

Un allèle IGF1 pour les petits chiens

Simone Gilgenkrantz

Médecine/Sciences, 9, rue Basse,
54330 Clérey-sur-Brénon, France.
sgilgenkrantz@medecinesciences.org

> Ce n'est pas par hasard si le chien fut le quatrième mammifère à bénéficier d'un effort massif de séquençage. Dans leur excellent article publié en 2004, Galibert *et al.* insistent sur cette opportunité unique que la connaissance du génome du chien représente pour l'étude des allèles [1]. Car, depuis que l'homme a domestiqué le loup gris, il y a environ 15 000 ans, les populations humaines se sont efforcées de contrôler sa reproduction pour le façonner à leur gré. Ils ont ainsi créé, dans divers points du globe, des races canines qui constituent de véritables isolats génétiques. Si, comme l'a dit Watson, l'homme s'est pris pour Dieu en domestiquant les animaux¹, c'est sans doute avec le chien qu'il l'a fait de la façon la plus ludique. Le chat ne s'est laissé domestiquer qu'à demi, et bien plus tard (vers 7 000 avant notre ère), le cheval fut d'abord un animal de trait, et la domestication des autres races d'animaux avait surtout pour but d'accélérer la croissance et d'améliorer pour la consommation la qualité de la chair ou celle d'autres produits comme le lait ou la laine. Dans tous les pays, des associations répertorient les « chiens de race », décrivent leur morphologie et leur comportement et définissent ceux qui ont droit à cette appellation. En France, par exemple, n'ont droit au titre de « Chiens de race française » que ceux qui sont inscrits au LOF (*Livre des Origines Françaises*) datant de 1885.

Diversité morphologique de l'espèce canine

La biologie moléculaire a démontré que tous les chiens vivant aujourd'hui appartiennent à une seule espèce, mais les différences phénotypiques et comportementales étaient telles qu'on s'est longtemps demandé s'ils ne provenaient pas de plusieurs genres (loups, chacal, coyote) de la famille des canidés. De nos jours, il existe environ 350 races de chiens reconnues par la Fédération cynologique internationale, dont les formes, les robes, et les comportements sont décrits et définis. À l'inverse des autres espèces d'animaux domestiqués où la sélection se fait aux dépens de la biodiversité, l'homme a réussi à obtenir des chiens très divers, mais toujours attachés à leur maître, avec une propension à lui obéir sans qu'on puisse savoir en toute certitude s'il s'agit d'un comportement inné ou s'il résulte de la domestication et du dressage.

Car, depuis des millénaires (entre 12 000 à 14 000 ans avant notre ère) de l'Est de la Russie au Moyen-Orient, puis un peu partout dans le monde, des pratiques de sélections et de croisements consanguins ont abouti à la création de nombreuses races canines souvent fragiles, avec parfois concentration d'allèles morbides et apparition de maladies génétiques. Au cours du temps, certaines régions génomiques ont été soumises à une pression sélective résultant de la sélection de certains caractères, comme la taille par exemple. Du Chihuahua (à peine 1 kg) au Saint Bernard (près de 100 kg), il s'agit bien d'une même espèce, d'un

même génome, mais avec une sélection d'allèles différents². Pour analyser cette diversité génétique, l'identification de quelque 500 000 sites génétiques polymorphes (SNP, *single nucleotide polymorphism*) a été effectuée à partir de diverses races de chiens et constitue une ressource incomparable. Car en privilégiant l'analyse des polymorphismes génétiques, *Canis familiaris* offre ainsi un modèle animal extrêmement précieux pour la compréhension du génome normal et pathologique des mammifères.

La taille dans les races canines

Un groupe de chercheurs anglo-saxons vient d'en apporter la preuve en démontrant le rôle majeur d'un des allèles du gène *IGF1* (*insulin like growth factor*) expliquant les variations de taille des races canines [2]. Des travaux préliminaires avaient été présentés en octobre 2006 au *meeting* annuel de l'*American Society of Human Genetics*, mais la publication récente dans *Science* détaille une méthode d'analyse exemplaire. Elle pourra servir de modèle pour mesurer les variations d'autres caractères et permettre ainsi au chien de se rendre encore, d'une autre manière, utile à l'homme.

