

La génétique, l'outil de la médecine préventive féline



Photo: www.techbritannia.co.uk

Marie Abitbol, DVM, PhD, HDR
Maître de conférences en génétique
VetAgro Sup - Campus Vétérinaire de Lyon
1 Avenue Bourgelat, 69280 Marcy L'Etoile



Plan

Introduction : les progrès de la génétique féline

Dépistage des maladies héréditaires

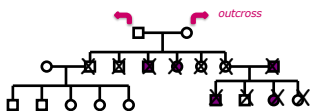
Dépistage du groupe sanguin

Vers une médecine féline personnalisée

Les progrès de la génétique féline

◆ La génétique médicale avant l'ère de la génétique moléculaire

- ◆ Apparition sporadique de cas d'anomalies congénitales ou héréditaires :
 - éviter la reproduction des parents, des frères et sœurs de portées et des malades,
 - *outcross* des parents.
- ◆ Apparition répétée de cas dans une même lignée :
 - ◆ ne plus utiliser les animaux de la lignée atteinte.



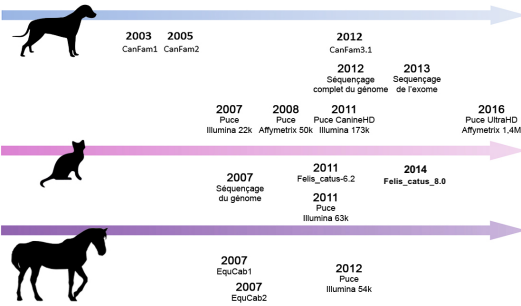
Les progrès de la génétique féline

Le développement de la génétique/génomique des carnivores domestiques permet désormais de **rechercher des mutations** impliquées dans des caractères d'intérêt et des maladies héréditaires.

- Approche gène candidat
- Clonage positionnel
 - ❖ Etudes de liaison
 - ❖ Etudes d'association
- Séquençage de nouvelle génération
 - ❖ Pucés de capture d'exome
 - ❖ RNA seq
 - ❖ Séquençage génome entier

L'identification de mutations permet le développement et la commercialisation de tests ADN

Les progrès de la génétique féline



D'après Steenbeck *et al*, 2016

Les progrès de la génétique féline



Initial sequence and comparative analysis of the cat genome

Joan U. Puetz, James C. Mullikin, Douglas R. Smith, Agencourt Sequencing Team, Kerstin Lindblad-Toh, Sante Gnerre, Michele Clamp, Jean Chang, Robert Stephens, Beena Neelam, Natalia Volkovskiy, Alejandro A. Schäffer, Richa Agarwala, Kristina Nafstad, William J. Murphy, Urs Giger, Alfred L. Roca, Agostino Antonias, Marilyn Menotti-Raymond, Naoya Yuhki, Jill Picon-Slatery, Warren E. Johnson, Guillaume Bourque, Glenn Tesler, NSC Comparative Sequencing Program and Stephen J. O'Brien

Genome Res. 2007 17: 1675-1689
Access the most recent version at doi:10.1101/gr.638007

2007

ARTICLES

Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog



Les progrès de la génétique féline

Mullikin *et al*, BMC Genomics 2014, 15:468
<http://www.biomedcentral.com/1471-2164/15/468>

DATABASE Open Access
Light whole genome sequence for SNP discovery across domestic cat breeds

James C. Mullikin^{1*}, Nancy F. Hansen¹, Lei Shen¹, Heather Elbring¹, William F. Donahue¹, Wei Tao¹, David J. Seargeant¹, Adriana Brand¹, Marc J. Rubenfeld¹, Alice C. Young¹, Pedro Cruz¹ for NSC Comparative Sequencing Program¹, Carlos Diegoli¹, Victor David¹, Samir M. Al-Murairi¹, Mary F. Locksart¹, Mitchell S. Narahamseti¹, Stephen J. O'Brien¹, Douglas R. Smith¹ and Jeffrey A. Brockman¹

Tamizhavel *et al*, Gigascience 2014, 3:13
<http://www.gigascience.org/doi/10.1186/s13059-014-0513-3>

