

Cani-DNA, un CRB qui a du chien !

Réseau de collecte de prélèvements de chiens par les vétérinaires pour la recherche biomédicale et la diversité génétique

Catherine ANDRÉ¹
Nadine BOTHEREL¹
Edouard CADIEU¹
Laetitia LAGOUTTE¹
Benoît HEDAN¹
Annabelle GARAND¹

Jérôme ABADIE²
Laurent TIRET³
Marie ABITBOL⁴
Rachel LAVOUÉ⁵
Guillaume QUENEY⁶
Gilles CHAUDIEU⁷
Richard GUYON¹

CORRESPONDANCE

catherine.andre@univ-rennes1.fr

RÉSUMÉ

Le CRB* Cani-DNA collecte des prélèvements de chiens comme modèles spontanés génétiques et précliniques de maladies génétiques humaines rares et/ou complexes. Depuis 2012, un partenariat a été établi entre le CNRS et les quatre Écoles Nationales Vétérinaires (ENV : Alfort, Nantes, Lyon, Toulouse) et la société de génétique animale Antagene (Lyon). La collecte est réalisée par Cani-DNA, ouverte vers la société, avec la participation volontaire de propriétaires, d'éleveurs de chiens ou de clubs de races, et repose sur un réseau vétérinaire national incluant des praticiens, des laboratoires d'analyses histopathologiques, des cliniques et hôpitaux spécialisés, des centres de cancérologie et d'imagerie, les CHUV* des Écoles Nationales Vétérinaires et l'association AFVAC*. Les prélèvements (sang, plasma et tissus) accompagnés de leurs données généalogiques, phénotypiques et cliniques sont réalisés par des vétérinaires diplômés (DVM), réceptionnés par le CRB qui renseigne la base de données centralisée Cani-DNA (LIMS Modul-Bio) et réalise les extractions d'ADN et d'ARN à partir de ces prélèvements ; le CRB réalise les contrôles qualité et assure le stockage des échantillons correspondants, à -20 °C. Ces échantillons d'acides nucléiques sont ensuite distribués à la communauté scientifique, locale, nationale et internationale pour des projets de recherche apportant un bénéfice mutuel en médecine vétérinaire et humaine et pour des programmes sur la diversité génétique. En 2021, Cani-DNA compte 33 000 échantillons d'ADN extraits à partir de sang, plasma et tissus dont 18 500 ADN stockés sur le site rennais, 10 000 dans les quatre ENV et 4 500 à Antagene. De plus, 6 200 échantillons de tissus sont disponibles (pour 2 000 chiens), plus spécifiquement pour des projets de cancérologie comparée. Ces ressources concernent environ 300 races de chiens et plus d'une centaine de maladies génétiques canines, homologues de maladies génétiques humaines.

MOTS-CLÉS

Centre de Ressource biologique, chien, ADN, ARN, maladies génétiques, diversité génétique, modèle.

1 Institut de Génétique et Développement de Rennes, UMR6290 CNRS-Université de Rennes 1 (IGDR).

2 Oniris, Site de la Chantrerie, 44307 Nantes.

3 École Nationale Vétérinaire d'Alfort, 94700 Maisons-Alfort.

4 VetAgro Sup, 69280 Marcy l'Étoile.

5 École Nationale Vétérinaire de Toulouse, 31076, Toulouse.

6 Antagène, 69890 La Tour de Salvagny.

7 Association Française des Vétérinaires des Animaux de Compagnie (AFVAC), 75008, Paris.

* CRB : Centre de Ressource Biologique.

* CHUV : Centre Hospitalier Universitaire.

* AFVAC : Association Française des Vétérinaires des Animaux de Compagnie.

Cani-DNA, the Biological Resource Center at the head of the pack!

Network of dog sample collection by veterinary practitioners for biomedical and genetic diversity research

Catherine ANDRÉ¹
Nadine BOTHEREL¹
Edouard CADIEU¹
Laetitia LAGOUTTE¹
Benoît HEDAN¹
Annabelle GARAND¹

Jérôme ABADIE²
Laurent TIRET³
Marie ABITBOL⁴
Rachel LAVOUÉ⁵
Guillaume QUENEY⁶
Gilles CHAUDIEU⁷
Richard GUYON¹

CORRESPONDENCE

catherine.andre@univ-rennes1.fr

ABSTRACT

The Cani-DNA BRC* collects samples from dogs used as spontaneous genetic and preclinical models of rare and complex human genetic diseases. Since 2012, a partnership has been established between the CNRS and the four National Veterinary Schools (ENV: Alfort, Nantes, Lyon, Toulouse) and the biotech company Antagene (Lyon). Sample collection is open to interested parties, with the voluntary participation of dog owners, breeders and pedigree clubs, and is based on a national veterinary network including practitioners, histopathology laboratories, clinics and specialized hospitals, oncology and imaging centers, the CHUVs* of the National Veterinary Schools and the AFVAC* Association. Samples and associated genealogical, phenotypic and clinical data are collected by qualified veterinarians (DVM) to implement the centralized Cani-DNA database (LIMS Modul-Bio) and perform DNA and RNA extractions from them. The BRC performs quality controls and stores the corresponding samples at -20 °C. These nucleic acid samples are then distributed to the scientific community at local, national and international levels for mutually beneficial research projects in veterinary and human medicine and for programs on genetic diversity. In 2021, Cani-DNA contained 33,000 DNA samples extracted from blood, including 18,500 DNA samples stored at the Rennes site, 10,000 at the four ENVs and 4,500 at Antagene. In addition, 6,200 tissue samples are available (for 2,000 dogs), in particular for comparative oncology projects. These resources concern approximately 300 breeds of dogs and more than 100 canine genetic diseases homologous to human genetic diseases.

KEYWORDS

Biological Resource Centre, dog, DNA, RNA, genetic diseases, genetic diversity, model.

1 Institut de Génétique et Développement de Rennes, UMR6290 CNRS-Université de Rennes 1 (IGDR).

2 Oniris, Site de la Chantrerie, 44307 Nantes.

3 École Nationale Vétérinaire d'Alfort, 94700 Maisons-Alfort.

4 VetAgro Sup, 69280 Marcy l'Étoile.

5 École Nationale Vétérinaire de Toulouse, 31076, Toulouse.

6 Antagène, 69890 La Tour de Salvagny.

7 Association Française des Vétérinaires des Animaux de Compagnie (AFVAC), 75008, Paris.

* BRC: Biological Resource Centre.

* CHUV: Veterinary University Hospital Centre.

* AFVAC: Companion Animal Veterinary French Association.

