

Etude sur la diversité génétique et la structure de la population chez le Léonberg

Anna Letko¹, Katie M. Minor², Vidhya Jagannathan¹, Franz R. Seefried³, James R. Mickelson², Pieter Oliehoek⁴, and Cord Drögemüller¹

¹ Institute of Genetics, Vetsuisse Faculty, University of Bern, 3012 Bern, Switzerland

² Department of Veterinary and Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, University of Minnesota, St. Paul, Minnesota, 55108, USA

³ Qualitas AG, 6300 Zug, Switzerland

⁴ Dogs Global, Wageningen, the Netherlands

Le Léonberg appartient aux chiens de grandes races et a vu le jour en Allemagne dans les années 1850 comme chien de garde, de compagnie et de famille. Après la seconde guerre mondiale, sa popularité a conduit à une population actuelle d'environ 30 000 chiens dans le monde.

La race présente des maladies neuro-dégénératives et des cancers (hémangiosarcomes et ostéosarcomes), très probablement en raison d'une diversité génétique limitée. Les variants des gènes ARHGEF10 LPN1 et GJA9 LPN2 expliquent environ un tiers des cas de Léonbergs diagnostiqués, atteints d'une poly-neuropathie. Un variant du gène NAPEPLD, hérité de façon récessive, cause la leucoencéphalomyélopathie juvénile LEMP. Il n'existe pas encore de rapport scientifique sur les paramètres de la génétique et de ce que l'on appelle l'architecture génomique de la population actuelle.

Pour nos recherches, nous avons évalué les pedigree détaillés de 142'072 Léonbergs nés jusqu'en 2016 (la date de naissance la plus ancienne enregistrée remonte à 1880), ainsi que les données complètes d'analyse de l'ADN, plus précisément les données de génotype des réseaux SNP de 1'203 chiens et les séquences du génome entier (WGS Whole Genome Sequencing) de 39 chiens.

Analyses des pedigree

Les analyses des pedigree ont permis d'identifier 22 animaux fondateurs et ont montré une incidence évidente du reproducteur, de l'étalon ou du père, ainsi qu'un goulot d'étranglement évident au cours des années 1940, alors que 17 chiens seulement avaient été enregistrés en 1946, ce qui a donné lieu au récent degré élevé de parenté entre les Léonbergs. *(L'effet du géniteur populaire (ou le syndrome de l'étalon populaire/du père populaire) se produit lorsqu'un animal présentant des caractéristiques souhaitables est utilisé à plusieurs reprises dans la reproduction. Dans l'élevage canin, un mâle qui remporte des compétitions prestigieuses est très demandé car les éleveurs pensent que le géniteur possède les gènes nécessaires pour produire des champions. Le mâle populaire couvre de nombreuses femelles et produit de nombreux descendants. Ainsi, des traits génétiques indésirables non découverts dans la race peuvent se propager rapidement dans le patrimoine génétique. L'effet de l'étalon populaire peut également réduire la diversité génétique en excluant d'autres mâles).*

Au total, les 22 animaux fondateurs identifiés (10 mâles, 12 femelles), dont 3 (2 mâles, 1 femelle) ont contribué ensemble à près de 46% du groupe final (année de naissance 2016).

Un nombre limité d'ancêtres avec un apport génétique élevé a une grande influence sur la parenté au sein de la race, ce qui conduit à une consanguinité due à cette relation et donc à une dépression de consanguinité. **Les éventuels variants génétiques pathogènes portés par ces ancêtres sont désormais susceptibles de se répandre dans la population.**

La perte de la diversité génétique, ainsi que la possibilité d'augmenter la diversité, ont été évaluées en utilisant la parenté moyenne (MK Meankinship) sous forme de tableau, telle que décrite précédemment par Oliehoek et al. Le MK de la population actuelle a été calculé pour 31'832 chiens sélectionnés, supposés aptes à la reproduction et vivants au moment du calcul. Les mâles nés avant 2009 et les femelles nées avant 2011 ont été supposés ne plus être en période de reproduction. Ils ont donc été exclus tout comme les chiens décédés.

La différence entre la valeur minimale (0,29) et maximale (0,33) du MK était faible et on n'a trouvé aucune lignée qui n'était pas du tout apparentée à la population totale. Pour une meilleure visualisation, on a formé trois groupes de couleurs différentes : vert (MK<0,31), jaune (MK=[0,31-0,32]) et orange (MK>0,32). La proportion de chiens ayant un MK supérieur ou inférieur différait selon les pays. Les coefficients MK codés par couleurs sont inclus dans la Base de données Mondiale Indépendante du Léonberg.

