

# Le chien, un modèle pour la génétique des mammifères

Francis Galibert, Catherine André, Christophe Hitte

> Tous les chiens modernes seraient issus de la domestication des loups qui remonterait à environ 15 000 ans et proviendraient d'un nombre limité de loups femelles d'Asie orientale. Par des pratiques intensives de sélections et de croisements consanguins, l'homme a créé plus de 350 races; si chacune représente un véritable isolat génétique, elles offrent, toutes réunies, un ensemble inégalé de polymorphismes. Cette revue recense les raisons faisant du chien un modèle irremplaçable. À l'inverse des modèles classiques utilisés pour l'analyse de la fonction des gènes, le chien offre en effet, avec ses très nombreuses races, une opportunité unique pour l'étude des allèles. Cet article présente également les données récentes obtenues dans la construction de cartes génomiques et dans le programme de séquençage du génome du chien, financé par le *National Institute of Health* (NIH), et rapporte que, parallèlement au séquençage, une analyse du polymorphisme génétique est indispensable pour profiter au mieux des avantages de ce modèle. <



UMR 6061 Génétique et développement, CNRS-Université de Rennes1, Faculté de Médecine, 2, avenue Léon Bernard, 35043 Rennes Cedex, France. [francis.galibert@univ-rennes1.fr](mailto:francis.galibert@univ-rennes1.fr)

thèse selon laquelle les chiens anciens et actuels partageraient une origine commune, celle des loups gris de l'ancien Monde [2, 3]. En revanche, la datation des événements de domestication du chien ne confirme pas d'autres résultats publiés précédemment [4], mais propose de la faire remonter vers 12 000-15 000 ans avant J.-C. Par ailleurs, les travaux de J.A. Leonard *et al.* [2] et de P. Savolainen *et al.* [3] montrent que tous les chiens domestiques actuels proviendraient de l'Est asiatique, d'où ils se seraient répandus en Europe, en Asie et vers le Nouveau Monde en accompagnant l'homme dans sa traversée du détroit de Béring, au pléistocène. La construction d'un arbre phylogénique et la répartition géographique des échantillons d'ADN analysés ont amené ces auteurs à proposer que la population des chiens actuels proviendrait d'un nombre restreint de loups femelles, et donc d'un *pool* limité d'allèles (et non de gènes, comme on le dit trop souvent), en dépit de ce que l'extrême variation morphologique observée actuellement laisserait supposer [3]. De récents travaux sur les capacités cognitives et d'apprentissage du chien [5, 6] montrent l'impact de la domestication et de la sélection de caractères anatomiques ou comportementaux dans le processus de création des quelque 350 races actuellement répertoriées par la fédération cynologique internationale.

**Origine de la diversité génétique de l'espèce canine**  
On s'étonne parfois qu'une diversité morphologique aussi grande que celle observée entre un chihuahua d'à

Resté pendant longtemps à l'écart des problématiques de recherche, on assiste depuis peu à une prise de conscience de l'intérêt que le chien, *Canis familiaris*, pourrait ou devrait avoir comme modèle biologique complémentaire à ceux plus traditionnellement utilisés. Dans cet article, nous faisons le point sur les derniers développements de ces recherches et analysons les raisons de l'importance du modèle canin.

## Structure génétique de la population canine

### Origine des canidés

Les données actuelles sur l'origine de la domestication du chien sont en parfaite corrélation avec celles déjà énoncées par J. Clutton-Brock sur l'origine commune de tous les chiens à partir de loups domestiqués [1]. En effet, les résultats fondés sur l'analyse de la diversité génétique d'un fragment d'ADN mitochondrial confirment l'hypo-

peine un kilogramme et un Saint-Bernard de près de 100 kg, ou entre un grand lévrier et un Cavalier King Charles, puisse être la manifestation d'une seule espèce, et donc d'un seul génome. En réalité, la création de races de chevaux ou d'autres mammifères nains au travers d'une sélection appropriée suggère que, si la race canine est actuellement unique par l'étendue de sa diversité phénotypique et comportementale, les autres mammifères, s'ils avaient été l'objet de la même attention, pourraient très vraisemblablement fournir le même spectacle. En revanche, cette extrême diversité laisse supposer que, à l'inverse du nombre très réduit de femelles à l'origine de l'espèce [3], le nombre de mâles a certainement dû être beaucoup plus grand pour enrichir le *pool* d'allèles. De ce point de vue, une analyse de phylogénie moléculaire de fragments d'ADN nucléaire serait très informative. Elle devrait d'ailleurs être étendue à toutes les espèces du genre *Canis*, afin de tester l'hypothèse de l'enrichissement du *pool* d'allèles mâles par des allèles d'autres espèces comme le loup (*C. lupus*, *C. rufus* et *C. simensis*), le coyote (*C. latrans*) ou le chacal (*C. aureus*, *C. mesomelas* et *C. adustus*), qui ont toutes le même caryotype (38 paires d'autosomes et X, Y) et semblent pouvoir encore de nos jours donner des croisements interspécifiques fertiles [7].

