

## Intérêt du chien dans la pathologie et la génétique comparée: exemples de maladies et de gènes partagés entre l'Homme et le chien



Dr. Catherine André!  
[candre@univ-rennes1.fr](mailto:candre@univ-rennes1.fr)



Laboratoire de Recherche « Génétique du chien »  
CNRS UMR 6061 « Génétique et Développement »  
Faculté de Médecine, Rennes, France.

CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012

## Intérêt des recherches génétiques!

1. Pour la santé des chiens :!
  - ! Pour le dépistage (gestion de l'élevage)!
  - ! Pour le diagnostic, après examen clinique !
  - ! ! ! (infirmation / confirmation)!
2. Pour la médecine humaine :pathologie comparée!
  - ! ! Transfert des connaissances chez l'homme!
3. Pour découvrir la fonction de nouveaux gènes!

Recherche fondamentale -----> tests génétiques



CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012



## Idéal pour mettre en évidence ! les relations Phénotype / Génotype!



**1 espèce, 350 races : diversité !**

- Phénotypique (morphologie, robes, ...) !
- !Comportementale!
- !Physiologique !
- !Prédisposition aux maladies génétiques!

**1 race : homogénéité (isolat génétique)!**






## L'espèce canine!

- 350 races :!  
-!Forte variabilité entre races!  
-!Forte homogénéité au sein d'une race!

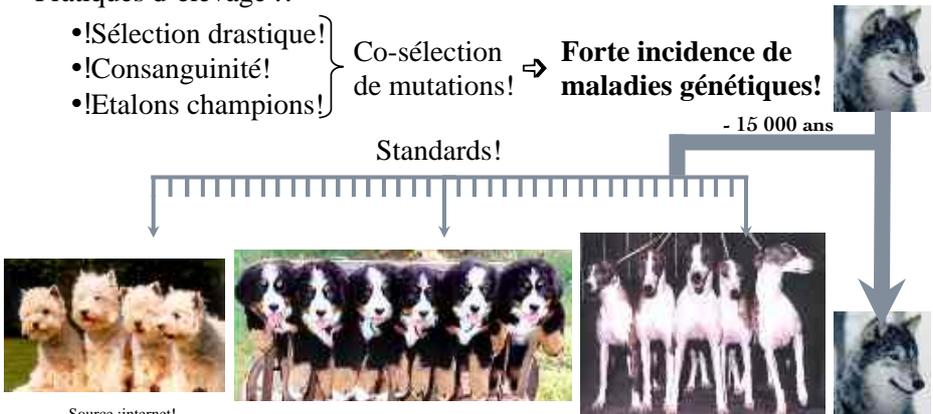
- Pratiques d'élevage :!

- !Sélection drastique!
- !Consanguinité!
- !Etalons champions!

**RACE!**  
=  
**Isolat génétique!**

Co-sélection de mutations! ⇒ **Forte incidence de maladies génétiques!**

Standards!



Source :internet!

CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012

**> 400 maladies génétiques répertoriées chez le chien!**



Photo C. André!