Le coefficient de consanguinité moyen de 0,29 (F_PED) basé sur le pedigree, ainsi que la parenté moyenne de 0,31 (MK Meankinship), ont montré une perte spectaculaire de la diversité génétique et une augmentation régulière au cours des années analysées, avec un F_PED estimé à 0,29 dans le dernier groupe (année de naissance 2016) (Figure 1A). Un géniteur populaire a été défini comme un mâle ayant engendré au moins 33 chiots, ce qui correspond à 5 portées sur la base de la taille moyenne des portées. Des informations sur le nombre de descendants étaient disponibles pour 5'456 sujets nés entre 1894 et 2016.

Une incidence du père populaire était évidente, puisqu'un quart de tous les pères a produit deux tiers de toute la descendance (figure 1B). De plus, bien que le meilleur mâle reproducteur né en 1985 ait engendré 434 chiens, le deuxième et troisième meilleurs mâles reproducteurs, tous deux nés en 2003, ont engendré respectivement 394 et 337 chiots enregistrés. Cette tendance est visible tout au long de l'histoire de l'élevage du Léonberg : les 27 meilleurs reproducteurs nés entre 1976 et 2010 ont chacun produit plus de 200 chiots (ce qui correspond à au moins 30 portées par reproducteur). En outre, la date de décès de 4'783 chiens (2'453 femelles et 2'330 mâles) nés entre 1959 et 2019 était connue. L'espérance de vie a également été évaluée pour les années 1989-2004, dès lors que plus de 100 enregistrements étaient disponibles et que l'on pouvait supposer qu'il n'y avait plus de chiens vivants. Ce groupe comprenait 3'044 chiens (1'460 mâles et 1'584 femelles) et équivalait à une espérance de vie moyenne de 8,2 (médiane 8,5) ans, avec une espérance de vie plus faible pour les mâles (moyenne = 7,9) que pour les femelles (moyenne = 8,5). En outre, un déclin lent et régulier dans le temps a été observé, passant d'une moyenne de 9,4 ans en 1989 à 7,7 ans en 2004 (médiane : 10,1 à 8,2 ans) (figure 1C).

Enquête mondiale sur la santé

Une enquête mondiale sur la santé a confirmé une forte prévalence du cancer et des maladies neurologiques. Un questionnaire en ligne a été envoyé aux membres de divers clubs de Léonberg européens et américains et a également fait l'objet d'une publicité périodique sur Facebook. Un lien vers une version Internet du questionnaire en sept langues a été fourni afin de toucher les propriétaires et les éleveurs à une échelle mondiale. Le questionnaire est composé de trois parties et demande des informations générales sur le chien, les signes de maladies spécifiques telles que troubles neurologiques et cancer et l'historique médical complet de chaque chien, y compris la date de son décès.

Entre 2013 et 2019, nous avons collecté des informations médicales sur la durée de vie de 2'726 Léonbergs. Parmi ceux-ci, 1'334 (48,9 %) chiens souffraient d'au moins un problème de santé. Cependant, les chiens pris individuellement (n = 544) souffraient souvent de troubles multiples. Sur un total de 586 chiens (21,5%) on a dépisté une tumeur ou un cancer avec ostéosarcome (42,5%) et hémangiosarcome (22,5%) qui sont les deux types les plus courants. Les autres problèmes de santé fréquemment rencontrés étaient d'ordre orthopédique (15,8 %), neurologique (14,8 %), endocrinologique (5,6 %), digestif (4,2 %) et cardiaque (4,1 %). Les troubles spécifiques les plus courants dans chaque catégorie étaient l'arthrite (222 cas), la poly-neuropathie (362 cas), l'hypothyroïdie (142 cas), la torsion gastrique (54 cas) et la cardiomyopathie dilatée (45 cas). La plupart des chiens atteints de poly-neuropathie (71,0%) présentaient à la fois des anomalies de la respiration et de la démarche, tandis que 14,6% n'avaient qu'une paralysie laryngée ou des problèmes respiratoires et 14,4% uniquement des anomalies dans la démarche.