Introduction

L'espèce canine, issue de la domestication du loup par l'Homme à la période paléolithique, est la toute première espèce à avoir été domestiquée, il y a au moins 15 000 ans avant J.-C (Frantz et al., 2016), voire dès le paléolithique supérieur (-30 000 ans), selon certaines études. À ce jour, plus de 400 races sont identifiées avec des caractéristiques génétiques uniques ; elles sont souvent issues d'un petit nombre d'animaux fondateurs et constituent chacune un isolat génétique. La combinaison de toutes les races représente un large spectre d'allèles liés à des caractères spécifiques et enrichis dans chaque race par sélection artificielle (Galibert et André, 2006 ; Parker et al., 2004). Ainsi, le chien est devenu une formidable « ressource naturelle » pour l'étude des relations phénotype-génotype, qu'il s'agisse de morphologie, de comportement, de longévité ou de maladies génétiques. En effet, presque toutes les races de chiens sont affectées par une ou plusieurs maladies génétiques, représentant ainsi des alternatives uniques à l'étude de la génétique des maladies mendéliennes homologues rares ou complexes chez l'homme (André et al., 2017). Alors qu'en médecine humaine il demeure difficile de recueillir suffisamment de familles ou de cas/témoins informatifs, le modèle canin représente une excellente opportunité pour identifier des allèles rares ayant un impact majeur ou des allèles fréquents ayant un faible impact, simplement co-sélectionnés, ou même fixés dans certaines races de chiens, en réponse à la sélection faite par les éleveurs (Galibert et André, 2008 ; Ostrander et Wayne, 2005). La recherche de locus prédisposant aux maladies génétiques est donc plus facile chez les chiens. Le chien est un bon modèle car : (i) de nombreuses maladies humaines spontanées sont également diagnostiquées chez les chiens et sont homologues sur les aspects cliniques, histologiques et génétiques ; (ii) dans les races prédisposées, les maladies ségrègent avec des fréquences élevées (jusqu'à 20 %) ; (iii) la physiologie des chiens est plus proche de celle de l'homme que de celle des rongeurs ; (iv) les chiens partagent nos vies et donc notre environnement, et ce sur une période moyenne de dix ans, permettant un suivi clinique et thérapeutique ; enfin, (v) l'échantillonnage et les essais cliniques peuvent être effectués sur des chiens plus facilement que chez l'homme, en respect des règles éthiques.

Plusieurs approches génétiques peuvent être utilisées, comme les analyses d'association génétique (GWAS) ou la liaison génétique, soit au sein d'une même race, par comparaison des atteints et des indemnes (Grall et al.,

2012), soit en choisissant plusieurs races présentant une même maladie ou phénotype, par recherche d'allèles communs aux chiens atteints (Cadieu et al., 2009 ; Hédan et al., 2021 ; Karlsson et al., 2007 ; Parker et al., 2007), soit par une approche multi-races pour détecter plusieurs caractères fixés, comme démontré par le projet CanMap (Vonholdt et al., 2010).

Le chien s'avère également un modèle très pertinent pour pointer des mutations somatiques récurrentes et « drivers » en oncologie comparée (Hédan et al., 2020 ; Ulvén et al., 2017) et pour envisager aussi des essais cliniques chez le chien en amont de l'homme (LeBlanc et al., 2016 ; Paoloni et Khanna, 2007).

Le développement exponentiel des méthodologies « omic » a permis la publication de la séquence du génome d'un Boxer Tasha (Lindblad-Toh et al., 2005), puis les annotations successives de ce génome (Derrien et al., 2012 ; Hoepfner et al., 2014 ; Wucher et al., 2017) et, tout récemment, le séquençage complet de quatre chiens d'autres races, pour enrichir la connaissance du génome de l'espèce (Edwards et al., 2021 ; Field et al., 2020 ; Halo et al., 2021 ; Wang et al., 2021) et les projets de séquençage NGS de plusieurs centaines de génomes entiers (Jagannathan et al., 2019 ; Ostrander et al., 2019 ; Plassais et al., 2019). Ces données ouvrent des opportunités pour la compréhension de la dynamique et de la diversité génétique des génomes de chien ainsi que pour l'analyse des relations phénotype /génotype (Parker et al., 2017 ; Vaysse et al., 2011). La question de la conservation de la diversité génétique et du suivi des maladies génétiques, via des « observatoires » ou des « registres », est en effet devenue une préoccupation majeure des professionnels en élevage canin et de la profession vétérinaire, des sociétés savantes et d'expertise, des associations d'éleveurs et des clubs canins nationaux et internationaux. Ces programmes dépendent fortement de l'accès à des échantillons biologiques bien documentés. Ainsi, la collecte, le stockage, la caractérisation et la distribution d'échantillons biologiques de haute qualité, bien annotés, tels que l'ADN et l'ARN génomique et tissulaire, sont nécessaires pour participer à ces programmes scientifiques sur la génétique canine menés dans le monde entier.

Le CRB Cani-DNA a été créé et développé à partir de l'an 2000 au CNRS de Rennes, en collaboration avec un réseau de vétérinaires praticiens français, puis le laboratoire Antagene et les quatre écoles nationales vétérinaires. L'objectif de Cani-DNA est de collecter des prélèvements biologiques, d'en extraire des échantillons d'acides nucléiques ADN et ARN et de les distribuer après un contrôle qualité, pour des projets de recherche biomédicale, ou pour du stockage en

vue de la conservation génétique. Depuis 2012, Cani-DNA participe au Projet d'Infrastructure Nationale en Biologie et Santé (INBS) CRB-Anim, financé par le premier Programme Investissements d'Avenir (PIA1).

La spécificité de Cani-DNA est de collecter des prélèvements via un réseau de vétérinaires et d'éleveurs en lien très fort avec la société. Ce réseau de collecte volontaire fait de Cani-DNA un exemple unique, dans l'infrastructure RARe (Ressources Agronomiques pour la Recherche), de CRB à vocation biomédicale, qui a établi sa propre Charte éthique (<http://igdr.univ-rennes1.fr/>).

L'objectif de cet article est de décrire le chemin d'un échantillon, de sa collecte à son utilisation, en lien et grâce au projet CRB Anim (www.crb-anim.fr) et, dans la continuité, du pilier « Animal » du projet RARe (www.agrobrc-rare.org).

Organisation de la collecte

Réseau de collecte des prélèvements

La constitution des collections du CRB a été rendue possible grâce à un travail de communication mis en œuvre, depuis les débuts de Cani-DNA, par l'équipe de recherche « Génétique du chien », afin de faire connaître l'existence d'une telle structure de collecte de ressources biologiques canines auprès des publics concernés.

Le réseau est constitué de praticiens vétérinaires issus de cliniques privées, de centres hospitaliers, de cliniques spécialisées ou de centres de cancérologie, de laboratoires d'histopathologie vétérinaire, répartis sur l'ensemble du territoire (Figure 1). Le réseau est renforcé par plusieurs groupes vétérinaires, principalement l'Association française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie (AFVAC).

En outre, plusieurs clubs de race, éleveurs et propriétaires participent activement en informant leurs propres vétérinaires et en envoyant directement des échantillons à Cani-DNA. Un dépliant dédié expliquant l'objectif de Cani-DNA (<http://dog-genetics.genouest.org>) est distribué au réseau vétérinaire et aux clubs de race.