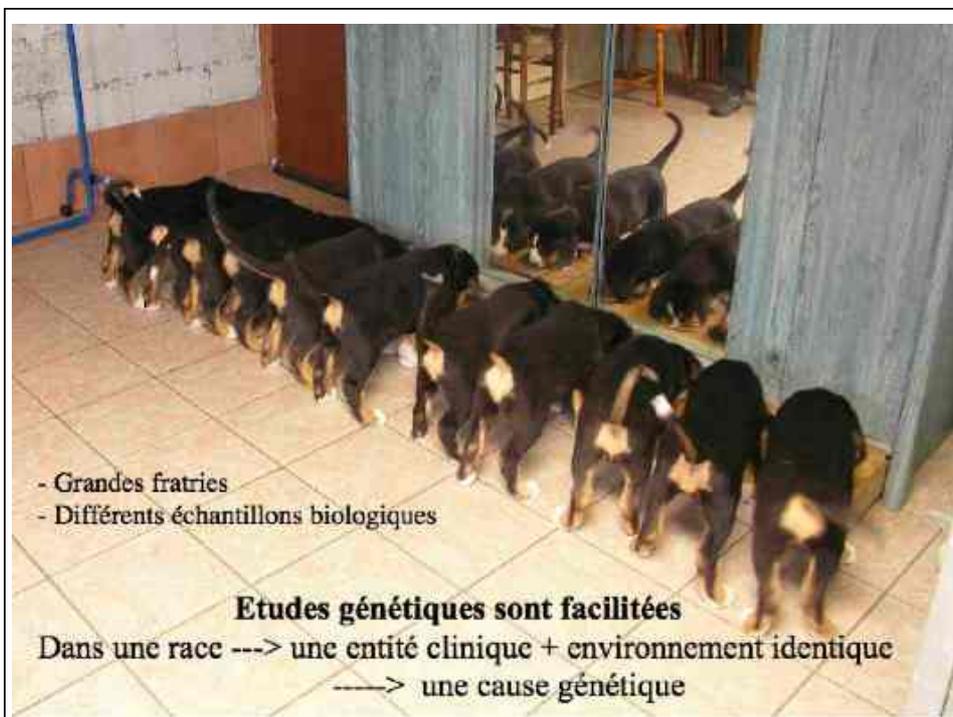
- 1. Spontanées !**
- 2. Spécifiques de races !**
- 3. Fortes fréquences (---> 20%) !**
- 4. Homologues de maladies humaines!**

- !Meilleur suivi médical après l'homme!
- Physiologie comparable à celle de l'homme!
- !Même environnement que l'homme!

⇒ **Chien = patient!**

**! ! ! Recrutement de cas et de familles pour !  
rechercher des gènes impliqués dans des maladies génétiques!**

CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012

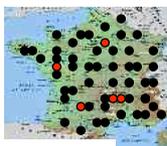


- Grandes fratries
- Différents échantillons biologiques

**Etudes génétiques sont facilitées**  
Dans une race ---> une entité clinique + environnement identique  
----> une cause génétique

**Developement d'une BioBanque : Cani-DNA!**

**Vet network!**



Antagene!  
The 4 Vet Schools!  
Practicians, histology labs!

**Cani-DNA!**



**CaniDNA BioBank :!**  
8000 + 6000 canine DNA !  
1000 tissues (RNA)!  
300 breeds!

healthy / affected!  
100 genetic homologous diseases!

Quality procedure ISO 9001 (certification 2011)!  
IBISA label through Rennes CRB, INCa funding!

Lagoutte et al., in prep!



<http://dogs.genouest.org/>

**Connaissance sur le génome du chien : !**  
**Mise en place des outils génétiques 1997 - 2007!**

**1. Cartes, cartes comparées :!**  
(Hitte et al., 2005; Derrien et al., 2007)!

**2. Séquence du génome (6.5 X)!**  
(Lindblad-Toh et al., 2005)!



(CFA 34)





**3. Marqueurs !**

Microsatellites (Set de 300)!

SNP : ! Puce 127 000 Affymetrix!

! Puce 20 000 Illumina!

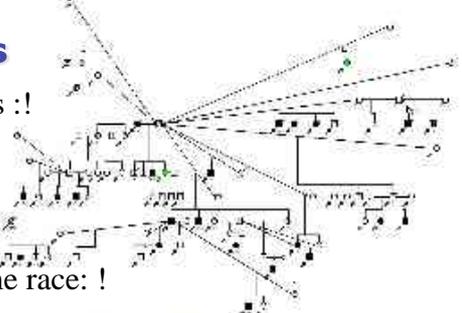
CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012

## Analyses génétiques

1. Collecte de chiens apparentés :!

! Mode de transmission !

2. Collecte de chiens de la même race: !





100 chiens «sains»!



100 chiens «atteints»!



Analyses génétiques : !  
liaison entre une région du génome et la maladie : !



CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012

## Projets de recherche (CNRS)!

**Neuro-sensorielles**

**Epilepsie**



**Rétinopathies**



**Dermato :**

**KNP, Ichtyose**



**Dysplasie coxo-fémorale**



**Anomalies du développement**



**Ostéosarcome**



**Cancers**

**Histiocytoses**

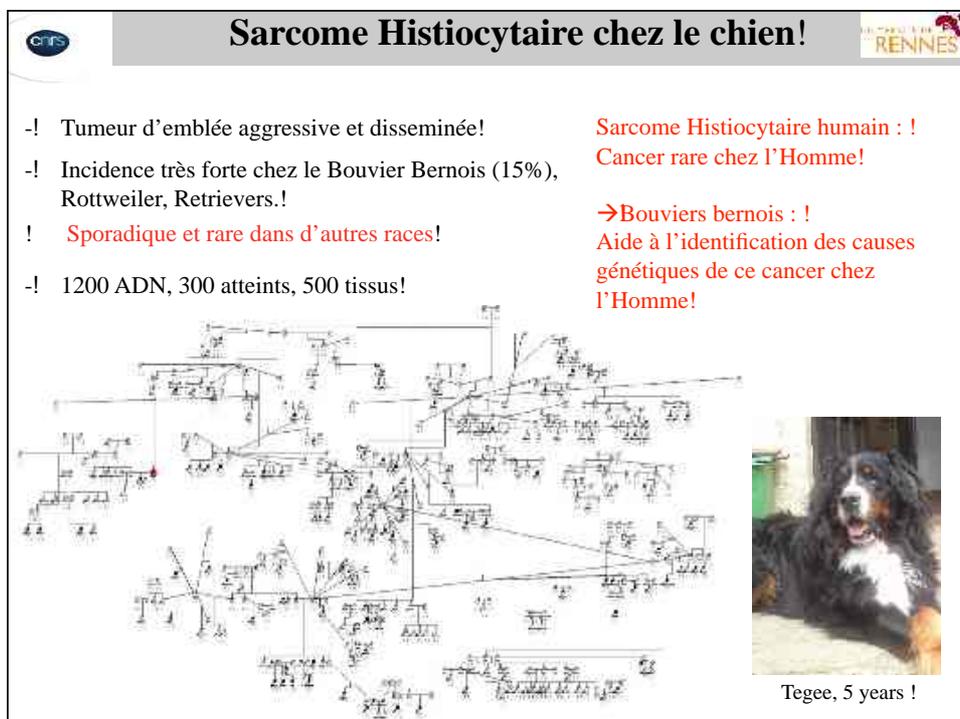
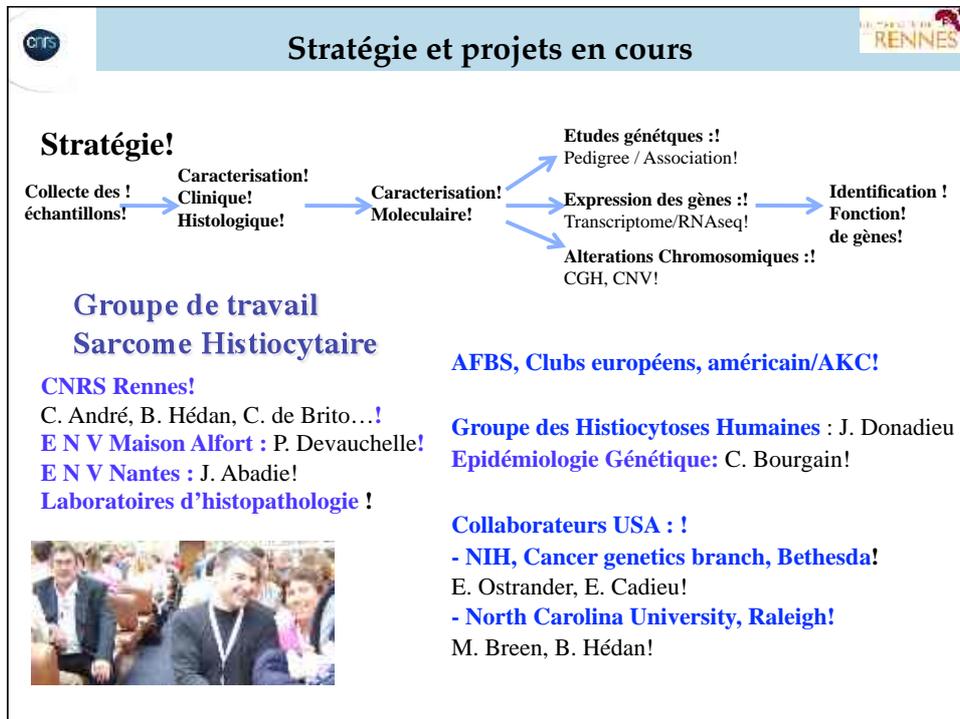