Dans d'autres races de chiens, des études de combinaisons génétiques pour identifier les facteurs de risques génétiques ont montré une synergie importante avec des régions particulières du génome, par exemple pour les ostéosarcomes. Des études similaires pourraient être menées sur le Léonberg pour décrypter des liens et des marqueurs de sélection contre le risque accru de développer certains types de cancer. L'hypothyroïdie s'est avérée assez fréquente, ce que confirment les rapports précédents sur cette race. D'autre part, des maladies telles que les arythmies cardiaques, qui conduisent à une mort subite d'origine cardiaque et qui ont été rapportées comme étant fréquentes chez le Léonberg, n'apparaissent que sporadiquement dans notre étude. Outre les maladies orthopédiques, dont on sait qu'elles sont de nature polygénique, les maladies neurologiques constituaient la deuxième catégorie de maladies les plus courantes chez le Léonberg avec principalement différentes formes de poly-neuropathie, comme cela a été relaté précédemment.

Une étude récente de « Leonberger Health Foundation International » basée sur plus de 1 000 chiens de 24 pays différents, a également indiqué la forte prévalence de certains types de cancer tels que l'ostéosarcome et l'hémangiosarcome, ainsi que des troubles neurologiques tels que la paralysie laryngée et d'autres formes de poly-neuropathie. Bien que ces deux enquêtes ne soient pas vraiment exhaustives et puissent donc ne pas être entièrement représentatives, elles ont été menées indépendamment à des

moments différents et nous les avons donc considérées comme des estimations raisonnables des fréquences réelles.

Analyse des données de génotype par puce (SNP-Array)

Les données SNP permettent également de caractériser des séquences d'homozygotie (ROH), ce qui permet de quantifier l'étendue de la consanguinité chez les individus diploïdes (*les cellules diploïdes possèdent un double jeu de chromosomes (46). La plupart des cellules des mammifères sont diploïdes*), notamment dans le cas d'informations généalogiques incomplètes, peu fiables ou manquantes. **De plus, la longueur des segments ROH observés peut être utilisée pour différencier la consanguinité actuelle (présente) et ancienne et permet de tirer des conclusions sur l'histoire démographique des populations ou des races.**

L'analyse basée sur le SNP des segments d'homozygotie (ROH) a identifié 125 653 ROH d'une longueur moyenne de 5,88 Mb et a confirmé un coefficient de consanguinité moyen de 0,28 (*c'est-à-dire que de vastes sections du génome de Léonberg ont une ascendance identique sur les deux brins d'ADN*).

Les 1'203 chiens qui ont été génotypés par des puces SNP représentaient bien la population de Léonberg puisqu'ils étaient issus de pays différents et au cours des 10 dernières années. En raison des grands éloignements géographiques entre les chiens, des sous-populations étaient attendues : 579 échantillons (48,1 %) provenaient des États-Unis et du Canada, 602 échantillons (50,0 %) provenaient de pays européens et 22 échantillons (1,8 %) provenaient d'Australie et de Nouvelle-Zélande ou du Japon. Cependant, la mise à l'échelle multidimensionnelle (MDS) des distances génétiques par paires n'a montré aucun regroupement évident (figure 2A), bien qu'un petit groupe de chiens nord-américains ne se superpose pas complètement au reste de la population. La majorité du groupe de chiens qui ne se chevauchent pas est née avant l'an 2000, tandis que les chiens nés plus récemment semblent être plus proches de la population européenne. En outre, il faut tenir compte de la différence apparente dans le nombre de chiens génotypés nés en 2000 ou avant, originaires d'Amérique du Nord (199 sur 579) et, à l'inverse, d'Europe (88 sur 602) ; cette disproportion dans la taille de l'échantillon pourrait contribuer au chevauchement incomplet.

Analyse des runs d'homozygote (ROH)

Le coefficient de consanguinité génomique basé sur le ROH (F_ROH) était en moyenne de 0,28 (avec une fourchette de [0,05-0,47]). **En outre, la comparaison de F_PED (arbre généalogique, pedigree) et de F_ROH a révélé que pour certains chiens les entrées du pedigree étaient manifestement erronées et a permis d'estimer la consanguinité chez les individus dont le pedigree était manquant ou inconnu (Figure 2B).**