De telles analyses permettraient d'enrichir les connaissances sur la domestication et les origines du chien et seraient extrêmement importantes pour évaluer la justesse et la pertinence de la subdivision du genre *Canis* en autant d'espèces et apprécier la proposition de R. et L. Coppinger de confondre, au contraire, toutes les espèces du genre *Canis* en une seule et même espèce [8]. Si le *pool* d'allèles mâles ancêtres se révélait en réalité aussi faible que celui des femelles, on pourrait alors s'interroger sur la dynamique et la plasticité du génome canin. Des résultats préliminaires de comparaison de séquences de 70 fragments d'ADN génomique, représentant 25 kilobases, entre vingt chiens, deux loups et deux renards montrent que la divergence entre le renard et les chiens et loups est de l'ordre de 1%, alors que la divergence entre le loup et le chien n'est que de 0,1%, c'est-à-dire de l'ordre de la variation intra-espèce (S. Paget, données non publiées). Par ailleurs, de récentes analyses de la diversité génétique de 85 races, réalisées à l'aide de marqueurs génomiques de type microsatellites, montrent qu'elles peuvent être groupées en 4 classes, en parfaite corrélation avec les origines géographiques, la morphologie et le rôle du chien dans les activités humaines [9].

## Intérêt du chien en génétique médicale

### Maladies génétiques chez le chien

La domestication du chien et la création par l'homme de très nombreuses races a malheureusement eu un impact extrêmement négatif sur la santé des animaux en concentrant, de façon évidemment involontaire, des allèles morbides ou des combinaisons non adéquates d'allèles [10-16]. Ainsi, plus de 60 races de chiens ont des problèmes auditifs, comme les dal-

matiens chez qui près de 30% des individus sont atteints [17]. Une centaine de races sont sévèrement touchées par les atrophies progressives rétinienne, équivalentes des rétinites pigmentaires humaines [18, 19].

Chaque race canine constitue un isolat génétique comme on peut en observer dans différentes populations humaines insulaires ou isolées par l'histoire ou la tradition. Cette situation particulière peut permettre de disséquer des maladies, apparemment complexes en raison de la contribution indépendante de plusieurs gènes, en entité nosologiques distinctes dues à un défaut génétique ne portant que sur un seul gène. Un autre atout majeur offert par le modèle canin réside dans la construction de pedigrees particuliers pour étudier de façon incomparablement puissante la ségrégation d'un allèle morbide et de marqueurs génétiques polymorphes. C'est ainsi que sept gènes responsables d'atrophies rétinienne ont pu être caractérisés dans des races spécifiques (Tableau 1), ou que le gène *MURR1* et sa mutation, responsable d'une surcharge en cuivre, ont été identifiés chez le Bedlington terrier [20]. De même, l'existence de colonies de Doberman et de retrievers du Labrador souffrant de narcolepsie à transmission autosomique récessive avec une très forte pénétrance a permis l'identification de deux mutations différentes dans un même gène [21]. Celui-ci code pour le récepteur de l'hypocrétine (HCTR), un neurotransmetteur jusqu'alors connu pour intervenir dans les mécanismes de satiété, mais qui a pu ainsi être impliqué dans les mécanismes du sommeil. Ces données ont également permis de montrer que, dans l'espèce humaine, le gène codant pour le ligand de ce même récepteur était muté dans certains cas familiaux de narcolepsie [22].