**Mélanomes**



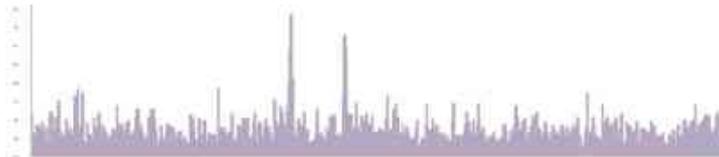
**Collaborations entre vétérinaires chercheurs, éleveurs et médecins pour la médecine vétérinaire et pour la génétique humaine**

CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012



**Analyses génétiques du sarcome histiocytaire**

**1. Etudes génétiques : 2 régions chromosomiques majeures (Coll. E. Ostrander, NIH)! 115 cas / 123 controles des US and 129/109 d'Europe (SNP chip HD 170 K) !**

pvalues!  CFAs!

**2. Analyses génétiques dans la tumeur: sur 129 Sarcomes histiocytaires ! (Hédan et al., BMC Cancer 2011)! (coll.M. Breen, NCU, Raleigh, US)!**

**CDKN2A (61%)!**  
**Region inconnue (80%)!**  
**PTEN (40%)!**

Mise en évidence de régions déjà connues dans autres cancers chez l'homme!  
Et de régions nouvelles!

→ Même mécanismes chez Homme et Chien!

CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012

**Projets de recherche (CNRS)!**

**Neuro-sensorielles**  
Epilepsie  **Rétinopathies** 

**Dermato :**  
KNP, Ichtyose  **Dysplasie coxo-fémorale** 

**Anomalies du développement**  **Cancers**  
Ostéosarcome  **Histiocytoses**  **Mélanomes** 

**Collaborations entre vétérinaires chercheurs, éleveurs et médecins pour la médecine vétérinaire et pour la génétique humaine**

CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012



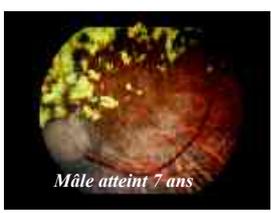
**UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

**ETUDE GENETIQUE D'UNE " ATROPHIE PROGRESSIVE DE LA RETINE (APR)" CHEZ LE BORDER COLLIE!**  
Dr. G. Chaudieu, Antagene!



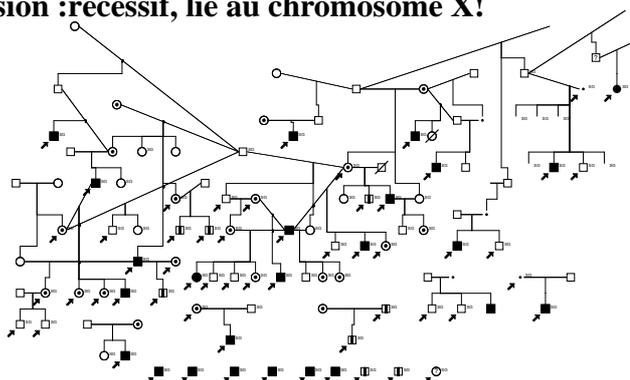
antagene

- ! **Constitution d'un pedigree : 159 chiens (80 mâles, 79 femelles)!**
- ! **Atteints d'APR: 24 mâles / 2 femelles !**
- ! **Mode de transmission : récessif, lié au chromosome X!**