Dans un premier temps, l'étude a porté sur le Chien d'eau Portugais (PWD), une race existant depuis des siècles sur les côtes du Portugal : le PWD se plaît à accompagner les pêcheurs en mer (*Figure 1*). Bon nageur et bon plongeur,

¹ James Watson, « Biotechnologie et Humanisme », Colloque sur la propriété intellectuelle dans le domaine du vivant, Académie des Sciences, octobre 1995.

² Voir la couverture du Magazine *Science* du 6 avril 2007 : un Chihuahua à côté d'un Grand Danois (qui fait 50 fois sa masse).



il les aide à ramener leurs filets. Mais surtout, la définition de la race, en matière de taille, est tolérante et a été déterminante pour le choix de l'animal. En effet, des variations de taille assez importantes sont observées et acceptées, en particulier par l'*American Kennel Club* qui sert de référence aux États-Unis en la matière. Les radiographies squelettiques de 92 PWD ont donc été mesurées, et deux QTL (*quantitative trait loci*) sur le chromosome 15 canin se sont révélés être associés à la taille. Puis, sur 463 PWD, l'analyse a confirmé l'étroite corrélation entre la taille des animaux et l'un de ces QTL, dans lequel se trouve le gène *IGF1*. Ce gène, on le sait, joue un grand rôle dans la taille des souris et des hommes (bien que les disparités soient infiniment moindres que chez les chiens). Après avoir mis en évidence plusieurs centaines de SNP, le classement de 116 d'entre eux montra un seul pic correspondant à la région du gène *IGF1* [3].

En déterminant l'haplotype de 20 SNP autour d'*IGF1*, il apparut que, sur 926 PWD, 889 d'entre eux (96 %) ne possédaient que deux haplotypes (appelés B et I) et que les chiens BB étaient plus petits et avaient des concentrations en protéine IGF1 (ou somatomédine C) plus basses que celles des chiens homozygotes II. Toutefois, le déséquilibre de liaison autour d'*IGF1* chez les PWD était trop important pour permettre



Figure 1. Chien d'eau Portugais.

une cartographie plus fine, sans doute parce que la création de la race est trop récente [3]. Mais en admettant qu'une mutation intervienne dans la taille des chiens, l'étude comparative de chiens d'autres races, de taille différente et ayant par ailleurs des histoires généalogiques indépendantes, devait permettre de vérifier le rôle d'*IGF1*, d'autant plus que la taille a toujours été un facteur de sélection important pour la création des races canines.

Du côté des petits chiens

On pouvait donc s'attendre à trouver, dans le QTL sélectionné, des différences entre les races de petits chiens et celles des très grands. Les 116 SNP ont donc été analysés chez 526 chiens de race, allant des Chihuahua aux Saint Bernard et aux grands Danois. Quarante-trois autres SNP, situés sur d'autres chromosomes et n'ayant aucune relation avec la taille des animaux ont été utilisés comme témoins afin d'établir une distribution empirique pour les analyses statistiques.

Les résultats montrent qu'un même haplotype est retrouvé dans la quasi totalité des races de petite taille, identique à l'haplotype B des PWD. En revanche, d'autres haplotypes, surtout I et F, sont retrouvés dans les grandes races. Vingt marqueurs situés dans la région du gène *IGF1* ont ensuite été retenus et séquencés. Les haplotypes, allant de A à L, sont diversement répartis. L'haplotype G devait correspondre aux populations originelles car il est retrouvé chez le loup gris (*C. lupus*), le chacal commun (*C. aureus*) et le coyote (*C. latrans*). En revanche, l'haplotype A, exceptionnel chez les grands chiens, est extrêmement fréquent chez les chiens de petite race. Parmi les marqueurs de la région d'*IGF1*, le SNP 5 a été retenu comme le plus proche de la mutation causale car : (1) il comporte les haplotypes A, B et C associés aux petites races ; (2) il n'y a pas de recombinaison entre ce SNP 5 et le SNP 4 ; (3) il est retrouvé chez le loup gris, le chacal commun et le coyote,

montrant qu'il provient bien des races originelles de canidés.