L'intérêt majeur du modèle canin, qu'aucun autre modèle animal n'est en mesure d'offrir, réside dans l'analyse génétique des causes des maladies complexes à transmission non mendélienne comme les cancers, le diabète ou encore les maladies auto-immunes et cardiovasculaires, pour lesquelles certaines races présentent des prédispositions particulières, suggérant l'existence d'effets fondateurs [10-16]. Par exemple, la prévalence de l'histiocytose maligne dans l'effectif français de bouviers bernois atteint 8% à 10%, et 80% des histiocytoses malignes sont détectées dans cette race (P. Devauchelle, données non publiées).

### Thérapie génique chez le chien

Compte tenu de son métabolisme et de sa taille, le chien, plus proche de l'homme que la souris couramment utilisée, se révèle un modèle très prometteur pour engager des essais de thérapie génique. Ainsi, des études ont été réalisées pour des maladies monogéniques: l'hémophilie B [23], la dystrophie musculaire chez le Golden retriever (équivalent de la dystrophie musculaire de Duchenne) [24], l'atrophie rétinienne CSNB (*congenital stationary night blindness*) chez le Briard (équivalent de l'amaurose congénitale de Leber chez l'enfant) [25] et la mucopolysaccharidose de type VII [26]. Dans ces 4 cas, les essais ont montré une restauration stable de l'activité métabolique,

démontrant, s'il en était besoin, toute l'importance que pourrait avoir la thérapie génique dès lors qu'elle serait maîtrisée.

## Analyse structurale du génome canin

### Cartographie du génome canin

Les travaux sur la génétique canine, utilisant les méthodes de la génétique moléculaire, ont en réalité débuté il y a peu de temps [27, 28]. Dès 1995, intéressée par la puissance du modèle, notre équipe a développé les outils moléculaires nécessaires à la construction d'une carte du génome canin par la méthode des hybrides d'irradiation (RH) [29]. C'est ainsi que nous avons construit une collection d'hybrides cellulaires [30] et avons isolé et caractérisé plusieurs centaines de marqueurs canins [31-33]. Ce panel RH constitué de 118 lignées indépendantes résultant de la fusion aléatoire de fibroblastes canins irradiés à 5 000 rads et de cellules de hamster porteuses d'une mutation dans le gène de la thymidine kinase a permis la construction de cartes de plus en plus riches en marqueurs polymorphes (micro-satellites) ou en gènes [34-37]. Ce panel RH, distribué à la communauté internationale s'intéressant à la génétique canine, sert actuellement de référence pour la cartographie de ce génome ainsi que pour la localisation de gènes candidats ou impliqués dans des anomalies génétiques spécifiques de races. La dernière version de la carte RH [37] comporte 3 270 marqueurs (Figure 1). Avec une résolution supérieure à 1 marqueur par mégabase, elle fournit un outil majeur pour la localisation et l'identification des gènes morbides impliqués dans les différentes affections à composantes génétiques. En outre, l'identification précise des régions de conservation ou de rupture de syntenie entre les génomes humain et canin offre la possibilité

formelle d'enrichir la connaissance mutuelle de chaque génome, mais également d'appliquer à l'autre espèce les résultats d'identification de régions ou de gènes impliqués dans une maladie homologue. L'ensemble de ces données de cartographie est disponibles sur le site web de l'équipe [38].