DATA NOTE Open Access
Annotated features of domestic cat – *Felis catus* genome

Gaik Tamizhavel¹, Serguei Simonov¹, Pavel Dobrynin¹, Aleksey Makunin¹, Anton Logachev¹, Aleksey Komarov¹, Andrey Dvornichenko¹, Vladimir Buzhbin¹, Nikolay Cherkasov¹, Anson Sutton¹, Klaus Peter Koepfli¹, Joan Pontus¹, Carlos A. Driscoll¹, Kevin Blackstone¹, Cristina Barr¹, David Goldman¹, Agostino Antonias¹, Javier Quispe¹, Belen Lorenz-Gallardo¹, Can Akbar¹, Tomas Marques-Bonet¹, Marilyn Menotti-Raymond¹, Victor A. David¹, Kristina Nafstad¹ and Stephen J. O'Brien^{1*}

Puce à marqueurs SNP
2011

Séquençage de bonne qualité
et annotation
2014

Les progrès de la génétique féline

Initiative française



Assessment of genomic diversity and identification of biomedical models for inherited diseases in the domestic cat by whole genome sequencing



Initiative américaine

99 Cat Genome Sequencing Initiative

- a public effort to improve feline health care and advance genetics for our companion cats!



Etat des lieu des maladies héréditaires félines

Base de données OMIA : *Online Mendelian Inheritance in Animals*

Summary

	dog	cattle	cat	pig	sheep	horse	chicken	rabbit	goat	Japanese quail	golden hamster	Other	TOTAL
Total traits/disorders	710	518	339	250	243	230	219	91	82	46	41	601	3370
Mendelian trait/disorder	305	242	85	68	102	55	128	55	16	24	28	211	1341
Mendelian trait/disorder; key mutation known	232	143	62	28	49	41	44	11	10	10	4	103	737
Potential models for human disease	413	202	206	106	105	128	47	47	36	15	16	319	1640

24/10/2017

<http://omia.angis.org.au/>

Tests ADN ?

Origine des maladies héréditaires

Origine de l'émergence des maladies héréditaires chez les carnivores domestiques

- pas d'augmentation réelle de la fréquence des maladies héréditaires
- diminution de la fréquence des maladies environnementales, recherche (modèles)
- programmes d'éradication chez les espèces de rente

Caractéristiques des maladies héréditaires des carnivores domestiques

- agrégation raciale
- maladies monogéniques essentiellement **autosomiques récessives**
- **effet fondateur, sélection et consanguinité**

La consanguinité

- accouplement entre deux individus apparentés par un ou plusieurs ancêtres
- inévitable et nécessaire au maintien des caractéristiques d'une race
- pas responsable de l'apparition des mutations
- **révélatrice** des mutations préexistantes au sein d'une population

Génétique en médecine préventive

Dépistage des maladies héréditaires et gestion des accouplements

Dépistage des maladies héréditaires

Utilisation des tests ADN

❖ Pourquoi utiliser un test génétique

➤ Pour le dépistage des individus atteints avant la survenue des symptômes

- cas des maladies dominantes à pénétrance incomplète

- cas des maladies d'apparition tardive

→ suivi vétérinaire de l'animal

→ permet de mettre en place un traitement précoce s'il existe

→ Pour le dépistage des individus porteurs sains (maladies récessives)



Réalisation du prélèvement

Prélèvement et choix du test

❖ Réalisation pratique du prélèvement

- ◆ Type de prélèvement
 - > frottis buccal
 - > sang (EDTA uniquement)
 - > tissu (biopsie, prélèvement anatomopathologique)
 - > sperme congelé
- ◆ **Authentification du prélèvement**

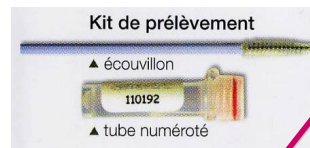


Photo : M. Abitbal

Réalisation du prélèvement

Prélèvement et choix du test

❖ Réalisation pratique du prélèvement



◆ Authentification du prélèvement

Choix du test ADN

Premier critère : la race

❖ Choix du test en fonction de la race

- Les tests ADN directs (de mutation) sont **spécifiques de races/groupes de races**.
- **Effet fondateur fort** le chat.
- Pour une même maladie, plusieurs mutations dans différents gènes peuvent exister :

Exemple : HCM (mycardiopathie hypertrophique) chez le chat

MAINE COON
MyBPC3-A31P



RAGDOLL
MyBPC3-R820W



SPHYNX
??