Mâle atteint 7 ans

**Photo G. Chaudieu!**

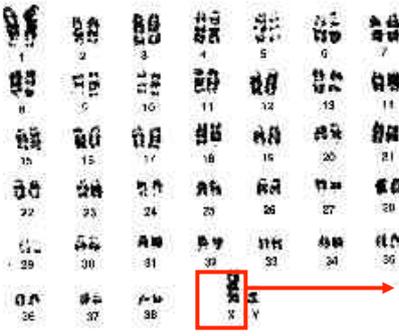


CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012



## RESULTATS!

- ! **Analyse de 100 marqueurs sur le chromosome X!**
- ! **sur 49 chiens : 24 atteints et 25 indemnes!**





locus XL-PRA:  
17 Mbases

|

100aine de gènes

- !**Collecter encore des chiens sains et atteints!**
- > **Sang sur EDTA, rétine atteinte!**

CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012

### Projets de recherche (CNRS)!

**Neuro-sensorielles**

**Epilepsie**      **Rétinopathies**




**Dermato :**

**KNP, Ichtyose**



**Dysplasie coxo-fémorale**





**Dermatology :!**  
**Keratodermia, Ichthyosis !**

**Cancers**

**Histiocytoses**      **Mélanomes**




**Ostéosarcome**



**Collaborations entre vétérinaires chercheurs, éleveurs et médecins pour la médecine vétérinaire et pour la génétique humaine**

CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012

**Grall et al., 2012, Nature Genetics !**

Chez l'homme: grand nombre !  
de types d'ichtyoses!  
Chaque type = maladie rare!  
Analyses génétiques complexes!

Chez le chien: !  
Une race = un type d'ichtyose !  
Analyses génétiques simples!



**KRT10 (Credille et al., 2005)**

**TGM1 (Credille et al., 2009)**

**PNPLA1 (Grall et al., 2012.)!**

**?!**

**?!**

**Gènes pas encore identifiés**



**Norwich ! Terrier!**



**Jack Russel! Terrier!**



**Golden retriever!**



**Cavalier ! King Charles!**



**Bouledogue! américain!**

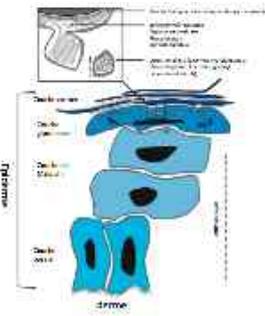
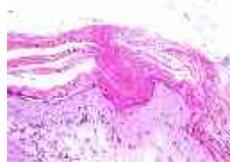


Ichthyoses non syndromiques !  
Photos : Oji et al., 2010 !

## Ichtyose chez le Golden Retriever#

Collaboration E. Guaguere (Lommes), J. Fischer (Paris)!

- ! Description clinique récente (années 80)!
- ! Incidence a augmenté rapidement avec sur-utilisation de reproducteurs : effet fondateur!
- ! Desquamation généralisée (blanches puis noires)!
- ! Ichtyose de rétention !

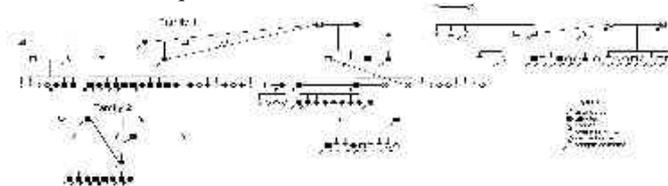


Ressemble a Ichtyoses humaines!

CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012

## Analyses génétiques!

- ! Mode de Transmission :autosomique, récessive !