Collecte des prélèvements et données associées

Les prélèvements sont réalisés exclusivement par des vétérinaires diplômés DVM (Diplomate in Veterinary Medicine), via le réseau vétérinaire externalisé décrit ci-dessus. Tous les prélèvements entrés dans Cani-DNA sont issus de



Figure 1. Le réseau vétérinaire de Cani-DNA. Partenaires : les 4 ENV, Antagene et l'AFVAC (Association Française des Vétérinaires des Animaux de Compagnie), laboratoires de biologie et d'histopathologie vétérinaires, ainsi que cliniques et hôpitaux vétérinaires spécialisés.

chiens appartenant à des particuliers ou des éleveurs, qui consentent au prélèvement de leurs chiens.

Le protocole de collecte est le suivant :

- Le sang (2 à 5 ml), prélevé sur EDTA K3, peut être stocké quelques jours à 4 °C avant l'expédition, par le vétérinaire préleveur.
- Les tissus (5 mm³) sont recueillis dans la solution RNAlater (Qiagen) pour préserver l'ARN et l'ADN : tissus atteints et tissus sains (le cas échéant) en tubes séparés.

Pour chaque type de tissu (atteint ou sain), les prélèvements en RNAlater sont dupliqués par un prélèvement « miroir » dans du formol afin d'assurer le diagnostic histologique et de préciser la proportion de tissu atteint dans l'échantillon de RNAlater. Dans certains cas, d'autres fluides biologiques peuvent être envoyés par des vétérinaires, des cyto-ponctions, des blocs FFPE*, des lames histologiques ou tout autre matériel biologique à partir duquel l'extraction d'acide nucléique est possible.

Les données associées comprennent :

- Le questionnaire clinique, la fiche d'identification du chien et le consentement du propriétaire signé, le pedigree du chien et toute autre information clinique pertinente, comme les analyses hématologiques et biochimiques, certificats oculaires, comptes-rendus d'histopathologie, les examens et les rapports radiographiques ou les radios numérisés...
- Le pedigree quand le chien est inscrit au LOF (Livre des Origines Françaises) : les données généalogiques servent à la construction des arbres généalogiques et

* FFPE : Formalin-Fixed Paraffin-Embedded

à la gestion future des données génétiques. Les chiens pour lesquels l'ADN parental est disponible sont testés pour la compatibilité parentale, à l'aide d'un ensemble de marqueurs microsatellites informatifs (panel ISAG) par Antagene.

Pour réaliser cette collecte, le CRB Cani-DNA fournit des kits contenant le matériel nécessaire aux prélèvements et à leur acheminement vers le CRB. Les kits sont constitués des tubes adaptés au type de prélèvement : tubes vacutainer EDTA pour les prélèvements de sang, tubes Eppendorf avec solution de conservation RNAlater ou formol pour les prélèvements de tissus. Ces tubes sont protégés par une boîte rigide avec papier absorbant et sachet étanche, dans le respect de la règle du triple emballage pour le transport de matériel biologique (Figure 2). Une enveloppe conforme à la norme de transport UN3373 est fournie pour l'envoi des prélèvements.

Le kit est accompagné d'un protocole de prélèvement détaillé, à l'attention du vétérinaire, qui décrit les exigences du CRB pour la bonne identification et conservation des échantillons ainsi que les modalités d'envoi.

Les prélèvements (sang et tissus) collectés par le réseau de praticiens vétérinaires sont envoyés à Cani-DNA Rennes et sont traités et stockés à Cani-DNA Rennes. Les prélèvements de sang et les frottis buccaux, prélevés par Antagene et dédiés à la recherche, sont traités et stockés à Antagene, et les prélèvements de sang ou de tissus prélevés dans les écoles nationales vétérinaires (Nantes, Alfort, Toulouse, Lyon) sont traités et stockés dans chaque école vétérinaire.



Figure 2. Kits fournis, sur demande, aux vétérinaires praticiens pour la collecte des prélèvements.

Gestion des échantillons

La base de données Cani-DNA

Le LIMS (Laboratory Information Management System)

développé par MoDul-Bio® est utilisé pour saisir et gérer les échantillons et leurs données associées. Chaque prélèvement de chien a un numéro d'identification Cani-DNA unique défini par la chronologie de l'enregistrement ; ce numéro est associé aux informations que sont : le nom du chien, de la race, le numéro de puce/tatouage, le sexe, la date de naissance, la couleur du pelage, les références du ou des vétérinaires... Une fois l'extraction d'ADN réalisée, chaque prélèvement « transformé » en ADN/ARN est alors lié à la quantité et à la concentration de l'acide nucléique, avec la date d'extraction. La présence/absence du pedigree, le consentement écrit du propriétaire et les documents cliniques qui l'accompagnent sont également renseignés. Les mesures des caractères phénotypiques (p. ex., poids corporel, taille, etc.) et toute autre information liée au chien ou à la maladie sont consignées dans la mesure du possible. La page Cani-DNA est accessible via le site Web (<http://dog-genetics.genouest.org>) ou via le site Web de Biosit (<https://biosit.univ-rennes1.fr/centre-de-ressources-biologiques-crb-cani-dna>). Les collections de Cani-DNA sont exportées, au moins une fois par an, sur la base de données de CRB-Anim, afin d'être accessibles également via le portail commun au pilier animal (<https://crb-anim.fr/access-to-collection/#>).

Le traitement des échantillons

À réception, les échantillons de sang sont entreposés à 4 °C. Les tissus fixés dans le formol ou les blocs FFPE (fixés en paraffine) sont stockés à température ambiante avant d'être transmis au laboratoire d'anatomopathologie pour le diagnostic des prélèvements miroirs. Les tissus en RNAlater sont congelés à -20 °C, avant l'extraction des ADN ou ARN. Les non-conformités (p. ex., tubes brisés, manque de documents, données incomplètes) sont indiquées dans la base de données Modul-Bio pour implémenter l'analyse des risques.

L'ADN génomique est extrait à partir de 2 à 5 ml de sang collecté sur EDTA avec le kit Nucleospin Blood L (Macherey Nagel) ; deux éluions (dans 200 µl d'ADN) sont effectuées. La concentration d'ADN et la pureté de l'échantillon sont mesurées (A260/A280, A260/A230) avec le spectrophotomètre Nanodrop™ 1000 (Thermo Scientific). Le cas échéant, l'amplification par PCR d'un fragment d'ADN de 300-400 pb est effectuée sur chaque échantillon d'ADN et vérifiée sur gel d'agarose BET à 2 %. Les extraits d'ADN sont étiquetés avec des codes barres et stockés à -20 °C.

L'ADN ou l'ARN des tissus sont extraits avec le Kit Nucleospin Tissue, (Macherey Nagel) et le Kit Nucleospin RNA II, (Macherey Nagel) respectivement. Une étape de lyse à

chaud s'est avérée nécessaire pour optimiser l'extraction. La concentration d'ADN et la pureté de l'échantillon sont mesurées (A260/A280, A260/A230) avec le spectrophotomètre Nanodrop™ 1000 (Thermo Scientific). Les concentrations obtenues varient de 50 à 300 ng/μl dans la première élution de 200 μl, ce qui garantit une quantité minimale de 10 μg d'ADN génomique par échantillon. La qualité et l'intégrité de l'ARN (RIN) sont évaluées à l'aide du bioanalyseur Agilent 2100 et du nano kit RNA 6000 (Agilent), et les extraits sont stockés à -80 °C.

