* 2011). En effet, au-delà de l'intérêt au plan fondamental d'identifier de nouveaux gènes et de découvrir de nouvelles voies thérapeutiques, ces études génétiques ont pour application première de développer des tests génétiques de diagnostic et de dépistage pour la médecine vétérinaire et pour une meilleure gestion de l'élevage canin.

Les projets de recherches menés au CNRS de Rennes

En France, le laboratoire du CNRS de Rennes a acquis depuis 15 ans une grande expertise en génétique et génomique du chien (Galibert et André, 2002, 2008) et a été récemment membre actif du projet « LUPA ». Ainsi, l'équipe a mis en place CaniDNA, une bio-banque de prélèvements provenant de chiens de toutes races, atteints ou non par diverses maladies génétiques, en collaboration avec le laboratoire Antagène et les écoles nationales vétérinaires françaises, et grâce à la participation d'un grand nombre de praticiens vétérinaires et d'éleveurs français. Le but premier de cette bio-banque est de permettre à la communauté scientifique française et internationale d'utiliser ces ADN pour différents projets de recherche en génétique canine.

Parmi ses nombreux projets, l'équipe s'intéresse notamment aux rétinopathies dont l'atrophie progressive de la rétine chez le Border Collie, en collaboration avec le Dr. Gilles Chaudieu (André *et al.* 2008, Vilboux *et al.* 2008), mais aussi à plusieurs maladies dermatologiques comme l'hyperkératose des coussinets chez le Dogue de Bordeaux et l'ichtyose du Golden retriever en collaboration avec le Dr. Eric Guaguère. Concernant cette dernière, nous avons récemment identifié un gène dont la fonction n'était pas encore connue et qui n'avait jamais été impliqué dans des maladies chez l'homme ou l'animal. Les résultats récemment publiés dans la revue *Nature Genetics* (Grall *et al.* 2012) montrent que cette approche de pathologie et de génétique comparées apporte non seulement la découverte d'un nouveau gène impliqué dans les ichtyoses récessives chez le chien, ayant rapidement permis le développement d'un test de diagnostic/dépistage, mais encore la preuve de son implication dans une ichtyose humaine dont les causes génétiques étaient à ce jour inconnues.

Nous nous intéressons également à différents troubles neurologiques comme les épilepsies diagnostiquées dans plusieurs races, ainsi qu'à des neuropathies accompagnées d'automutilations, notamment chez les chiens de chasse (**Figure 2**). Par exemple, chez l'épagneul français, suite à la caractérisation des aspects cliniques et du mode de transmission de ce syndrome (Paradis *et al.* 2005), une analyse génétique a donc été entreprise par l'équipe du CNRS de Rennes, en

collaboration avec les Drs. E. Guaguère et M. Paradis. À l'heure actuelle, les premiers résultats sont très prometteurs et mettent en évidence un locus portant très probablement le gène responsable de cette maladie et pouvant potentiellement permettre d'expliquer certaines neuropathies chez l'homme.

Une grande partie de notre travail concerne aussi l'étude de maladies dites « complexes ». C'est le cas de la dysplasie coxo-fémorale, diagnostiquée dans de très nombreuses races de chiens et homologue à la luxation congénitale de la hanche de l'homme. Le projet en est à la phase de constitution des groupes de chiens dysplasiques (D ou E) et de témoins (chiens A/A) et ce, dans plusieurs races.

Nous avons également des projets portant sur différents cancers présentant des caractéristiques cliniques et histologiques homologues entre l'homme et le chien, dont des mélanomes (**Figure 2**), lymphomes, gliomes, sarcomes (sarcome histiocytaire et ostéosarcome), mastocytomes, pour lesquels certaines races sont prédisposées. Pour ces projets, nous mettons en place des groupes de travail associant notre équipe aux vétérinaires et cliniciens référents, histopathologistes, « humains » et « vétérinaires », biochimistes ...

Comment participer à ces travaux de recherche ?

Pour participer à ces projets, nous demandons simplement de nous fournir des prélèvements sanguins de chiens sains ou atteints de maladies génétiques et de préférence inscrits au LOF. Avec ce prélèvement, nous extrayons l'ADN, matériel indispensable à notre travail, et le stockons dans la bio-banque CaniDNA. En parallèle, nous demandons aux propriétaires de nous fournir le pedigree de leur chien, nous permettant ainsi de le replacer dans les arbres généalogiques réalisés pour chacune des races sur lesquelles nous travaillons.