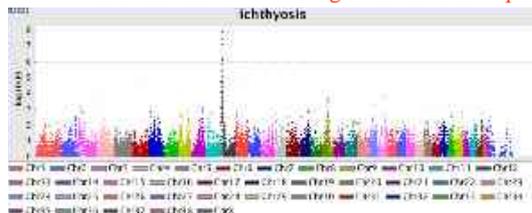


- ! Collecte de 150 prélèvements sanguins de Golden Retriever (45 cas) !

---> Etude génétique : analyse de 50 000 marqueurs sur 40 chiens :!

–! Selection de 40 ADN de Golden Retriever : 20 atteints + 20 sains!

–! Mise en évidence d'une région chromosomique associée à la maladie!



Chromosome 12 :!  
région de : 2 Mb!  
Quelques 50 gènes ....!  
Séquence de 3 gènes !  
Identification de 1 gène muté!

**Mise en évidence de mutations chez l'Homme**

**CHIEN** : Mise en évidence d'une mutation dans un gène :!

Ins 5 → Stop codon!

N term! Catalytic Domain! Cterm Domain! Cterm!

**HOMME** : Criblage de familles → Mutations chez 2 patients ayant une ichtyose lamellaire!

N term! Catalytic Domain! C-Term Domain! C term!

59 Missens! STOP!

→ Nous avons identifié un nouveau gène chez le chien!  
 → définis une nouvelle forme d'ichtyose chez l'Homme!

→ Fonction du gène : en cours ...!  
 → Test génétique pour le Golden retrievers! (Antagene)!

CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012

**Caractéristique clinique de l'ichtyose chez le Golden retriever**

Exemple de transmission de cette maladie chez le Golden retriever  
 En noir : les atteints, rond = femelle; carré = mâle

**Caractéristique clinique de l'ichtyose chez l'Homme**

Exemple de transmission de cette maladie chez l'Homme  
 En jaune : les atteints, rond = femme; carré = homme

Protéine normale chez un chien sain

Protéine altérée chez les Golden retrievers atteints

Protéine normale chez un individu sain

Protéine altérée des patients de la première famille

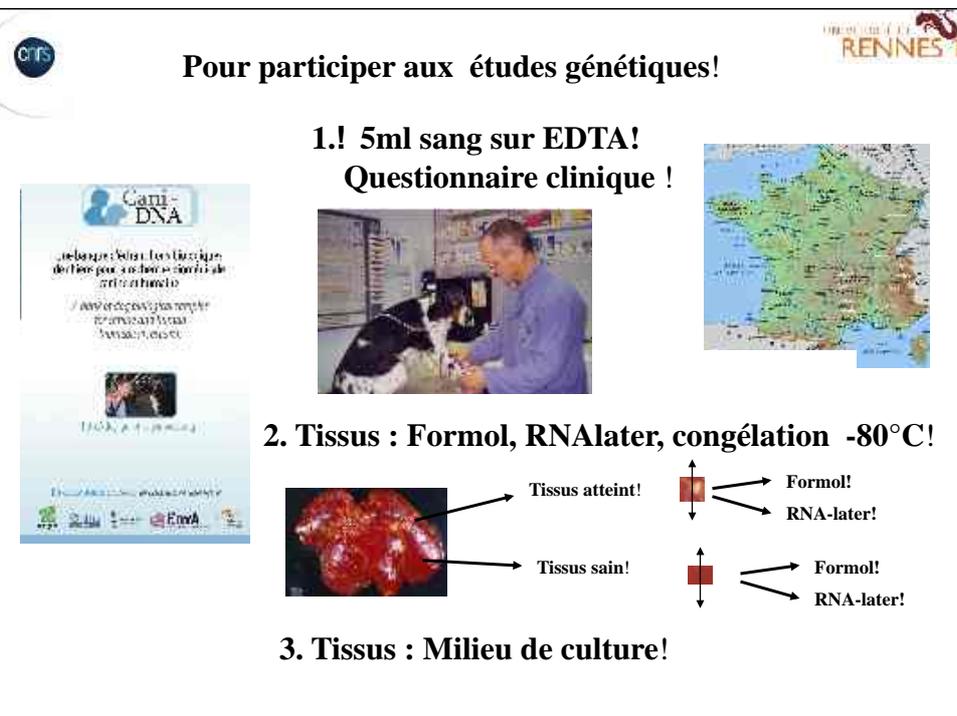
Protéine altérée des patients de la deuxième famille