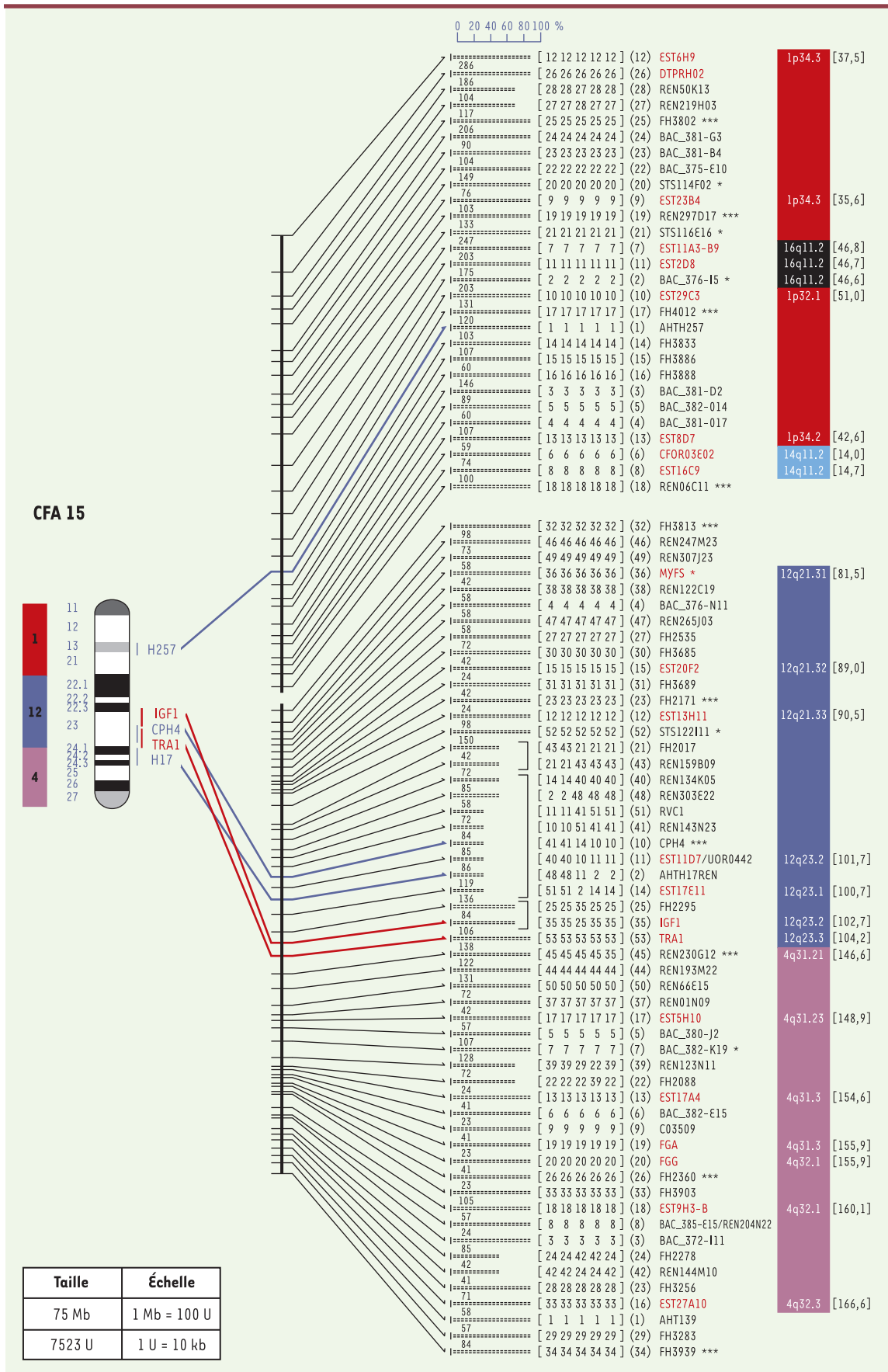
En 2003, a été débutée la réalisation d'une carte à haute densité comprenant plus de 10 000 marqueurs correspondant à des gènes canins identifiés à partir d'un séquençage aléatoire d'une redondance de 1,5X [39] et pour lesquels les gènes orthologues humains sont tous identifiés. Cette carte, actuellement au stade final de sa réalisation, a été construite selon les mêmes méthodes que les cartes précédentes, mais avec un nouveau panel d'hybrides d'irradiation plus résolutif (cellules canines irradiées à 9 000 rads). Cette carte à haute résolution est le fruit d'un travail associant notre laboratoire à trois autres équipes: celle du FHRC à Seattle, WA (Dr E. Ostrander), celle du TIGR à Rockville, MA (Dr E. Kirkness) et celle du Sanger Center à Hinxton, GB (Dr P. Deloukas). Au-delà de son utilisation pour des expériences de clonage positionnel, cette nouvelle carte servira de trame pour l'assemblage de la séquence du génome canin actuellement en cours.

### Séquençage du génome canin

La communauté scientifique s'intéressant au chien avait produit en juin 2002 un « Livre blanc » à l'intention du *National Institute of Health* (NIH) plaidant pour l'analyse de la séquence du génome canin [40]. Les arguments développés en faveur de cette analyse étaient de trois ordres: l'interprétation de la séquence du génome humain, maintenant disponible dans sa version définitive (version 34 du 10 mai 2004 [41]), nécessite la réalisation de nombreuses expériences de biologie qui doivent s'appuyer sur des prédictions et des hypothèses de travail que