Photos : LOOF et www.christophe-hermelin.com

Choix du test ADN

Premier critère : la race

Exemple : les APR (atrophies progressives de la rétine)

- rdAc-PRA : Abyssin, Somali, Ocicat, American Curl, American Wirehair, Bengal, Balinais, Javanais, Cornish Rex, Munchkin, Oriental, Peterbald, Siamois, Singapura et Tonkinois, gène *CEP290*, AR, cécité vers 3-5 ans.
- rdy-PRA : Abyssin, Somali, gène *CRX*, AD, cécité vers 7 semaines.
- Bengal-PRA : Bengal, AR, cécité vers 4-6 mois
- Persan-PRA : Persan et apparentés, AR, cécité vers 4 mois



Photos : LOOF et www.christophe-hermelin.com

Choix du test ADN

Deuxième critère : la maladie

❖ Choix du test en fonction de la maladie

Une même maladie peut être due à **différentes mutations** dans différents gènes, dans une même race : **hétérogénéité génétique**.

Exemple : les gangliosidoses félines

Chez le Korat : deux gangliosidoses

- GM1 : premiers symptômes vers 3 mois, progression lente, gène de la β -galactosidase (Wang and Smith, Am J Vet Res 68, 2007)
- GM2 : premiers symptômes vers 2 mois, progression rapide, gène de la β -hexosaminidase (Muldoon et al. Am J Pathol 144, 1994)

En pratique : tester pour les deux mutations.



Photo : LOOF et www.christophe-hermine.com

Choix du test ADN

Troisième critère : la population d'origine de l'animal

Particularités des maladies héréditaires des carnivores domestiques

- agrégation raciale
- maladies monogéniques essentiellement autosomiques récessives
- origine : **effet fondateur**, **sélection** et usage de la consanguinité

→ Des maladies spécifiques de races, mais aussi parfois de lignées (ou de pays)

Exemple : Anomalies cranio-faciales du Burmese « BHD »

Burmese

TICA

Burmese anglais

Burmese américain



LOOF

Photo : TICA

Résultats des tests

❖ Résultat du test

- ◆ Confidentiel.
- ◆ Valable à vie
- ◆ Mais attention :



- > Un test génétique n'est souvent valable que pour une race donnée.
- > Un test génétique détecte **une mutation, pas une maladie**.
 - Il n'est valable que pour une **maladie génétique donnée**.
 - Il ne renseigne pas sur le statut du chat concernant les autres formes acquises (ou héréditaires) de la même maladie.
- > Il comporte une imprécision surtout s'il s'agit d'un test **indirect**.

Interprétation des résultats

❖ Une donnée essentielle : la corrélation génotype-phénotype

- > Relation entre le statut génétique du chat et son statut clinique
- > Conditionne l'interprétation du résultat

Exemple de corrélation génotype-phénotype forte

Table 1. Domestic cats genotyped for the mutation associated with hypokalemia.

Gandolfi et al., 2012

Breed	Origin	Phenotype	No.	Genotype		
				C/C	C/T	T/T
USA		Normal	16	16	0	0
Asia		Affected*	2	0	0	2
Burmese	Europe (UK	Affected**	22	0	0	22
+ Germany)		Normal*	16	10	6	0
Australia		Affected**	8	0	0	8
		Normal	0	0	0	0
Random Breed	UK	Affected**	2	0	0	2
Pedigree	Europe	Affected**	9	0	0	9
		Normal**	26	10	16	0
Bombay	USA	Normal	13	13	0	0
Random Breed	USA	Normal*	10	10	0	0
Tonkinese	USA	Normal	10	10	0	0
Total			134			

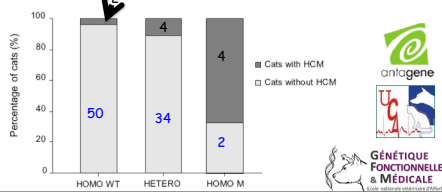
*All available affected cats were used in GWAS except only four of nine cats in the pedigree (Figure 2).
 **From the pedigree, only two of 26 cats were selected for the study (Figure 2).
 †Cats used for sequencing: two affected, two controls, one random breed.