**Pour participer aux études génétiques!**

**1.! 5ml sang sur EDTA!  
Questionnaire clinique !**

**2. Tissus : Formol, RNAlater, congélation -80°C!**

**3. Tissus : Milieu de culture!**



The poster features the Oniris logo in the top left and the University of Rennes I logo in the top right. The central text lists three requirements for participation: 1. 5ml blood on EDTA and a clinical questionnaire; 2. Tissues for formalin, RNAlater, and -80°C freezing; 3. Tissues for culture. A diagram illustrates the tissue collection process, showing arrows from 'Tissus atteint!' and 'Tissus sain!' pointing to 'Formol!' and 'RNA-later!'.

**Remerciements:** CNRS, NIH, AKC-Canine Health Foundation, !  
7eme PCRD-LUPA, ACGAO, Conseil Regional de Bretagne, INCa!  
Société Centrale Canine, Clubs de race!  
Tous vétérinaires, ENV, labo Histopathologie, éleveurs ...!

<http://dog-genetics.genouest.org!>

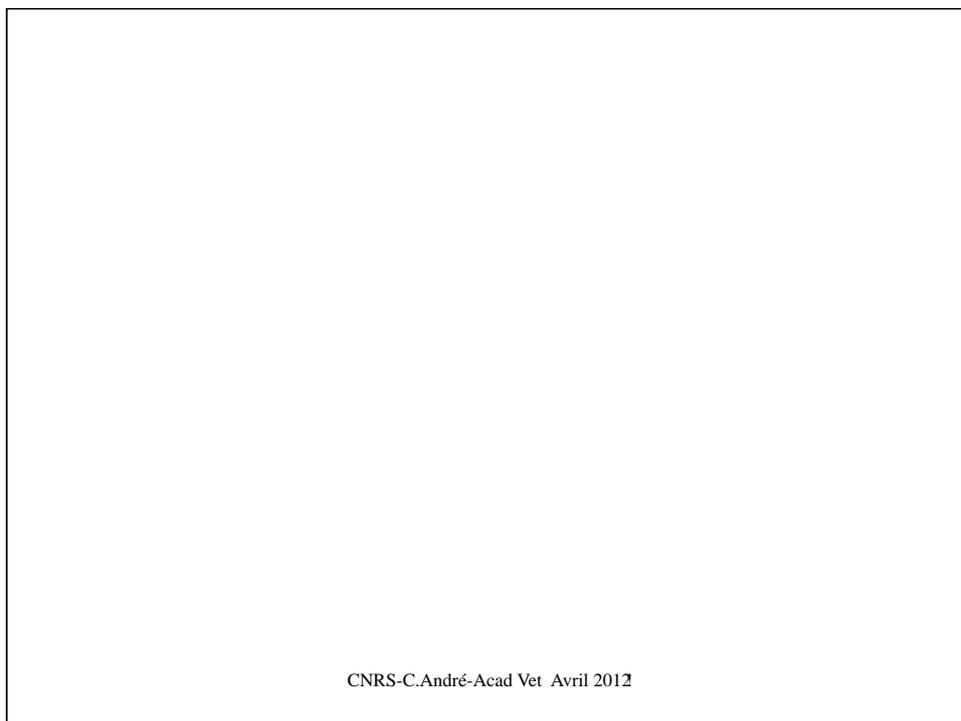
Equipe "Génétique du chien"!




**Accueil étudiants en thèse**

CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012

The slide contains acknowledgments to various institutions and individuals. It includes a group photo of the research team and logos for Oniris, antagene, VetAgro Sup, and the University of Rennes I. The text 'Accueil étudiants en thèse' is prominently displayed in blue.



CNRS-C.André-Acad Vet Avril 2012