Gène, protéine	Localisation	Maladie	Race	Mutation	Référence
<i>PDE6B</i> , sous-unité $\beta$ de la phosphodiesterase	CFA 3	<i>Rod cone dysplasia type 1</i> (RCD1) (RCD1a)	Setter irlandais Sloughi	Non-sens Insertion (8 bases)	[44] [45]
<i>PDE6A</i> , sous-unité $\alpha$ de la phosphodiesterase	CFA 4	<i>Rod cone dysplasia type 3</i> (RCD3)	Cardigan welsh corgi	Délétion (1 base)	[46]
<i>RHO</i> , rhodopsine	CFA 20	Achromatopsie	Mastiff nain	Transversion	[47]
<i>PDC</i> , phosducine	CFA 7	Dysplasie des photorécepteurs	Schnauzer miniature	Non-sens	[48]
<i>RPGR</i> , <i>retinal pigment GTPase regulator</i>	CFA X	Atrophie progressive de la rétine liée à l'X (XLPR)	Samoyède et Husky sibérien	Plusieurs microdélétions	[49]
<i>CNGB3</i> , <i>cone cyclic nucleotide gated channel <math>\beta</math></i>	CFA 29	Dysplasie des cônes	Malamute de l'Alaska Braque allemand	Délétion (au moins 140 kb) Non-sens	[50]
<i>RPE65</i> , protéine de l'épithélium pigmentaire de la rétine	CFA 6	Dystrophie rétinienne (CNSB) Cécité stationnaire de nuit congénitale	Briard	Délétion (4 bases)	[51]

**Tableau 1. Gènes impliqués dans différentes atrophies progressives rétinienne canines.** CFA: chromosome canin (*Canis familiaris*).



◀ **Figure 1. Cartographie du génome du chien: carte d'hybride d'irradiation du chromosome 15 (CFA15).** L'idéogramme du chromosome 15 est représenté sur la gauche de la figure. La localisation cytogénétique de marqueurs figurés en bleu et rouge permet d'orienter la carte d'hybride d'irradiation (RH) le long du chromosome. À la gauche de l'idéogramme, les boîtes colorées correspondent aux segments humains conservés au cours de l'évolution (HSA1,12,4) identifiés par coloriage chromosomique réciproque homme/chien. La carte RH est symbolisée par un trait vertical à la droite duquel la position de chaque marqueur est reportée. La longueur des traits correspondant à un pourcentage (en haut) représente le support statistique du positionnement des marqueurs. Les chiffres entre 2 traits indiquent les distances entre 2 marqueurs en unités (voir la correspondance entre U et kilobases dans l'encadré en bas à gauche). Les chiffres entre crochets indiquent les positions des marqueurs et à droite est figuré le nom du marqueur. Les boîtes colorées situées à droite des marqueurs illustrent les régions du génome humain correspondant au chromosome canin, identifiées par la carte RH. À l'intérieur des rectangles sont indiquées les positions des gènes orthologues humains. Les chiffres entre crochets indiquent leur position en mégabase, chez l'homme [37, 38].

seule la comparaison des séquences de plusieurs génomes de mammifères et d'espèces placées sur des branches phylogéniques différentes peut produire; par ailleurs, le chien offre une diversité phénotypique et comportementale incomparable, dont il serait extrêmement intéressant de mettre en évidence l'origine en termes de gènes ou d'allèles; enfin, les chiens payent un très large tribut aux maladies génétiques simples et complexes: de ce point de vue, le modèle canin se positionne de façon différente et complémentaire par rapport aux autres modèles biologiques classiques (levures, mouche, nématode, poisson zèbre, souris ou rat) qui, placés dans des phylums différents, aident davantage à élucider des questions relatives à la fonction des gènes que relatives aux variabilités phénotypiques dépendant des allèles en présence. Ces arguments et les connaissances accumulées au cours des dernières années sur la carte du génome canin comme sur les modèles considérés comme classiques ont amené le NIH à budgétiser une analyse de la séquence du génome du chien, sous la forme d'un *shotgun* d'une redondance de 7X. Cette analyse est en cours de réalisation au sein du *Whitehead Institute* (Cambridge, MA, États-Unis) [42]. Le génome analysé est celui d'un boxer femelle sélectionnée pour son très fort taux d'homozygotie, de façon à réduire le plus possible les problèmes d'assemblage que pourrait créer la présence trop fréquente d'allèles différents. L'acquisition des données brutes de séquence (35 millions de séquences) est terminée et la phase d'assemblage et d'annotation est en cours. La communauté scientifique attend beaucoup de la comparaison de cette séquence avec celle de l'homme, de la souris et du rat pour poursuivre et améliorer l'annotation de la séquence du génome humain, répondre aux questions fondamentales sur l'évolution des génomes et, plus particulièrement, apprécier à terme les éléments clés caractéristiques de chaque espèce.