En effet, dans un premier temps, l'analyse des arbres généalogiques, nous permet de comprendre le mode de transmission des maladies étudiées. C'est pourquoi il est important de recruter l'ensemble des individus d'une même portée ainsi que leurs parents. Dans un deuxième temps, pour déterminer les bases génétiques d'une maladie particulière, nous utilisons différentes méthodes basées sur la comparaison des ADN des individus atteints avec ceux des individus sains : (i) au sein d'une famille et il s'agit alors d'études génétiques de liaison, (ii) entre des individus non apparentés et il s'agit alors d'études génétiques d'association. Quand les causes génétiques de maladies canines peuvent être élucidées chez le chien, nous recherchons si ces altérations peuvent aussi être incriminées chez l'homme. Sans l'aide des vétérinaires qui réalisent les prises de sang, des éleveurs et propriétaires qui nous les confient avec les documents généalogiques et cliniques nécessaires, nous n'aurions pas pu créer cette bio-banque, contenant aujourd'hui plus de 10 000 échantillons d'ADN de chiens, représentant près de 300 races et une centaine de maladies génétiques. Grâce à cet effort collectif, ces projets de recherche peuvent se poursuivre et commencent à porter leurs fruits, non seulement pour les vétérinaires et les éleveurs par la mise à disposition de tests génétiques de diagnostic/dépistage, mais aussi pour la médecine humaine par la compréhension des mécanismes de nombreuses maladies génétiques et la recherche de prévention et traitements au bénéfice des chiens et des humains.

Plus d'informations sont disponibles sur ces projets ainsi que sur la manière d'y participer sur le site de l'équipe du CNRS de Rennes : <http://dog-genetics.genouest.org>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