Les analyses génétiques ont alors porté sur plus de 3 000 chiens appartenant à 143 races différentes. Les résultats sont probants. L'association entre l'allèle SNP5 A et la taille est attestée par plusieurs études statistiques à deux exceptions près : les Rottweiler (d'origine allemande) et les Mastiff (d'origine anglaise, très ancienne) pour lesquels des études ultérieures devront être entreprises (Figure 2).

Le gène *IGF1*

Le gène *IGF1* est un déterminant génétique important de la taille des mammifères. Les souris déficientes en *IGF1* ont un poids de naissance correspondant à 60% du poids normal. Chez l'homme, des délétions d'*IGF1* (qui se situe en 12q22-q24.1) ont été rapportées avec une taille à la naissance de moins 3,9 déviations standard [4]. Chez les caniches, la concentration en protéine IGF1 est en relation avec la taille des différentes races : caniches royal, standard, nain, ou toy [5]. Les PWD ayant l'haplotype B ont une concentration en somatomédine C (ou IGF1) moins élevée. Le séquençage du gène *IGF1* (les exons, certains introns et le promoteur) a été effectué dans différentes races de chiens, avec des différences en fonction de la taille, mais le variant causal n'a pu être déterminé.

Conclusions

L'ensemble des résultats fait donc penser que le gène *IGF1* a substantiellement contribué à la variation de taille des chiens domestiques. Puisque toutes les petites races étudiées, dont les histoires sont très éloignées les unes des autres, portent le même haplotype, il est probable que la mutation est survenue très tôt dans l'histoire de l'espèce canine.

Les ossements canins les plus anciens datent d'environ 12 à 15 000 ans [6] et montrent que la diversité des tailles existait déjà au moment de la domestication. Ceux qui ont été retrouvés en Russie correspondent à des squelettes

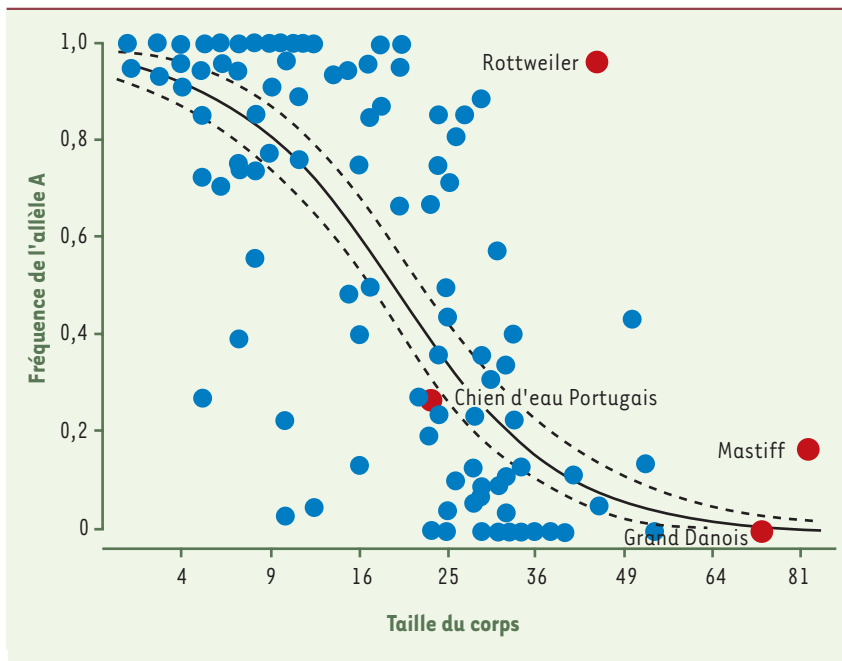


Figure 2. Courbes de régression binomiale de la fréquence de l'allèle SNP5 A sur la racine carrée de la masse moyenne. Les pointillés indiquent l'intervalle de confiance (95 %). Entre 5 et 143 chiens (moyenne = 22) ont été génotypés pour chacune des 143 races (d'après [3]).