Au total, 125'653 ROH d'une longueur moyenne de 5,88 Mb (fourchette de [1,00-90,17]) ont été identifiés. Les ROH peuvent être divisés en cinq groupes en fonction de leurs différentes tailles. La plupart des ROHs détectés (53,6%) étaient inférieurs à 4 Mb et 16,1% étaient supérieurs à 10 Mb (**Figure 2C**). Le nombre de ROH par chromosome variait de 1'419 sur le chromosome 38 à 5'303 sur le chromosome 1 ; la part de l'incidence chromosomique totale dans les régions homozygotes par rapport à sa taille chromosomique était la plus élevée sur le chromosome 33 (16,9 %) et la plus faible sur le chromosome 1 (6,6 %) (**Figure 2D**). Par chien, 104,4 ROH ont été détectés en moyenne, allant de 37 à 177. Par individu, la longueur totale du ROH à travers le génome était en moyenne de 614 Mb et variait de 104,6 à 1028,2 Mb. La proportion de chiens présentant un SNP au sein d'un ROH variait sur les 38 autosomes. Sur le chromosome 10, 1'047 chiens (87,0 %) partageaient un ROH d'environ 302kb. Un seul gène codant pour une protéine est annoté dans cette région, le TMEM131 qui code une protéine transmembranaire n'est pas défini comme pouvant être associée à une maladie. Sa fonction présumée réside dans le développement et la différenciation des cellules T, ainsi que dans le recrutement et la sécrétion de collagène. Une région d'environ 236 kb à l'extrémité du chromosome 26 était partagée par 1'000 chiens (83,1 %) (**Figure 2E**). Cependant, seuls deux pseudogènes et un ARNnc non caractérisé sont annotés dans cette région, dont les comparaisons basées sur le BLAST n'ont révélé aucune similitude de séquence significative avec les humains. Alors que les segments ROH plus longs (~10 Mb) sont le résultat d'une consanguinité récente, les ROH plus courts (<2 Mb) indiquent des régions génomiques caractéristiques de traces de consanguinité de plus longue date, ces segments génomiques identiques à la lignée ont été considérablement raccourcis par des événements de recombinaison au cours de nombreuses générations. Chez les Léonbergs étudiés, les segments de 1-2 Mb représentent environ 25 % des ROH détectés, tandis qu'environ 20 % des segments ont une longueur supérieure à 8 Mb (**Figure 2C**), ce qui indique une consanguinité à la fois passée et récente. Cela est cohérent avec l'histoire connue de la race et les pratiques d'élevage observées aujourd'hui.

En outre, l'analyse MDS n'a montré aucune différenciation géographique ou d'ascendance claire dans la population du Léonberg, contrairement à d'autres races signalées précédemment, comme les lévriers

anglais et les labradors, qui forment des groupes distincts basés sur des lignées spécifiques de travail et d'exposition, ou les lévriers italiens et les chiens de berger Shetland, pour lesquels les populations européennes et nord-américaines forment des groupes différents.

WGS, séquençage du génome entier

Le WGS (Whole Genome Sequencing) a permis de créer un vaste catalogue génétique de variants qui capture une grande partie des variations trouvées chez les chiens modernes. L'identification des variants causaux qui en résulte (pour les problèmes de santé) contribue à la préservation durable des races en réduisant les problèmes de santé héréditaires.

Le génome mitochondrial (ADNmt) (*L'ADN mitochondrial ou ADNmt en abrégé est situé dans les mitochondries. Ce sont des organites cellulaires qui sont responsables de l'équilibre énergétique de la cellule. Il est particulièrement important que les mitochondries soient les seuls organites (en dehors du noyau cellulaire) à posséder leur propre ADN. Il est situé à l'extérieur des chromosomes d'une cellule. Les mitochondries, et donc tout ce qu'elles contiennent, ne sont transmises à la progéniture que par la mère. Ainsi, tous les descendants d'une même mère ont le même ADNmt. Il est simplement hérité. De son côté, la mère a le même ADNmt que sa grand-mère et que son arrière-grand-mère, etc. L'ADN mitochondrial est donc particulièrement adapté à la recherche de la lignée maternelle. Une étude de l'ADNmt peut, par exemple, déterminer le degré de parenté entre deux groupes ethniques*) séquencé au cours du WGS peut également être utilisé comme un indicateur supplémentaire pour évaluer la diversité afin d'obtenir une image plus complète de l'origine et de l'histoire des populations de chiens.

Le filtrage des données WGS à l'échelle du génome a révélé 28 variants génétiques non codants présents chez tous les Léonbergs et une liste de 22 variants génétiques potentiellement pathogènes (causant des maladies) pour les maladies neurologiques; la moitié de ces variants n'est présente que chez les Léonbergs, tandis que l'autre moitié a été trouvée dans d'autres races de chiens mais avec une fréquence rare. En outre, l'un des deux haplogroupes d'ADNmt hérités par la progéniture uniquement de la mère était présent chez un seul des 39 chiens.