## Conclusions et perspectives

On a vu que la grande richesse du modèle canin réside dans son polymorphisme phénotypique et comportemental, ainsi que dans sa susceptibilité variable vis-à-vis de nombreuses maladies complexes comme le cancer ou les maladies cardiovasculaires, spécifique de chaque race ou groupe de races, et que les chiens dans leur ensemble partagent avec l'homme [43]. On ne peut donc que se réjouir que le chien ait été choisi par le NIH pour être le quatrième mammifère à bénéficier d'un effort massif de séquençage du génome, et de voir l'intérêt du modèle canin reconnu de façon aussi éclatante. Toutefois, pour pouvoir tirer un bénéfice maximal du modèle canin, le seul séquençage de son génome est insuffisant au regard de l'importance de l'étude des relations génotype/phénotype.

Une analyse de la diversité génétique a donc été entreprise par la réalisation d'un million de lectures aléatoires supplémentaires sur 14 échantillons provenant de 9 chiens de races différentes, 4 loups et 1 coyote. Ce travail, en cours d'interprétation, a d'ores et déjà permis d'identifier quelque 500 000 sites génétiques polymorphes (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) qui, ajoutés à ceux déjà identifiés lors du séquençage 1,5X [39], devrait constituer une ressource incomparable. Il conviendra alors de valider cette ressource, en appréciant la fréquence de chaque allèle ainsi identifié dans chaque race, et de réaliser ensuite des analyses de déséquilibre de liaison sur la transmission de caractères phénotypiques normaux particuliers ou pathologiques dans des populations canines bien choisies. Les résultats de ces analyses devraient permettre d'identifier les régions génomiques soumises, au cours de la création des races, à une pression sélective forte résultant de la sélection de certains caractères, phénotypiques ou autres, mais ayant aussi entraîné la cosélection de caractères pathologiques. L'identification de ces régions chez le chien devrait être directement transférable au génome humain. De fait, si l'on commence à effectuer chez l'homme des analyses de déséquilibre de liaisons capables d'identifier des régions d'intérêt, l'approche y est beaucoup plus lourde et difficile d'interprétation, essentiellement en raison de la structure de la population humaine dans laquelle le brassage des gènes est très important. À l'inverse, la structure morcelée de la population canine, où à chaque race correspond un isolat génétique, constitue une alternative unique propre à ce modèle. En effet, les premiers résultats d'analyse d'un certain nombre d'haplotypes montreraient qu'un SNP en moyenne toutes les 50 kilobases pourrait être suffisant pour effectuer des études génétiques de déséquilibre de liaison, alors qu'une densité en SNP dix fois supérieure serait nécessaire chez l'homme. ♦

## REMERCIEMENTS

*Nous remercions le National Institute of Health (NIH) et l'American Kennel Club Canine Health Foundation (AKC-CHF) pour leur soutien financier (financements NIH R01CA-92167 et AKC-CHF 1808a et 2215b), et la Région Bretagne pour le financement de doctorants, ainsi que tous nos collègues pour leur participation au travail présenté ici.*



## SUMMARY

### Dog as a mammalian genetic model

Up to recently, studies on dog genetics were rather scarce notwithstanding the enormous potential that the canine model can offer in the study of the genotype/phenotype relationship and the analysis of the causes of many genetic diseases, with simple or complex inheritance, that affect dogs but also the human population. This potentiality is essentially due to the natural history of dogs whose domestication from wolves dated back 15,000 years, at least. All modern dogs originated from a limited number of female wolves from Eastern Asia. By applying a combination of selections and strong inbreeding practices, humans have created over 350 breeds, each of them corresponding to a genetic isolate and altogether offering a unique panel of polymorphism never encountered in any other mammals. In this review we summarized what makes dogs an unavoidable model. Contrary to the classical models like the two yeasts, nematode, fish, fly, mouse, or rat mainly used to understand the function of genes, dog with the creation across the centuries of numerous breeds offers a unique opportunity to study the role of their alleles. We report recent data on the construction of genomic maps and on the sequencing program of the dog genome launched by the National Institute of Health (NIH). To take fully advantage of the canine model, we advocate for the systematic construction of a rich canine single nucleotide polymorphisms (SNP) resource to perform linkage disequilibrium studies of normal or pathological traits as well as to get insight into the genetic diversity of the canine species. ♦