Les échantillons de sang restants, la deuxième élution d'ADN et le reste des tissus de RNeasy sont conservés et stockés dans un autre congélateur à -20 °C.

Des contrôles qualité comprenant des mesures de Densité Optique (Nanodrop™) et des réactions de PCR classiques sont systématiquement faits pour vérifier la quantité et la qualité des échantillons avant leur distribution. Les envois contiennent les échantillons biologiques emballés de façon sécurisée dans 3 contenus, un document de MAD (Mise À Disposition) des échantillons, et/ou un MTA (Material Transfer Agreement) et les documents associés (pedigree, données cliniques...) ainsi qu'une liste des échantillons avec les informations nécessaires dans un fichier excel.

Gestion de Cani-DNA

Depuis 2012, la gestion de Cani-DNA est effectuée par le responsable scientifique et un comité de pilotage, afin de gérer collectivement les entrées et sorties d'échantillons avec les sites du réseau Cani-DNA. Le comité de pilotage est composé de 9 personnes : le responsable scientifique et le responsable qualité de Cani-DNA Rennes, un représentant d'Antagene et de chacune des quatre Écoles Nationales Vétérinaires, ainsi que de deux vétérinaires praticiens / membres de l'AFVAC. Il vise à établir des procédures qualité, à répondre aux demandes d'échantillons et à accroître les échanges de pratiques et d'échantillons au niveau national et international.

Les collections de Cani-DNA en 2021 : exemple du site de Rennes

Depuis l'année 2000, mais surtout depuis 2005, le site de Rennes a collecté des échantillons de sang de 18 500 chiens et des échantillons de tissus de 6 200 chiens. Tous les prélèvements de sang ont été extraits en ADN génomique et les 6 200 tissus ont été stockés pour des extractions d'ADN et d'ARN selon les besoins. La collecte a progressé régulièrement (Figures 3a et 3b). Parmi ces 18 500 chiens prélevés, 6 000 ont des informations généalogiques. Concernant les tissus collectés, 1 à 6 prélève-

ments de tissus (tissus atteints et sains du même animal, le cas échéant) sont fournis, soit en moyenne 3 prélèvements de tissus par chien. Au total, nous avons collecté plus de 6 000 prélèvements provenant de 2 000 chiens pour différentes maladies, essentiellement des cancers (Figure 3b). Les chiens échantillonnés pour des projets en oncologie ont eu un diagnostic histopathologique. La plupart des chiens ont été collectés en France, mais certains ont été obtenus à partir de pays européens proches.

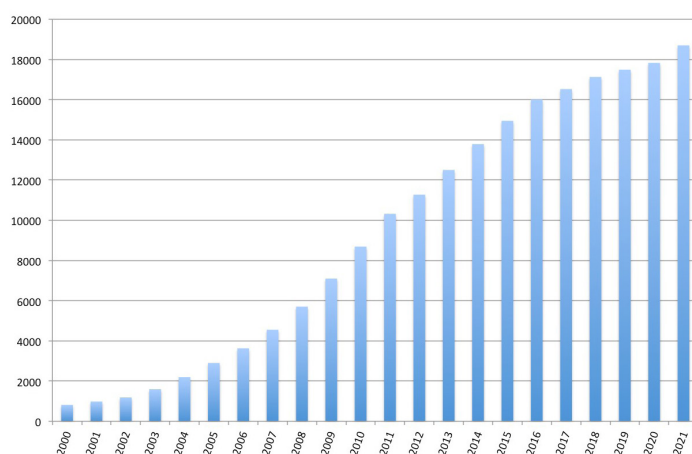


Figure 3a. Nombre de chiens avec un prélèvement sanguin collectés pour le site de Rennes par le réseau vétérinaire de Cani-DNA, entre l'année 2000 et l'année 2021.

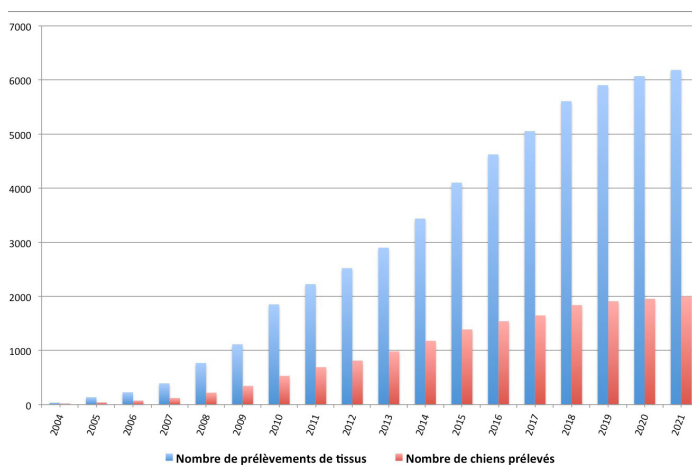


Figure 3b. Nombre de prélèvements de tissus (en bleu), en fonction du nombre de chiens prélevés (en rouge) pour le site de Rennes, par le réseau vétérinaire de Cani-DNA, entre l'année 2000 et l'année 2021.

La collection actuelle représente 300 races (Figure 4a, 4b), avec un effectif par race allant de 2 chiens, pour les nombreuses races régionales françaises à faible effectif, à des centaines de chiens voire quelques milliers, comme par exemple pour le Bouvier bernois (2 538 chiens prélevés). Dans plusieurs races pour lesquelles les clubs de races et/ou les éleveurs sont fortement impliqués, la plupart des

chiens, voire certaines portées entières, sont désormais systématiquement collectés, lors des examens d'enregistrement ou de confirmation. La moitié des échantillons d'ADN canin provient d'animaux malades, et l'autre moitié, issue de chiens indemnes, sert de témoin, en sélectionnant la race, l'âge ou d'autres critères pertinents pour les études génétiques. Ces échantillons d'ADN sont également utilisés pour déterminer la fréquence des altérations génétiques identifiées dans les races d'intérêt ainsi que dans un panel de chiens indemnes de plusieurs races.

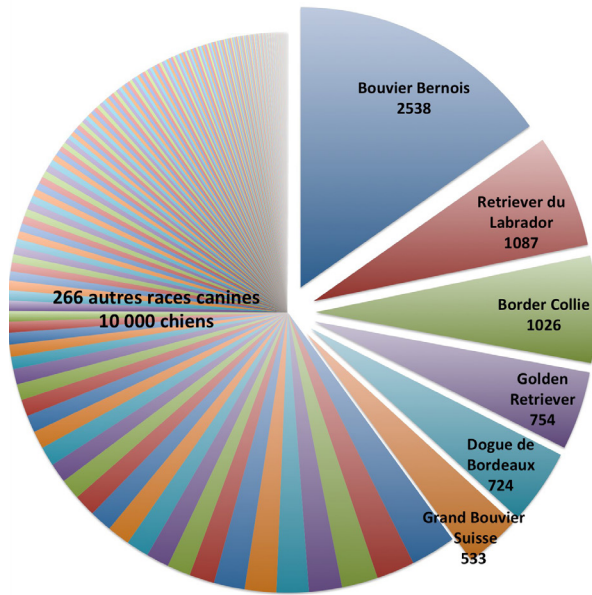


Figure 4a. Proportion de races de chiens représentées au site de Rennes du CRB Cani-DNA en Octobre 2021.