Les variants d'ADN présents exclusivement chez les Léonbergs et partagés par tous les Léonbergs, ainsi que les variants rares présents chez au moins un Léonberg ont été identifiés par comparaison avec le catalogue des variants de 605 chiens témoins accessibles au public, issus de 128 races différentes et de 9 loups, fourni par le Dog Biomedical Variant Database Consortium.

Nous avons séquencé les génomes de plus de 30 chiens souffrant de poly-neuropathie dans le but de déchiffrer d'autres variants responsables de la maladie. Les données relatives au séquençage du génome ont fourni des preuves de la présence de variants génétiques spécifiques à la race et plus fréquents chez le Léonberg (par rapport à toutes les autres races de chiens), dans les génomes des Léonbergs souffrant de poly-neuropathie avec des fréquences variables. La courte liste de 21 variants potentiellement pathogènes dans des gènes candidats pour les maladies neurologiques comprend les deux variants précédemment rapportés dans la GJA9 qui provoquent une poly-neuropathie et dans la NAPEPLD qui causent une leucoencéphalomyélopathie, confirmant ainsi l'utilité potentielle de l'approche choisie. Les variants nouvellement découverts sont des « candidats » connus pour les maladies neurologiques chez diverses espèces. Le futur génotypage des 19 variants nouvellement identifiés, potentiellement délétères et altérant les protéines, dans des meutes de chiens Léonberg bien phénotypés, est nécessaire pour confirmer un lien entre ces variants et la maladie. Le deuxième variant faux-sens potentiellement pathogène dans GJA9 est pertinent car il est également présent à des fréquences plus faibles chez les chiens de races non apparentées. Deux des trois SNV de l'ADNmt qui affectent les gènes de l'ARNt seront également intéressants à suivre, car une variante de l'ARNt-Tyr provoque une forme connue de neuropathie sensorielle ataxique chez les Golden Retrievers [61]. Étant donné que nous n'avons pas encore été en mesure d'identifier d'autres « loci » associés à l'hérédité mendélienne (un gène = une caractéristique) de la poly-neuropathie grâce à l'étude d'association pangénomique, nous pensons qu'il est tout à fait possible qu'un sous-ensemble de ce trouble ait une nature génétique complexe (*plusieurs gènes, ainsi que des facteurs environnementaux, peuvent être responsables de l'expression de la caractéristique*) et que la probabilité individuelle de développer le trouble dépende d'une combinaison de plusieurs allèles à plusieurs « loci » en plus des facteurs environnementaux.

A l'avenir, l'étude de la présence de grandes variations structurelles dans l'ensemble du génome du Léonberg serait également révélatrice si l'on avait à disposition un assemblage amélioré de la référence cynologique (*un génome de référence, également connu sous le nom d'assemblage de référence, est une base de données numérique de séquences d'acides nucléiques utilisée par les scientifiques en tant que*

représentant exemple de l'ensemble des gènes dans un organisme individuel idéalisé d'une espèce) et de l'annotation, c'est-à-dire la détermination de la localisation exacte des gènes, en plus des données de séquence à lecture longue. Des études antérieures ont suggéré une tendance par rapport au sexe, avec plus de Léonbergs mâles affectés par la poly-neuropathie que de femelles [62], jusqu'à présent aucun facteur de risque majeur sur le chromosome X n'a été identifié.