Interprétation des résultats

❖ Une donnée essentielle : la corrélation génotype-phénotype

Exemple de corrélation génotype-phénotype faible

Etude de l'UCA d'Alfort en collaboration avec l'UMR955 de Génétique et le laboratoire Antagene
 - 96 Maine Coon (31 mâles, 65 femelles) moyenne âge 2,6 ans +/- 2,1 ans
 - 52 homozygotes sains, 38 hétérozygotes et 6 homozygotes mutés (*MyBPC3* mutation A31P)
 - 10 chats cliniquement atteints de CMH (écho-doppler-DTI)



D'après Carlos-Sampedrano et al. JVIM 2009



Interprétation des résultats

❖ Une corrélation génotype-phénotype faible peut être expliquée par :

- L'hétérogénéité génétique
- La présence de gènes modificateurs
- Des facteurs environnementaux
- Une combinaison de ces différents facteurs

Corrélation génotype-phénotype forte : test ADN de diagnostic et de dépistage

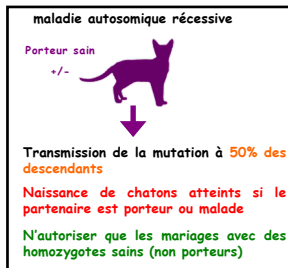
Corrélation génotype-phénotype faible : test ADN de prédisposition (facteur de risque)

Gestion des accouplements

Maladie autosomique récessive

Ne pas conserver les homozygotes atteints (mutés) pour la reproduction.

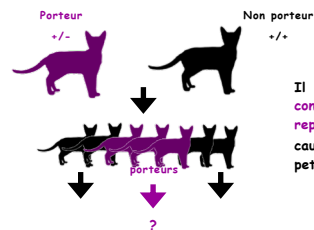
Cas des hétérozygotes, porteurs sains :



Gestion des accouplements

Il est possible de mettre à la reproduction un chat porteur sain hétérozygote (+/-) d'une maladie autosomique récessive, mais dans ce cas il est impératif de lui choisir un partenaire homozygote normal (+/+).

De plus, tous les chatons devront être testés génétiquement car 50 % d'entre eux seront porteurs sains hétérozygotes (+/-) et transmettront, à leur tour, la copie défectueuse du gène responsable de la maladie.



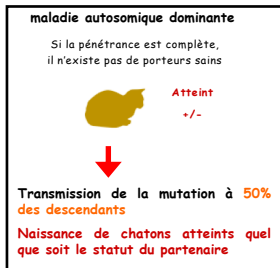
Il est d'autant plus important de conserver les hétérozygotes pour la reproduction que la mutation causale est fréquente et la race à petit effectif.

Gestion des accouplements

Maladie autosomique dominante

Ne pas conserver les homozygotes mutés pour la reproduction (si viable !).

Cas des hétérozygotes, atteints, qui développeront les symptômes (pénétrance complète) ou non (pénétrance réduite)



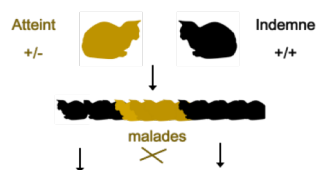
Gestion des accouplements

Dans le cas d'une maladie dominante, dans certains cas uniquement, il est possible de mettre à la reproduction un animal porteur de la mutation, donc malade génétiquement, si cet individu présente un intérêt fort pour la race.

Cependant, 50% de ses descendants seront porteurs de la mutation et donc susceptibles de développer les symptômes de la maladie.

L'utilisation de tels animaux sera à envisager en fonction de :

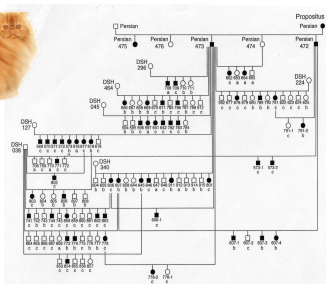
- > la gravité de la maladie
- > l'effectif de la race
- > la fréquence de la mutation dans la race



- Race à petit effectif.
- Fréquence élevée de la mutation.
- Reproducteur de grande valeur.
- Sauvetage d'une lignée.