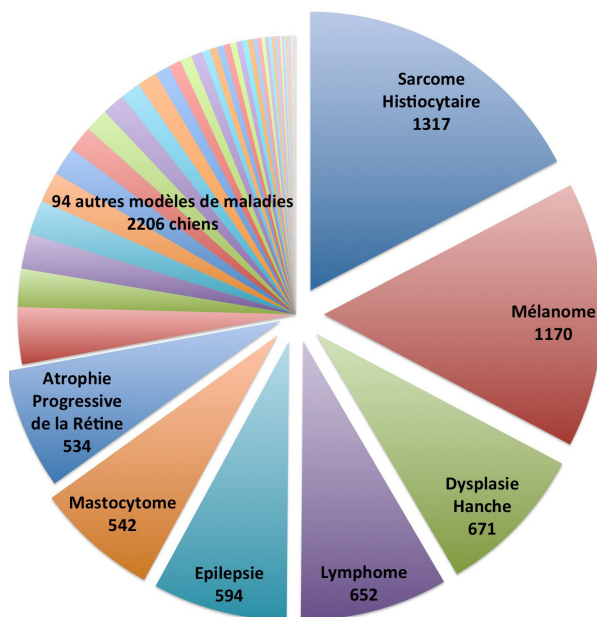


Figure 4b. Proportion des maladies génétiques représentées (nombre de chiens atteints issus de différentes races) dans le site de Rennes du CRB Cani-DNA en Octobre 2021.

Les collections concernent 101 maladies génétiques humaines homologues, principalement des cancers, des affections dermatologiques, neuro-sensorielles ou des anomalies du développement (Tableau 1 et Figures 4a et 4b). Les cancers représentés sont principalement des mélanomes, sarcomes, ostéosarcomes, lymphomes ..., avec leurs différents sous-types. Trois types de maladies neuro-sensorielles sont particulièrement représentés ainsi que certaines affections dermatologiques. Les anomalies du développement concernent le squelette (crâne, queue) et les variations de couleur des robes (différents blancs par exemple, bringés, spots, merle, ...).

Tableau 1 : Nombre de chiens atteints de cancers (en gris), géro-dermatoses (en jaune), maladies neuro-sensorielles (en mauve) (Cani-DNA site de Rennes), en Octobre 2021.

MALADIES	NOMBRE DE CHIENS ATTEINTS
Mélanomes	1200
Sarcome Histiocytaire	1300
Carcinome épidermoïde	50
Mastocytomes	558
Ostéosarcomes	100
Lymphomes	440
Gliomes	22
Ichtyose	33
Hyperkeratose	30
Atrophie Progressive de la rétine	160
Auto-mutilation (neuropathie)	30
Epilepsie	216

En complément du site de Rennes, les partenaires de Cani-DNA présentent des spécificités, associées à des services spécialisés et particulièrement motivés des ENV, ou des collaborations de longue date avec des spécialistes de pathologies humaines et/ou vétérinaires. Ainsi, les anomalies cardiaques (myocardiopathies dilatées, maladies des valves mitrales, ...) ont été principalement collectées par Antagene et l'ENV d'Alfort, l'échantillonnage pour les maladies des organes internes (hépatopathies, néphropathies, ...) a été principalement réalisé par l'ENV de Toulouse, pour les tumeurs mammaires par Oniris (ENV Nantes), et pour les lymphomes et affections neurologiques, par VetAgro Sup (ENV Lyon).

Ces échantillons d'ADN canin ou de tissus sont intéressants pour la communauté médicale, mais aussi pour la communauté de recherche sur le chien pour développer de nouveaux outils génomiques/génétiques propres à cette espèce. Ainsi, Cani-DNA a été sollicité par des sociétés de

biotechnologies pour valider des puces de génotypage, comme Illumina (150 ADN de différentes races de chiens fournis pour valider la puce SNP Illumina HD 170 K ; Illumina, San Diego, US) ou, plus récemment, par Affymetrix (384 ADN de différentes races de chiens fournis pour valider la puce de génotypage SNP Axiom 600K). De nombreux échantillons, ADN et ARN, ont été utilisés pour du séquençage NGS (Next Generation Sequencing) : ainsi 254 échantillons ont été utilisés pour le consortium « 10 000 génomes de chiens » (Ostrander et al., 2019) ou pour le projet DBVDC (Dog Biomedical Variant Database Consortium, Université de Berne) (Jagannathan et al., 2019). Cani-DNA est également sollicité pour développer de nouveaux tests génétiques pour le chien : 170 échantillons d'ADN de races françaises ont été fournis à la Société Mars - Petcare & Petfood, pour compléter le test d'identification génétique des races canines.

Plusieurs collaborations avec Antagene ont conduit au développement de 7 tests génétiques pour le diagnostic et le dépistage de maladies génétiques canines : ichthyose chez le Golden retrievers : Test ICHT-A, avec brevet international (Grall et al., 2012), keratodermie chez les Dogues de Bordeaux : Test HFH-B (Plassais et al., 2015) et chez les Terriers irlandais : Test HFH-A (Drögemüller et al., 2014), neuropathies chez les chiens de chasse : Test AMS (Correard et al., 2019, 2016 ; Plassais et al., 2016), et plusieurs phénotypes comme la « queue courte » (Hytönen et al., 2009) ou des couleurs de robes pour plusieurs races : Test Merle (Hédan et al., 2006) et Test INT (Hédan et al., 2019).

Conclusion

Le CRB Cani-DNA, présenté ici, fournit une ressource unique d'ADN et d'ARN annotés de chiens, dans le respect des règles éthiques et avec une approche unique de travail

avec les chiens, naturellement malades, comme modèles spontanés de pathologie pour la médecine humaine, mais aussi pour la médecine vétérinaire. Nous avons rédigé une Charte d'éthique, afin d'exposer cette démarche unique qui vise à conserver des ressources biologiques/génétiques dans un cadre non expérimental avec et pour le chien.

En Europe, d'autres CRB pour les ressources génétiques canines ont également été développés, comme la biobanque DNA-archives (Université de Liverpool), la biobanque suisse (Université de Berne) ou les biobanques nordiques de l'Université d'Helsinki et d'Uppsala. Des collaborations ont été mises en place avec le projet européen LUPA 2008-2012. Certaines de ces collaborations sont toujours actives avec la communauté de recherche canine européenne pour faciliter les échanges d'échantillons, dans le but de conserver et de proposer des échantillons annotés et de haute qualité.