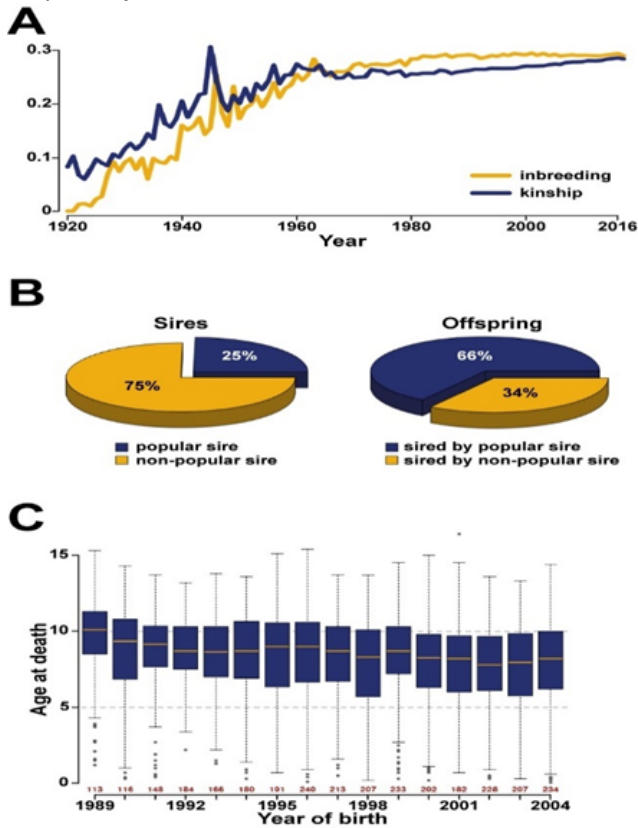


Image 1. Analyses des pedigree de Léonbergs

A. Coefficient moyen de consanguinité basé sur le pedigree et la parenté (MK) par année allant de 1920 à 2016

B. Les diagrammes circulaires de la proportion des étalons utilisés dans l'élevage montrent clairement l'effet du père populaire. Les étalons populaires sont des mâles qui ont produit au moins 33 chiots et représentent 25% de tous les mâles reproducteurs. Ces étalons sont responsables de 66 % de toute la progéniture.

C. Le box plot de l'âge au moment du décès par année de naissance montrent l'espérance de vie des Léonbergs au cours des années 1989-2004. Le nombre exact d'enregistrements disponibles par année est indiqué en rouge au-dessus de chaque

Les Léonbergs sont sujet à plusieurs maladies

Analyse MDS de la structure de la population mondiale de Léonbergs

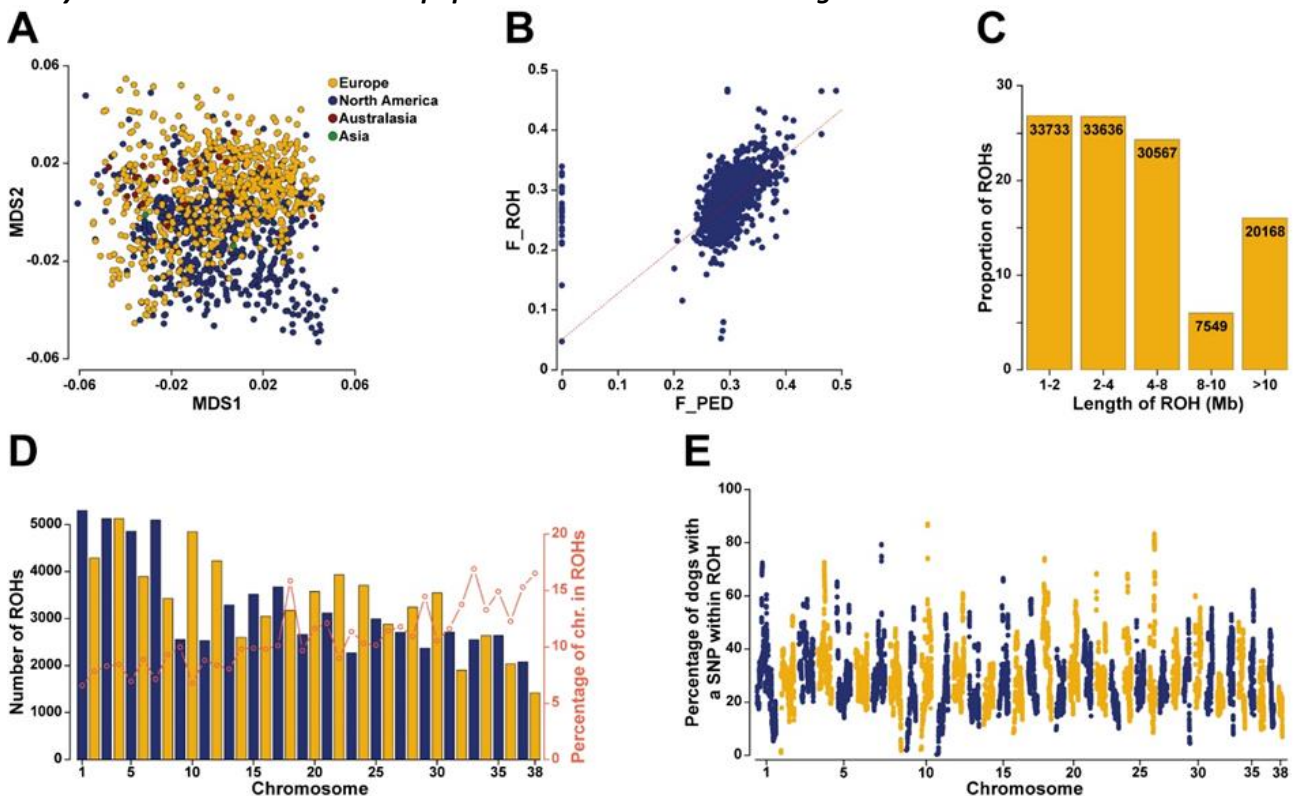


Image 2 Représentation graphique des analyses génomiques des Léonbergs.