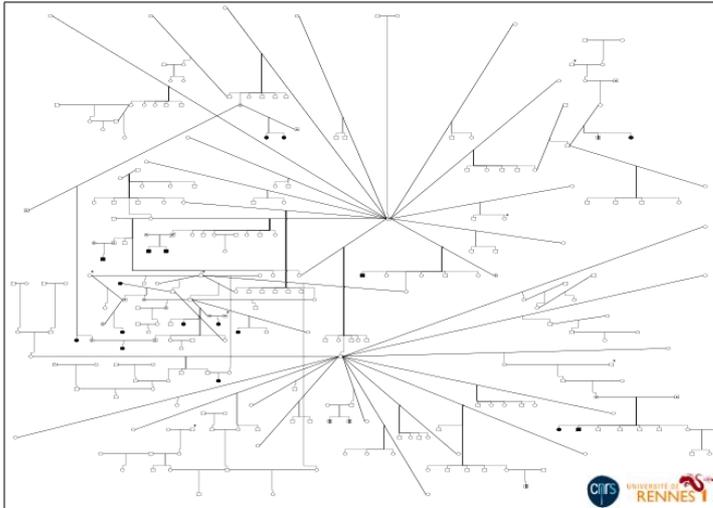
- André, C., Chaudieu, G., Thomas, A., Jongh, O., Jegou, J.-P., Chahory, S., Clerc, B., Pilorge, P., and Brenac, O. 2008. Hereditary retinopathies in the dog: genetic fundamentals and genetic tests. *Prat Med Chir Anim Comp*. 43: 75-84.
- Cadiou, E., Neff, M.W., Quignon, P., Walsh, K., Chase, K., Parker, H.G., Vonholdt, B.M., Rhue, A., Boyko, A., Byers, A. et al. 2009. Coat variation in the domestic dog is governed by variants in three genes. *Science*. 326: 150-153.
- Gadoth, N. & Mass, E. 2004. Hereditary Neuropathies with self-mutilation. *J Pediat Neur*. 2(4): 205-211.
- Galibert, F. & André, C. 2002. Le génome du chien : un modèle alternatif pour l'analyse fonctionnelle des gènes de mammifères. [The canine genome: an alternative model for mammalian gene function analysis]. *Bull. Acad. Natl. Med*. 186:1489-1502.
- Galibert, F & André, C. 2008. The dog: a powerful model for studying genotype-phenotype relationships. *Comp. Biochem. Physiol. Part D Genomics Proteomics*. 3(1) : 67-77.
- Galibert, F., Quignon, P., Hitte, C., André, C. 2011. Toward understanding dog evolutionary and domestication history. *C R Biol*. 334: 190-196.
- Grall, A., Guaguère, E., Planchais, S., Grond, S., Bourrat, E., Hausser, I., Hitte, C., Le Gallo, M., Derbois, C., Kim, G.J. et al. 2012. A PNPLA1 mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in Golden retriever dogs and humans. *Nat Genet*. 44: 140-147.
- Lequarré, A.S., Andersson, L., André, C., Fredholm, M., Hitte, C., Leeb, T., Lohi, H., Lindblad-Toh, K., Georges, M. 2011. LUPA: a European initiative taking advantage of the canine genome architecture for unravelling complex disorders in both human and dogs. *Vet J*. 189: 155-159.
- Lindblad-Toh, K., Wade, C.M., Mikkelsen, T.S., Karlsson, E.K., Jaffe, D.B., Kamal, M., Clamp, M., Chang, J.L., Kulbokas, E.J. 3rd, Zody, M.C. et al. 2005. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*. 438: 803-819.
- Olsson, M., Meadows, J.R.S., Truve, K., Rosengren-Pielberg, G., Puppo, F., Mauceli, E., Quilez, J., Tonomura, N., Zanna, G., Docampo, M.J. et al. 2011. A Novel Unstable Duplication Upstream of HAS2 Predisposes to a Breed-Defining Skin Phenotype and a Periodic Fever Syndrome in Chinese Shar-Pei Dogs. *PLoS Genet*. 7(3): e1001332.
- Paradis, M., De Jaham, C., Page, N., Sauve, F., and Helie, P. 2005. Acral mutilation and analgesia in 13 French spaniels. *Vet Dermatol*. 16: 87-93.
- Shearin, A.L., Hedan, B., Cadiou, E., Erich, S.A., Schmidt, E.V., Faden, D.L., Cullen, J., Abadie, J., Kwon, E.M., Gröne, A. et al. 2012. The MTAP-CDKN2A Locus Confers Susceptibility to a Naturally Occurring Canine Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 21: 1019-27.
- Sutter, N., Bustamante, C., Chase, K., Gray, M.M., Zhao, K., Zhu, L., Padhukasahasram, B., Karlins, E., Davis, S., Jones, P.G. et al. 2007. A single IGF allèle is a major determinant of small size in dogs. *Science*. 316: 112-115.
- Vilboux, T., Chaudieu, G., Jeannin, P., Delattre, D., Hedan, B., Bourgain, C., Queney, G., Galibert, F., Thomas, A. and Andre, C. 2008. Progressive Retinal Atrophy in the Border Collie: A new XLPR. *BMC Vet Res*. 4:10.

Légendes des Figures :

Figure 1 : Exemple de pedigree de chiens avec transmission familiale d'une maladie. Ce pedigree illustre l'utilisation excessive d'étalons champions (pedigree en étoile), dont l'un a produit des chiots atteints mais recensés tardivement dont la conséquence a été la transmission rapide et massive de la maladie au sein de la race.

Figure 2 : Exemples de maladies génétiques homologues entre l'homme et le chien. D'un point de vue clinique, les symptômes sont comparables, et compte tenu des fortes spécificités raciales de ces maladies, les bases génétiques seront plus faciles à mettre en évidence chez le chien que chez l'homme.

Fig 1. Illustration de l'utilisation excessive d'étalons champions pour la reproduction.



- Légende :
- Femelle
 - Mâle
 - Individu sain
 - Individu atteint
 - Individu porteur

Sur ce pedigree, on peut observer 2 étalons ayant chacun reproduit avec 13 femelles différentes, engendrant ainsi une centaine de descendants..

Fig 2. Exemples de maladies génétiques homologues entre l'homme et le chien
Neuropathie héréditaire sensitive et autonome chez l'épagneul français



Que ce soit chez l'homme ou le chien, les individus atteints par ce type de syndrome présentent des mutilations au niveau des doigts ainsi qu'une insensibilité à la douleur au niveau de l'extrémité des membres.



D'après Gadoth et al., 2004

Photo : Dr. Prelaud

Cancer : exemples de mélanomes dans différentes races de chiens



Photo : Dr. Dupuy

Mélanomes cutanés



Photo : Dr. Delverdier



Photo : Dr. Dupuy

Mélanomes buccaux



Photo : Dr. Bizière