En plus des projets scientifiques biomédicaux pour la santé humaine et canine, Cani-DNA offre également la possibilité de déposer / stocker les ressources génétiques de certaines races d'intérêt ou de chiens champions d'intérêt : les clubs de races de chiens à petits effectifs et spécifiques de certaines régions de France ou d'autres pays, les sociétés canines nationales et les clubs de races locales s'intéressent de plus en plus à la possibilité de conserver les ADN de leurs races.

Enfin, nous travaillons à combiner les informations du CRB « génétique/génomique » de Cani-DNA avec celles des biobanques canines « reproductives » installées dans les écoles vétérinaires nationales de Maisons-Alfort et de Lyon, afin d'enrichir mutuellement ces deux types de ressources, par des informations croisées (tests génétiques, analyses de la présence de maladies, conservation des gamètes de chiens champions, ...), qui seront utiles pour la recherche biomédicale pour le chien et pour l'homme. ■

Remerciements

Les auteurs remercient tout particulièrement les collègues de l'IGDR : Laetitia Herbin, Amaury Vaysse, Aline Primot, Noémie Foyart, Clotilde de Brito, Anne-Sophie Guillory, Florent Rollin, Stéphanie Robin, Fred Allais et Louis Le Nezet. Les auteurs saluent les contributions des collègues des ENV : Frédérique Sauvaget, Lucie Chevallier, Catia Silva-Dias, Maud Debreuque ; les collègues d'Antagene : Anne Thomas et Caroline Dufaure de Citres ; les vétérinaires praticiens de l'AFVAC : Eric Guaguere, Patrick Devauchelle, ainsi que Romain François, au CHV MicenVet, et la Société Centrale Canine Française SCC. Nous remercions les vétérinaires partout en France et proche Europe pour avoir collecté les prélèvements et fourni des données cliniques et généalogiques, et les nombreux propriétaires de chiens, éleveurs et clubs de race pour leur active participation. Nous remercions également les laboratoires d'histopathologie vétérinaire, notamment le LHA, devenu LabOniris de l'ENV à Nantes, le LAPVSO de Toulouse, le laboratoire Idexx, Alfort et le LAPV d'Amboise. Nous remercions Lionel Martignat et Sonia Becavin, à la Plateforme de Biologie Moléculaire d'ONIRIS, ENV Nantes. Nous remercions Jocelyne Le Seyec, CRITT Santé Bretagne, Univ Rennes 1, ainsi que B. Turlin du CRB Santé du CHU de Rennes et B. Clément de l'INSERM Ugg1, Rennes, France, pour leurs conseils et leur soutien, depuis les débuts de Cani-DNA. Nous exprimons notre reconnaissance à Thierry Guillaudeux et Charles Pineau (Directeurs de l'UMS3480, Biosit) et au service des plateformes de l'UR1, pour avoir accueilli Cani-DNA au sein des locaux de Biosit (depuis 2017) ; à Alice Parnel (SATT, Rennes) pour le travail sur la tarification (2019), à Hugo Cousillas (CREEA - Comité Rennais d'Éthique en Expérimentation Animale, Rennes) et Virginie Vallet (Ministère de la recherche) pour le travail sur notre charte d'éthique. Enfin, nous remercions Michèle Tixier Boichard, en tant que coordinatrice du projet PIA1 CRB-Anim pour son suivi et ses encouragements continus, ainsi que nos tutelles (CNRS, DR17 Bretagne et Pays de Loire et Univ Rennes 1) et Reynald Gillet, notre directeur d'Unité UMR 6290, IGDR (Institut de Génétique et Développement de Rennes).

Financements

Ce CRB a été créé en 2000 et financé par le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) France, l'Infrastructure Nationale en Biologie Santé IBISA (Co-financement avec le CRB Santé du CHU de Rennes 2012 ; AO CRB 2015 ; AO CRB 2021) et par le projet CRB-Anim, PIA1 (2012-2022), INBS Infrastructure en Biologie Santé ANR-11-INBS-0003.

Références

André, C., Guaguere, E., Chaudieu, G., Genevois, J.-P., Devauchelle, P. (2017). Intérêt du chien dans la pathologie comparée et la génétique : exemples de ressources et de programmes partagés [The importance of dogs for comparative pathology et genetics: Examples of shared resources et programmes]. *Rev. Vét. Clin.* 52, 55-70.

Cadiou, E., Neff, M.W., Quignon, P., Walsh, K., Chase, K., Parker, H.G., VonHoldt, B.M., Rhue, A., Boyko, A., Byers, A. (2009). Coat variation in the domestic dog is governed by variants in three genes. *Science* 326, 150-153.

Correard, S., Plassais, J., Lagoutte, L., Botherel, N., Thibaud, J.-L., Hédan, B., Richard, L., Lia, A.-S., Delague, V., Mège, C., Mathis, S., Guaguère, E., Paradis, M., Vallat, J.-M., Quignon, P., André, C. (2019). Canine neuropathies: powerful spontaneous models for human hereditary sensory neuropathies. *Hum. Genet.* 138, 455-466. <https://doi.org/10.1007/s00439-019-02003-x>.

Correard, S., Plassais, J., Lagoutte, L., Paradis, M., Guaguère, E., Quignon, P., Derrien, T., André, C. (2016). A spontaneous dog model for a human sensory neuropathy: identification of a mutation in the upstream region of a neurotrophic factor. *Bull. Académie Vét. Fr.* 169, 190-194. <https://doi.org/10.4267/2042/61953>.

Derrien, T., Vaysse, A., André, C., Hitte, C. (2012). Annotation of the domestic dog genome sequence: finding the missing genes. *Mamm. Genome Off. J. Int. Mamm. Genome Soc.* 23, 124-131. <https://doi.org/10.1007/s00335-011-9372-0>.

Drögemüller, M., Jagannathan, V., Becker, D., Drögemüller, C., Schelling, C., Plassais, J., Kaerle, C., Dufaure de Citres, C., Thomas, A., Müller, E.J., Welle, M.M., Roosje, P., Leeb, T. (2014). A mutation in the FAM83G gene in dogs with hereditary footpad hyperkeratosis (HFH). *PLoS Genet.* 10, e1004370. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004370>.

Edwards, R.J., Field, M.A., Ferguson, J.M., Dudchenko, O., Keilwagen, J., Rosen, B.D., Johnson, G.S., Rice, E.S., Hillier, L.D., Hammond, J.M., Towarnicki, S.G., Omer, A., Khan, R., Skvortsova, K., Bogdanovic, O., Zammit, R.A., Aiden, E.L., Warren, W.C., Ballard, J.W.O. (2021). Chromosome-length genome assembly and structural variations of the primal Basenji dog (*Canis lupus familiaris*) genome. *BMC Genomics* 22, 188. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07493-6>.