- A. Le diagramme MDS de 1203 chiens ne montre aucune sous-population évidente quelle que soit la région géographique de résidence.
- B. Corrélation des coefficients de consanguinité estimés à partir des données généalogiques (F_PED) et de l'analyse ROH (F_ROH). Notez que les chiens avec des pedigrees inconnus (F_PED = 0) sur la gauche ont tendance à avoir le même niveau de consanguinité que les chiens dont l'enregistrement est connu.
- C. Les fréquences et le nombre des classes différentes de ROH, en se basant sur leur longueur, indiquent aussi bien la consanguinité ancienne que nouvelle.
- D. Nombre de ROH détectés par autosome (axe y de gauche) et proportion de chromosomes dans un ROH (axe y de droite).
- E. Le diagramme de Manhattan montre la proportion de chiens qui partagent un SNP au sein d'un ROH sur les 38 autosomes. La plupart des chiens partagent une région sur les chromosomes 10 et 26.

Discussion

Il s'agit de la première étude qui décrit de manière exhaustive la diversité génomique et la structure de la population de la race Léonberg en examinant la distribution des ROH et des SNVs à l'aide de la matrice SNP-array et des données WGS. En outre, les informations généalogiques ont été utilisées pour comparer les coefficients de consanguinité estimés et la parenté moyenne dans la population actuelle. Les régions génomiques nouvellement découvertes pourraient être à l'origine de traits spécifiques à la race et fournir des informations sur la structure génétique de la race, par exemple la contrainte de sélection sur certains traits, les degrés de consanguinité ou les goulots d'étranglement génétiques. Les analyses généalogiques fondées sur des données riches et variées ont révélé des nombres similaires concernant la taille moyenne des portées et l'espérance de vie des Léonbergs, qui sont conformes aux résultats d'une étude antérieure.

La taille croissante de la population de Léonbergs s'est accompagnée d'une perte considérable de la diversité génétique après l'événement du goulot d'étranglement dans les années 1940 (*pendant la seconde guerre mondiale, l'élevage de chiens et la population canine se sont effondrés*). Dans une large mesure, l'utilisation intensive de mâles reproducteurs populaires (effet du père) a entraîné un degré élevé de consanguinité dans la race. Ceci pourrait également expliquer la forte prévalence de certaines maladies; cependant, les données génomiques ne fournissent aucune indication de l'existence de variants génétiques codants fixes, c'est-à-dire de mutations qui se produisent de manière identique chez presque tous les Léonbergs et qui expliquent ces prédispositions spécifiques à la race. La liste des variants pouvant être à l'origine d'autres formes de poly-neuropathie fréquente chez le Léonberg et encore inexplicables devra faire l'objet d'une évaluation complémentaire.

Les degrés moyens de parenté (MK) déterminés, en plus des coefficients de consanguinité basés sur le pedigree déjà utilisés, peuvent aider les éleveurs à sélectionner des accouplements appropriés. En outre, un croisement consciencieux pourrait contribuer à optimiser la diversité génétique à long terme, à augmenter l'hétérozygotie globale dans la population et à réduire la fréquence des allèles pathogènes afin de limiter à l'avenir l'apparition de divers problèmes de santé.

Le maintien du niveau actuel de diversité génétique ne sera possible que par des décisions de sélections claires, d'une part, en incluant nettement plus de chiens dans l'élevage, en évitant expressément les accouplements répétés (répétitions de portées) et en limitant l'utilisation d'étalons populaires, d'autre part, en diminuant la parenté entre les partenaires d'accouplements sélectionnés. En plus des coefficients de consanguinité basés sur les pedigrees déjà utilisés, les

degrés moyens de parenté déterminés (MK) peuvent aider les éleveurs à sélectionner des accouplements appropriés. De plus, des croisements prudents pourraient aider à optimiser la diversité génétique à long terme, augmenter l'hétérozygotie globale dans la population et également réduire la fréquence des allèles pathogènes afin de limiter à l'avenir l'apparition de divers problèmes de santé.