## RÉFÉRENCES

- Clutton-Brock J. Origins of the dog: domestication and early history. In: Serpell J., ed. *The domestic dog, its evolution, behaviour and interactions with people*. New York: Cambridge University Press, 1995: 7-20.
- Leonard JA, Wayne RK, Wheeler J, et al. Ancient DNA evidence for old world origin of new world dogs. *Science* 2002; 298: 1613-6.
- Savolainen P, Zhang YP, Luo J, et al. Genetic evidence for an East Asian origin of domestic dogs. *Science* 2002; 298: 1610-3.
- Vila C, Savolainen P, Maldonado JE, et al. Multiple and ancient origins of the domestic dog. *Science* 1997; 276: 1687-9.
- Hare B, Brown M, Williamson C, Tomasello M. The domestication of social cognition in dogs. *Science* 2002; 298: 1634-6.
- Kaminski J, Call J, Fischer J. Word learning in a domestic dog: evidence for «fast mapping». *Science* 2004; 304: 1682-3.
- Wayne RK, Vila C. Phylogeny and origin of the domestic dog. In: A. Ruvinsky and J. Sampson, eds. *The genetics of the dogs*, CABI publishers, 2001: 1-14.
- Coppinger R. *Dogs: a new understanding of canin origin, behaviour and evolution*. Chicago University Press, 2001.
- Parker HG, Kim LV, Sutter NB, et al. Genetic structure of the purebred domestic dog. *Science* 2004; 304: 1160-4.
- Ostrander EA, Giniger, E. Semper fidelis: what man's best friend can teach us about human biology and disease. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 475-80.
- Galibert F, André C, Chéron A, et al. Intérêt du modèle canin pour la génétique médicale. *Bull Acad Natl Med* 1998; 182: 818-21.
- Ostrander EA, Galibert F, Patterson DF. Canine genetics comes of age. *Trends Genet* 2000; 16: 117-23.
- Galibert F, André C. Le génome du chien: un modèle alternatif pour l'analyse fonctionnelle des gènes de mammifères. *Bull Acad Natl Med* 2002; 186: 1489-99.
- OMIA: On line mendelian inheritance in animals: <http://morgan.angis.usz.edu.au/Databases/BIRX/omia/>
- Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine*. Saunders publisher, Fourth Edition 1995: 2145 p.
- Patterson DF. Companion animal medicine in the age of animal genetics. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 1-9.
- Cargill EJ, Famula TR, Strain GM, Murphy KE. Heritability and segregation analysis of deafness in US Dalmatians. *Genetics* 2004; 166: 1385-93.
- RetNet: Gènes et locus impliqués dans des anomalies de la rétine: <http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/>.
- Lin CT, Gould DJ, Petersen-Jones SM, Sargan DR. Canine inherited retinal degenerations: update on molecular genetic research and its clinical application. *J Small Animal Practice* 2002; 43: 426-32.
- van De Sluis B, Rothuizen J, Pearson PL, et al. Identification of a new copper metabolism gene by positional cloning in a purebred dog population. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 165-73.
- Lin L, Faraco J, Li R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-76.
- Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000; 6: 991-7.
- Herzog RW, Yang EY, Couto LB, et al. Long-term correction of canine hemophilia B by gene transfer of blood coagulation factor IX mediated by adeno-associated viral vector. *Nat Med* 1999; 5: 21-2.
- Bartlett RJ, Stockinger S, Denis MM, et al. In vivo targeted repair of a point mutation in the canine dystrophin gene by a chimeric RNA/DNA oligonucleotide. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 615-22.
- Acland GM, Aguirre GD, Ray J, et al. Gene therapy restores vision in canine model of childhood blindness. *Nat Genet* 2001; 28: 92-5.
- Ponder KP, Melniczek JR, Xu L, et al. Therapeutic neonatal hepatic gene therapy in mucopolysaccharidosis VII dogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13102-7.
- Lingaas F, Sorensen A, Juneja RK, et al. Towards construction of a canine linkage map: establishment of 16 linkage groups. *Mamm Genome* 1997; 8: 218-21.