Gestion des accouplements

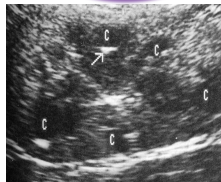
Exemple historique : la polykystose rénale féline (PKD)



D'après Biller *et al.* Inheritance of PKD in Persian cats. *J Hered.* 1996, 87.

Gestion des accouplements

ECHOGRAPHIE



D'après Biller *et al.* Polycystic kidney disease in a family of Persian cats. *JAVMA*, 1990, 196.

GENOTYPAGE



Mutation identifiée en 2005



Maladie autosomique dominante à pénétrance complète.

Gestion des accouplements



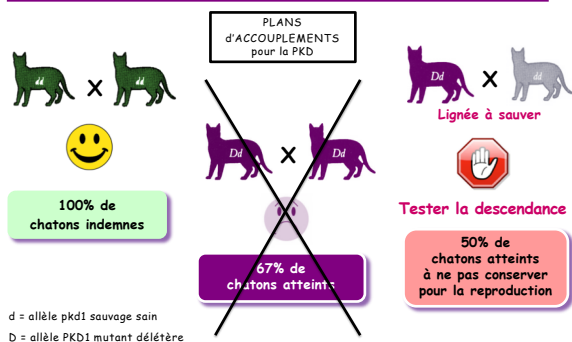
Photo : LOOF et www.christophe-hameline.com

Pays	Nombre de Persans testés	Persans PKD positifs (%)
Etats-Unis	5384	39
Suède	837	40
Allemagne	153	8
Norvège	152	35
Canada	73	15
Pays-Bas	67	21
France(*)	220	41,8

D'après Biller, Semaine Vétérinaire, 12 février 2000, N° 964

(*) Barbez et al. Journal of Feline Medicine and Surgery, 2003, 5

Gestion des accouplements

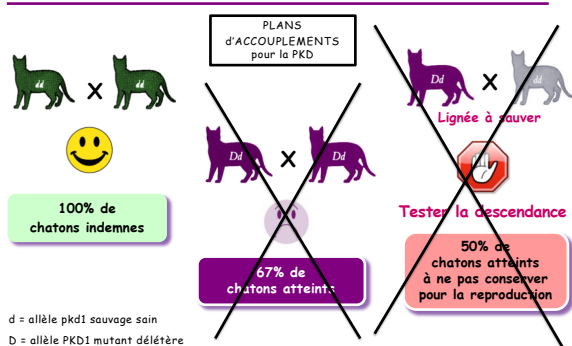


Gestion des accouplements

En rose : diagnostic par test ADN

Année de publication	Pays	Prévalence de la PKD et race	Référence
2006	France	Persan: 26%	ANTAGENE
2007	Italie	Persan (n=288) et Exotic (n=44): 41%	Bonazzi et al. J Fel Med Surg 2007
2007	Grande Bretagne	Persan et apparentés (n=600): 27,5%	Helps et al. Mol Cell Probes 2007
2007	France	Persan (n=745): 20 % Exotic (n=100): 24 %	ANTAGENE
2008	Espagne	Persan (n=20): 35%	Criado-Fornello Res Vet Sci 2008
2008	Slovénie	Persan (n=104): 36%	Domanjko-Petric et al. J Fel Med Surg 2008
2009	Italie	Persan + Exotic (n=73) : 41,4 %	Bonazzi et al. J Fel Med Surg 2009
2010-2015	France	Persan : 10,8% Exotic : 9,6%	ANTAGENE

Gestion des accouplements



Les tests de dépistage

❖ Quel laboratoire ?

Variations dans :

- ◆ type de prélèvement
- ◆ prix
- ◆ temps moyen d'analyse
- ◆ Service
- ◆ Authentification du prélèvement

Langford Vets

UCDAVIS
VETERINARY MEDICINE

IDEXX
LABORATORIES

Genindexe

GENIMAL
Biotechnologies

LABOGENA

antagene

Document généalogique



Pedigrees

Depuis
janvier
2015

Document LOOF
MOI J'SUIS L'PREMS DES CHATS SPECIMEN
Code : 05915
Né le / Bât : 01/01/2016 N° : LOOF 2016.100001
Sexe / Sexe (ISO) M / 2000000000001