- Field, M.A., Rosen, B.D., Dudchenko, O., Chan, E.K.F., Minoche, A.E., Edwards, R.J., Barton, K., Lyons, R.J., Tuipulotu, D.E., Hayes, V.M., D Omer, A., Colaric, Z., Keilwagen, J., Skvortsova, K., Bogdanovic, O., Smith, M.A., Aiden, E.L., Smith, T.P.L., Zammit, R.A., Ballard, J.W.O. (2020). Canfam_GSD: De novo chromosome-length genome assembly of the German Shepherd Dog (*Canis lupus familiaris*) using a combination of long reads, optical mapping, and Hi-C. *GigaScience* 9, g1aa027. <https://doi.org/10.1093/gigascience/g1aa027>.
- Frantz, L.A.F., Mullin, V.E., Pionnier-Capitan, M., Lebrasseur, O., Ollivier, M., Perri, A., Linderholm, A., Mattiangeli, V., Teasdale, M.D., Dimopoulos, E.A., Tresset, A., Duffraisse, M., McCormick, F., Bartosiewicz, L., Gál, E., Nyerges, É.A., Sablin, M.V., Bréhard, S., Mashkour, M., Bălăşescu, A., Gillet, B., Hughes, S., Chassaing, O., Hitte, C., Vigne, J.-D., Dobney, K., Hänni, C., Bradley, D.G., Larson, G. (2016). Genomic and archaeological evidence suggest a dual origin of domestic dogs. *Science* 352, 1228–1231. <https://doi.org/10.1126/science.aaf3161>.
- Galibert, F., André, C. (2008). The dog: A powerful model for studying genotype–phenotype relationships. *Comp. Biochem. Physiol. Part D Genomics Proteomics* 3, 67–77.
- Galibert, F., André, C. (2006). The dog and its genome. *Med. Sci.* MS22, 806–808. <https://doi.org/10.1051/medsci/20062210806>
- Grall, A., Guaguère, E., Planchais, S., Grond, S., Bourrat, E., Hausser, I., Hitte, C., Le Gallo, M., Derbois, C., Kim, G.-J. (2012). PNPLA1 mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in golden retriever dogs and humans. *Nat. Genet.* 44, 140–147.
- Halo, J.V., Pendleton, A.L., Shen, F., Doucet, A.J., Derrien, T., Hitte, C., Kirby, L.E., Myers, B., Sliwerska, E., Emery, S., Moran, J.V., Boyko, A.R., Kidd, J.M. (2021). Long-read assembly of a Great Dane genome highlights the contribution of GC-rich sequence and mobile elements to canine genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 118, e2016274118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2016274118>.
- Hédan, B., Cadieu, E., Botherel, N., Dufaure de Citres, C., Letko, A., Rimbault, M., Drögemüller, C., Jagannathan, V., Derrien, T., Schmutz, S., Leeb, T., André, C. (2019). Identification of a Missense Variant in MFSD12 Involved in Dilution of Phaeomelanin Leading to White or Cream Coat Color in Dogs. *Genes* 10, E386. <https://doi.org/10.3390/genes10050386>.
- Hédan, B., Cadieu, É., Rimbault, M., Vaysse, A., Dufaure de Citres, C., Devauchelle, P., Botherel, N., Abadie, J., Quignon, P., Derrien, T. (2021). Identification of common predisposing loci to hematopoietic cancers in four dog breeds. *PLoS Genet.* 17, e1009395.
- Hédan, B., Corre, S., Hitte, C., Dréano, S., Vilboux, T., Derrien, T., Denis, B., Galibert, F., Galibert, M.-D., André, C. (2006). Coat colour in dogs: identification of the merle locus in the Australian shepherd breed. *BMC Vet. Res.* 2, 9. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-2-9>.
- Hédan, B., Rault, M., Abadie, J., Ulvé, R., Botherel, N., Devauchelle, P., Copie-Bergman, C., Cadieu, E., Parrons, M., Alten, J., Zalcmán, E.L., Cario, G., Damaj, G., Mokhtari, K., Le Loarer, F., Coulomb-Lhermine, A., Derrien, T., Hitte, C., Bachelot, L., Breen, M., Gilot, D., Blay, J.Y., Donadieu, J., André, C. (2020). PTPN11 mutations in canine and human disseminated histiocytic sarcoma. *Int. J. Cancer* 147, 1657–1665. <https://doi.org/10.1002/ijc.32991>.
- Hoeppner, M.P., Lundquist, A., Pirun, M., Meadows, J.R.S., Zamani, N., Johnson, J., Sundström, G., Cook, A., FitzGerald, M.G., Swofford, R., Mauceli, E., Moghadam, B.T., Greka, A., Alföldi, J., Abouelleil, A., Aftuck, L., Bessette, D., Berlin, A., Brown, A., Gearin, G., Lui, A., Macdonald, J.P., Priest, M., Shea, T., Turner-Maier, J., Zimmer, A., Lander, E.S., di Palma, F., Lindblad-Toh, K., Grabherr, M.G. (2014). An improved canine genome and a comprehensive catalogue of coding genes and non-coding transcripts. *PLoS One* 9, e91172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091172>.
- Hytönen, M.K., Grall, A., Hédan, B., Dréano, S., Seguin, S.J., Delattre, D., Thomas, A., Galibert, F., Paulin, L., Lohi, H., Sainio, K., André, C. (2009). Ancestral T-box mutation is present in many, but not all, short-tailed dog breeds. *J. Hered.* 100, 236–240. <https://doi.org/10.1093/jhered/esn085>.
- Jagannathan, V., Drögemüller, C., Leeb, T., Consortium (DBVDC), D.B.V.D., Aguirre, G., André, C., Bannasch, D., Becker, D., Davis, B., Ekenstedt, K. (2019). A comprehensive biomedical variant catalogue based on whole genome sequences of 582 dogs and eight wolves. *Anim. Genet.* 50, 695–704.
- Jagannathan, V., Hitte, C., Kidd, J.M., Masterson, P., Murphy, T.D., Emery, S., Davis, B., Buckley, R.M., Liu, Y.-H., Zhang, X.-Q. (2021). Dog10K_Boxer_Tasha_1.0: A long-read assembly of the dog reference genome. *Genes* 12, 847.
- Karlsson, E.K., Baranowska, I., Wade, C.M., Hillbertz, N.H.S., Zody, M.C., Eterson, N., Biagi, T.M., Patterson, N., Pielberg, G.R., Kulbokas, E.J. (2007). Efficient mapping of mendelian traits in dogs through genome-wide association. *Nat. Genet.* 39, 1321–1328.
- LeBlanc, A.K., Breen, M., Choyke, P., Dewhirst, M., Fan, T.M., Gustafson, D.L., Helman, L.J., Kastan, M.B., Knapp, D.W., Levin, W.J., London, C., Mason, N., Mazcko, C., Olson, P.N., Page, R., Teicher, B.A., Thamm, D.H., Trent, J.M., Vail, D.M., Khanna, C. (2016). Perspectives from man's best friend: National Academy of Medicine's Workshop on Comparative Oncology. *Sci. Transl. Med.* 8, 324p5. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf0746>.
- 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., Zody, M.C., Mauceli, E., Xie, X., Breen, M., Wayne, R.K., Ostrander, E.A., Ponting, C.P., Galibert, F., Smith, D.R., deJong, P.J., Kirkness, E., Alvarez, P., Biagi, T., Brockman, W., Butler, J., Chin, C.-W., Cook, A., Cuff, J., Daly, M.J., DeCaprio, D., Gnerre, S., Grabherr, M., Kellis, M., Kleber, M., Bardeleben, C., Goodstadt, L., Heger, A., Hitte, C., Kim, L., Koepfli, K.-P., Parker, H.G., Pollinger, J.P., Searle, S.M.J., Sutter, N.B., Thomas, R., Webber, C., Lander, E.S. (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 438, 803–819. <https://doi.org/10.1038/nature04338>.