- Mellersh CS, Langston AA, Acland C, et al. A linkage map of the canine genome. *Genomics* 1997; 46: 326-36.
- Walter MA, Spillet DJ, Thomas P, et al. A method for constructing radiation hybrid maps of whole genomes. *Nat Genet* 1994; 7: 22-8.
- Vignaux F, Hitte C, Priat C, et al. Construction and optimization of a dog whole-genome radiation hybrid panel. *Mamm Genome* 1999; 10: 888-94.
- Jiang Z, Priat C, Galibert F. Traced orthologous amplified sequence tags (TOASTs) and mammalian comparative maps. *Mamm Genome* 1998; 9: 577-87.
- Priat C, Jiang ZH, Renier C, et al. Characterization of 463 type I markers suitable for dog genome mapping. *Mamm Genome* 1999; 10: 803-13.
- Jouquand S, Priat C, Hitte C, et al. Identification and characterization of a set of 100 tri- and dinucleotide microsatellites in the canine genome. *Anim Genet* 2000; 31: 266-72.
- Priat C, Hitte C, Vignaux F, et al. A whole-genome radiation hybrid map of the dog genome. *Genomics* 1998; 54: 361-78.
- Mellersh CS, Hitte C, Richman M, et al. An integrated linkage-radiation hybrid map of the canine genome. *Mamm Genome* 2000; 11: 120-30.
- Breen M, Jouquand S, Renier C, et al. Chromosome-specific single locus anchorage of a 1800 marker integrated radiation-hybrid/linkage map of the domestic dog genome to all chromosomes. *Genome Res* 2001; 11: 1784-95.
- Guyon R, Lorentzen TD, Hitte C, et al. A 1 Mb resolution radiation hybrid map of the canine genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5296-301.
- Données de cartographie du génome canin: <http://www-recomgen.univ-rennes1.fr/doggy.html>.
- Kirkness EF, Bafna V, Halpern AL, et al. The dog genome: survey sequencing and comparative analysis. *Science* 2003; 301: 1898-903.
- Ostrander EA, Lindblad-Toh K, Lander ES, et al. Sequencing the genome of the domestic dog *Canis familiaris*. National Human Genome Research Institute 2002; [www.genome.gov](http://www.genome.gov).
- [http://www.ensemble.org/Homo\\_sapiens/](http://www.ensemble.org/Homo_sapiens/)
- Site NIH <http://www.genome.gov/11008069> et Site du Whitehead Institute: [http://www.broad.mit.edu/media/2003/pr\\_03\\_tasha.html](http://www.broad.mit.edu/media/2003/pr_03_tasha.html)
- Ostrander EA, Kruglyak L. Unleashing the canine genome. *Genome Res* 2000; 10: 1271-4.
- Suber ML, Pittler SJ, Qin N, et al. Irish setter dogs affected with rod/cone dysplasia contain a nonsense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3968-72.
- DeKornijve R, Runte M, Godde R, Epplen JT. Generalized progressive retinal atrophy of Sloughi dogs is due to an 8-bp insertion in exon 21 of the PDE6B gene. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 90: 261-7.
- Petersen-Jones SM, Entz DD, Sargan DR. cGMP phosphodiesterase-alpha mutation causes progressive retinal atrophy in the Cardigan Welsh corgi dog. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1637-44.
- Kijas JW, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Naturally occurring rhodopsin mutation in the dog causes retinal dysfunction and degeneration mimicking human dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 6328-33.
- Zhang Q, Acland GM, Parshall CJ, et al. Characterization of canine photoreceptor phosphodiesterase cDNA and identification of a sequence variant in dogs with photoreceptor dysplasia. *Gene* 1998; 215: 231-9.
- Zangerl B, Zhang Q, Acland GM, Aguirre GD. Characterization of three microsatellite loci linked to the canine RP3 interval. *J Hered* 2002; 93: 70-3.
- Sidjanin DJ, Lowe JK, McElwee JL, et al. Canine CNGB3 mutations establish cone degeneration as orthologous to the human achromatopsia locus ACHM3. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1823-33.
- Veske A, Nilsson SE, Narfstrom K, Gal A. Retinal dystrophy of Swedish briard/briard-beagle dogs is due to a 4-bp deletion in RPE65. *Genomics* 1999; 57: 57-61.

**TIRÉS À PART**  
F. Galibert