Parents 2e Génération 3e Génération 4e Génération

SELECTIONNEE 2017 (N°)

Actuellement :
1- Sur la base du volontariat
2- Résultats des tests ADN de maladies

Identité génétique et filiation

Profil ADN

- Identification sûre et inaltérable d'un chat
- Utilisation d'une quinzaine de marqueurs
- Utilisable pour certifier une identité et...
- pour vérifier et certifier une filiation



Tests de filiation

- Consiste à comparer la taille des allèles des deux parents et des produits, pour un panel de marqueurs
- Utilisable en cas de doute sur une filiation
- Pour une portée multi-paternelle
- Pour certifier les pedigrees

Identité génétique et filiation

Kit de prélèvement

- Sécourillon
- Tubes numérotés

Prélèvement effectué par un vétérinaire
Origine et identification du prélèvement
garanties

CERTIFICAT D'IDENTITE GENETIQUE
(GENETIC IDENTITY CERTIFICATE)

Identification du propriétaire
Mme FRANCE

Animal identifié de façon officielle

Prélèvement n° : [] Hâlé le [] sur un animal identifié par tatouage ou transpondeur et authentifié par le Dr []
Séjour n° : [] effectué en [] en un animal identifié par tace or skip and authenticated by Dr []

CHAT (CAT):
NOM AVEC AFFIXE : [] (do not write AFFIXE)
RACE : [] (RACE)
DATE : [] (DATE)
SEXE : [] (SEX)
N° DE TATOUAGE : [] (TATTOO NO.)
N° DE TRANSPONDEUR : [] (CHIP NO.)
DATE DE NAISSANCE : [] (DOB DATE)
N° DE PEDIGREE : [] (PEDIGREE NO.)

Identité génétique et filiation

15 marqueurs microsatellites différents
Choisis au niveau international
au sein de l'International Society for Animal Genetics

Identification génétique & groupe sanguin

FCA026	FCA069	FCA075	FCA105	FCA149	FCA201	FCA220	FCA229
QR	LM	SS	OO	JJ	PS	KK	PR
148/150	105/107	136/136	197/197	128/128	153/159	214/214	168/172
FCA293	FCA310	FCA441	FCA453	FCA649	FCA678	ZFY	ZSRg
JL	RR	OP	MN	HM	MO	XX	NN
187/191	136/136	163/167	196/200	128/138	192/196	XX	233/233

Noms des deux allèles portés par ce chat
au locus microsatellite FCA026

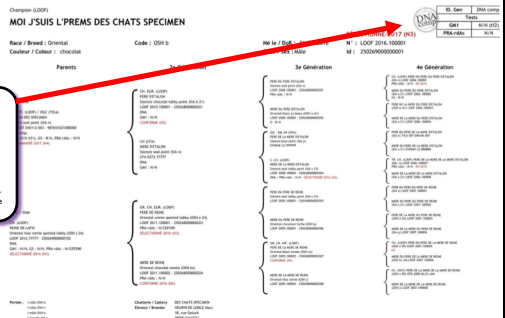
Document généalogique



Pedigrees

Depuis
janvier
2015

Actuellement :
1- Sur la base du
volontariat
2- Deux mentions
possibles
DNA = chat identifié
généologiquement
DNA comp = filiation
vérifiée compatible par
identification génétique



Dépistage ADN du groupe sanguin

Identification génétique & groupe sanguin

FCA026	FCA069	FCA075	FCA105	FCA149	FCA201	FCA220	FCA229
QR	LM	SS	OO	JJ	PS	KK	PR
148/150	105/107	136/136	197/197	128/128	153/159	214/214	168/172
FCA293	FCA310	FCA441	FCA453	FCA649	FCA678	ZFY	NN
187/191	136/136	163/167	196/200	128/138	192/196	XX	233/233

Détection de l'allèle b uniquement.
Génotype des chats :
N/N = A ou AB non porteur de b
N/b = A ou AB porteur de b
b/b = groupe B

Évitez le risque d'érythrolyse néonatale.

Séquençage NGS et médecine personnalisée



Journal of Feline Medicine and Surgery (2015) 17, 203-219

DNA MUTATIONS OF THE CAT
The good, the bad
and the ugly

Leslie A Lyons

Whole-genome sequencing
for feline health care