Ostrander, E.A., Wang, G.-D., Larson, G., Vonholdt, B.M., Davis, B.W., Jagannathan, V., Hitte, C., Wayne, R.K., Zhang, Y.-P. (2019). Dog10K: an international sequencing effort to advance studies of canine domestication, phenotypes et health. *Natl. Sci. Rev.* 6, 810–824.

Ostrander, E.A., Wayne, R.K. (2005). The canine genome. *Genome Res.* 15, 1706–1716.

Paoloni, M.C., Khanna, C. (2007). Comparative oncology today. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 37, 1023–1032.

Parker, H.G., Dreger, D.L., Rimbault, M., Davis, B.W., Mullen, A.B., Carpintero-Ramirez, G., Ostrander, E.A. (2017). Genomic Analyses Reveal the Influence of Geographic Origin, Migration, et Hybridization on Modern Dog Breed Development. *Cell Rep.* 19, 697–708. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.079>

Parker, H.G., Kim, L.V., Sutter, N.B., Carlson, S., Lorentzen, T.D., Malek, T.B., Johnson, G.S., DeFrance, H.B., Ostrander, E.A., Kruglyak, L. (2004). Genetic structure of the purebred domestic dog. *science* 304, 1160–1164.

Parker, H.G., Kukekova, A.V., Akey, D.T., Goldstein, O., Kirkness, E.F., Baysac, K.C., Mosher, D.S., Aguirre, G.D., Aclet, G.M., Ostrander, E.A. (2007). Breed relationships facilitate fine-mapping studies: a 7.8-kb deletion cosegregates with Collie eye anomaly across multiple dog breeds. *Genome Res.* 17, 1562–1571.

Plassais, J., Guaguère, E., Lagoutte, L., Guillory, A.-S., de Citres, C.D., Degorce-Rubiales, F., Delverdier, M., Vaysse, A., Quignon, P., Bleuart, C., Hitte, C., Fautrel, A., Kaerle, C., Bellaud, P., Bensignor, E., Queney, G., Bourrat, E., Thomas, A., André, C. (2015). A spontaneous KRT16 mutation in a dog breed: a model for human focal non-epidermolytic palmoplantar keratoderma (FNEP-PK). *J. Invest. Dermatol.* 135, 1187–1190. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.526>.

Plassais, J., Kim, J., Davis, B.W., Karyadi, D.M., Hogan, A.N., Harris, A.C., Decker, B., Parker, H.G., Ostrander, E.A. (2019). Whole genome sequencing of canids reveals genomic regions under selection et variants influencing morphology. *Nat. Commun.* 10, 1–14.

Plassais, J., Lagoutte, L., Correard, S., Paradis, M., Guaguère, E., Hédan, B., Pommier, A., Botherel, N., Cadiergues, M.-C., Pilorge, P., Silversides, D., Bizot, M., Samuels, M., Arnan, C., Johnson, R., Hitte, C., Salbert, G., Méreau, A., Quignon, P., Derrien, T., André, C. (2016). A Point Mutation in a lincRNA Upstream of GDNF Is Associated to a Canine Insensitivity to Pain: A Spontaneous Model for Human Sensory Neuropathies. *PLoS Genet.* 12, e1006482. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006482>.

Ulvé, R., Rault, M., Bahin, M., Lagoutte, L., Abadie, J., De Brito, C., Coindre, J.-M., Botherel, N., Rousseau, A., Wucher, V., Cadiou, E., Thieblemont, C., Hitte, C., Cornevin, L., Cabillic, F., Bachelot, L., Gilot, D., Hennuy, B., Guillaudeux, T., Le Goff, A., Derrien, T., Hédan, B., André, C. (2017). Discovery of Human-Similar Gene Fusions in Canine Cancers. *Cancer Res.* 77, 5721–5727. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2691>.

Vaysse, A., Ratnakumar, A., Derrien, T., Axelsson, E., Rosengren Pielberg, G., Sigurdsson, S., Fall, T., Seppälä, E.H., Hansen, M.S.T., Lawley, C.T., Karlsson, E.K., LUPA Consortium, Bannasch, D., Vilà, C., Lohi, H., Galibert, F., Fredholm, M., Häggström, J., Hedhammar, A., André, C., Lindblad-Toh, K., Hitte, C., Webster, M.T. (2011). Identification of genomic regions associated with phenotypic variation between dog breeds using selection mapping. *PLoS Genet.* 7, e1002316. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002316>.

Vonholdt, B.M., Pollinger, J.P., Lohmueller, K.E., Han, E., Parker, H.G., Quignon, P., Degenhardt, J.D., Boyko, A.R., Earl, D.A., Auton, A., Reynolds, A., Bryc, K., Brisbin, A., Knowles, J.C., Mosher, D.S., Spady, T.C., Elkhoulou, A., Geffen, E., Pilot, M., Jedrzejewski, W., Greco, C., Reti, E., Bannasch, D., Wilton, A., Shearman, J., Musiani, M., Cargill, M., Jones, P.G., Qian, Z., Huang, W., Ding, Z.-L., Zhang, Y.-P., Bustamante, C.D., Ostrander, E.A., Novembre, J., Wayne, R.K. (2010). Genome-wide SNP et haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication. *Nature* 464, 898–902. <https://doi.org/10.1038/nature08837>.

Wang, C., Wallerman, O., Arendt, M.-L., Sundström, E., Karlsson, Å., Nordin, J., Mäkeläinen, S., Pielberg, G.R., Hanson, J., Ohlsson, Å., Saellström, S., Rönnerberg, H., Ljungvall, I., Häggström, J., Bergström, T.F., Hedhammar, Å., Meadows, J.R.S., Lindblad-Toh, K. (2021). A novel canine reference genome resolves genomic architecture et uncovers transcript complexity. *Commun. Biol.* 4, 185. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01698-x>.

Wucher, V., Legeai, F., Hédan, B., Rizk, G., Lagoutte, L., Leeb, T., Jagannathan, V., Cadiou, E., David, A., Lohi, H., Cirera, S., Fredholm, M., Botherel, N., Leegwater, P.A.J., Le Béguec, C., Fieten, H., Johnson, J., Alföldi, J., André, C., Lindblad-Toh, K., Hitte, C., Derrien, T. (2017). FEELnc: a tool for long non-coding RNA annotation et its application to the dog transcriptome. *Nucleic Acids Res.* 45, e57. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1306>.



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-SA). <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue «NOV'AE», la date de sa publication et son URL.