des chiens proches des grands Danois (60 à 70 kg). Ceux qui ont été découverts au Moyen-Orient et en Europe sont voisins des Terriers (7 à 9 kg); ils sont beaucoup plus nombreux et se trouvent dans des zones géographiques beaucoup plus étendues. Cet avantage aux petits chiens a fait supposer que la modification d'*IGF1* est survenue très tôt et qu'elle a été maintenue par sélection. Certains auteurs s'interrogent pour savoir si elle fut intentionnelle ou si elle a résulté d'une adaptation à la coexistence avec les populations humaines [7]. La possibilité d'identifier un gène intervenant dans la morphologie en s'appuyant uniquement sur les races de chiens existant aujourd'hui est ainsi démontrée. Il faut toutefois souligner que ce type de recherche représente un travail considérable et qu'il faudra bien choisir l'hypothèse de départ pour qu'il puisse encore porter ses fruits. Mais il peut fournir de précieux renseignements sur la morphogénèse des mammifères, l'homme en particulier. On peut se demander — et on n'ose l'imaginer — si une reproduction dirigée, infligée à

d'autres espèces de mammifères, nous fournirait aujourd'hui le spectacle d'une telle diversité. N'existe-t-il pas, dans l'espèce canine, une plasticité particulière? Car la « création » de bien des chiens de race à la mode est récente et n'a nécessité que quelques siècles et parfois moins³. Si c'est le cas, la réponse se trouve peut-être dans des études voisines de celle qui est rapportée ici. Quant à l'homme, malgré les barrières culturelles et géographiques, sa liberté de procréation le conduit à la panmixie et les isolats sont de plus en plus rares dans les sociétés modernes. N'oublions pas, toutefois, la « dame de Flores ». Les ossements découverts dans l'île de Florès en Indonésie, provenant d'êtres humains vivant il y a environ 18 000 ans, attestent de la très petite taille (un mètre environ) d'*Homo floresiensis* dont l'existence reste encore mystérieuse [8]. ♦

³ L'épagneul Papillon, par exemple, est, parmi les épagneuls, une des races les plus récentes. Apparue à la fin du XIX^e siècle, cette variété serait l'aboutissement de croisements entre Phalène, Chihuahua, Spitz.

IGF1, an allele for the small dogs

RÉFÉRENCES

- Galibert F, André C, Hitte C. Le chien, modèle pour la génétique des mammifères. *Med Sci (Paris)* 2004; 20 : 761-6.
- Sutter NB, Bustamante CD, Chase K, et al. A single allele is a major determinant of small size in dogs. *Science* 2007; 316 : 112-5.
- Sutter NB, Eberle MA, Parker HG, et al. Extensive and breed-specific linkage disequilibrium in *Canis familiaris*. *Genome Res* 2004; 14 : 2388-96.
- Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJL. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996; 335 : 1363-7.
- Eigenmann JE, Patterson DF, Froesch ER. Body size parallels insulin-like growth factor I levels but not growth hormone secretory capacity. *Acta Endocrinol* 1984; 106 : 448-53.
- Olsen SJ. *Origins of the domestic dog*. Tucson, AZ : University of Arizona Press, 1985.
- Tchernov E, Horwitz LK. Body size diminution under domestication: unconscious selection in primeval domesticates. *J Anthropol Archeol* 1991; 10 : 54-75.
- Balter M. Small brains, big fight: *Hobbits* called new species. *Science* 2007; 315 : 583.

REMERCIEMENTS

Je remercie Bertrand Jordan pour ses conseils.

PRIX DESCARTES-HUYGENS

Ledocteur **Hubert Vaudry** (InsermU413) — membre du comité de direction de *Médecine/Sciences* — co-organisateur de « La semaine du cerveau » de Rouen et administrateur de *Science-Action Haute-Normandie*, a reçu le Prix Descartes-Huygens 2006 de l'Académie Royale des Arts et Sciences des Pays-Bas.

Ce Prix, créé en 1993 par les gouvernements français et néerlandais, a pour objet de récompenser chaque année deux scientifiques de très haut niveau, de l'une et l'autre nationalité, qui se sont distingués par la qualité de leurs travaux et par leur contribution au renforcement des liens de coopération entre les deux pays. Le prix est attribué en alternance entre les grands secteurs disciplinaires. En 2006, il concernait le domaine des sciences de la vie.