La liste présentée ici des variants suspectés être responsables des maladies neurologiques et neuro-musculaires dans les gènes candidats pourrait permettre à l'avenir d'identifier d'autres mutations réellement pathogènes et contribuer ainsi à élucider des formes jusqu'ici inexplicables de poly-neuropathie. Elle illustre également l'architecture génétique très probablement hétérogène de ce groupe de maladies, dont on pensait qu'elle suivait une simple hérédité mendélienne, mais qui, dans son ensemble, est manifestement de plus en plus complexe sur le plan génétique, de nature polygénique.

Le maintien de la diversité génétique actuelle est possible si l'on introduit en premier plus de chiens actifs dans l'élevage et qu'en même temps on restreint clairement le nombre de portées par père/mère.

De plus, une allogamie (croisement de différentes races n'ayant pas d'ancêtres communs) permettrait d'augmenter la diversité génétique à long terme et ainsi d'optimiser et de contribuer à la pérennité et à la santé de la population.

Liste des abréviations

BLAST : Basic Local Alignment Search Tool /outil de recherche d'alignement local de base

F_PED : pedigree-based coefficient of inbreeding /coefficient de consanguinité basé sur le pedigree

F_ROH : genomic-based coefficient of inbreeding /coefficient de consanguinité basé sur le génome

MDS : multidimensional scaling /échelle multidimensionnelle

MK : Mean Kinship /parenté moyenne

mtDNA : mitochondriale DNA /ADN mitochondrial

OMIA : Online Mendelian Inheritance in Animals /héritage mendélien en ligne chez les animaux

OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man/hérédité mendélienne en ligne chez l'homme

ROH : run of homozygosity /série d'homozygotie)

SNP : single nucleotide polymorphism /polymorphisme d'un seul nucléotide

SNV : single nucleotide variant /variant d'un nucléotide simple

WGS : whole-genome sequencing /séquençage du génome entier

Remerciements

Les auteurs remercient tous les propriétaires et éleveurs de Léonbergs, la Fondation pour la santé du Léonberg, le Club suisse du Léonberg et l'Union internationale du Léonberg pour leur soutien tout au long de ce projet. Nous remercions tout particulièrement Wilma et Ben Kroon pour avoir partagé la base de données mondiale indépendante sur le Léonberg. Nous remercions Nathalie Besuchet-Schmutz et Heidi Signer-Hasler pour leur précieuse assistance technique. Nous remercions la Plateforme de séquençage de nouvelle génération et l'Unité interfacultaire de bio-informatique de l'Université de Berne pour avoir réalisé le WGS et fourni une infrastructure de calcul performante.

Théorie

ROH: Runs Of Homozygosity. Ce sont des régions du génome d'un organisme qui présentent des régions homozygotes continues. Celles-ci résultent du fait que les parents transmettent des haplotypes identiques à leur progéniture. Cette technique peut être utilisée pour identifier l'empreinte génomique de la consanguinité dans les programmes de conservation, car les organismes qui ont récemment fait l'objet d'une consanguinité ont de longues séries d'homozygotie.

Bottleneck-Event: un goulot d'étranglement révèle une forte réduction de la taille d'une population. Cet événement peut être dû à la famine, aux incendies, à la maladie, etc. De tels événements peuvent réduire la variation du patrimoine génétique d'une population; il reste alors une population moins importante avec une diversité génétique plus restreinte pour transmettre ses gènes aux futures générations de descendants par reproduction sexuée. La diversité génétique reste plus faible et n'augmente que lorsqu'il y a un flux de gènes provenant d'une autre population ou alors elle augmente très lentement au fil du temps à mesure que se produisent des mutations aléatoires.

Allèle: un allèle est une des deux versions ou plus du même gène au même endroit sur un chromosome. La plupart des allèles entraînent peu ou pas de changement observable dans la fonction de la protéine pour laquelle le gène est codé. Parfois des allèles différents peuvent toutefois conduire à des caractéristiques phénotypiques observables différentes. Si les deux chromosomes d'un gène particulier contiennent le même allèle, ils sont ainsi que l'organisme, homozygotes pour ce gène. Si les allèles sont différents, ils sont ainsi que l'organisme hétérozygotes pour ce gène.

Les références et autres graphiques se trouvent dans la traduction allemande de l'original et dans le document original en anglais.