



Biological Resource Centers
for Domestic Animals

4th International Seminar of CRB-Anim Infrastructure

CRB-Anim : past, present and futur

May 30-31, 2022

Recherche des bases génétiques des épilepsies chez le chien par une approche multi- raciale : des modèles pour les épilepsies humaines

Catherine André, Solenne Correard, Alexandre Homo, Stéphanie Mottier & Pascale Quignon

"Canine genetics" team, IGDR, UMR6290 CNRS Université Rennes 1, Faculté de Médecine

2, avenue du Pr. Léon Bernard, 35043 Rennes Cedex

Chez l'homme, l'épilepsie est la maladie neurologique la plus invalidante, avec un très grand nombre de formes, chacune étant considérée comme une maladie rare. À ce jour, aucune cause génétique de l'épilepsie généralisée n'a encore été trouvée. Il est intéressant de noter que l'épilepsie est également répandue dans l'espèce canine, avec 5% de chiens atteints, chaque race ou groupe de races présentant une forme clinique spécifique avec une prévalence élevée sous-tendant une origine génétique spécifique dans chaque race (Escriou et al., 2019). Nous proposons d'étudier et de comparer différentes formes d'épilepsie chez quatre races de chiens connues pour être prédisposées à l'épilepsie généralisée, et présentant des crises tonico-cloniques, avec une fréquence très différente : Le Grand Bouvier Suisse & le Bouvier Bernois (BMB), ont la même origine géographique et génétique, mais le GBS est très affecté, alors que le BMB l'est beaucoup moins ; le Cane Corso & le Dogue de Bordeaux sont tous deux des Molossoïdes, mais le Cane Corso est sévèrement et fréquemment affecté, alors que le Dogue de Bordeaux l'est moins. Nous avons collecté de grands ensembles d'échantillons dans ces 4 races et, lorsque cela était possible, des portées entières et des parents (échantillons d'ADN et données cliniques). Pour rechercher les gènes et mutations impliqués, nous avons déjà obtenu des données GWAS pour la GSMD. Ici, grâce au financement de CRB-Anim, nous avons pu séquencer les génomes entiers de 5 chiens affectés et non affectés de 2 races (grand bouvier suisse et cane corso).

Nous ajoutons ensuite le séquençage du génome entier de 5 bouviers bernois (3 affectés et 2 non affectés) ainsi que de 5 dogues de Bordeaux (3 affectés et 2 non affectés).

Notre approche originale du "modèle" canin est la suivante : les bouviers bernois étant étroitement apparentés aux grands bouviers suisses, nous nous attendons à trouver des mutations communes conduisant à l'épilepsie dans ces deux races. Et nous faisons également la même hypothèse pour le Cane corso et le Dogue de Bordeaux.

Nous sommes maintenant en train de comparer les séquences génomiques de ces 4 races de chiens (20 chiens) à 3000 WGS d'autres races (chiens non affectés), afin d'identifier les altérations génétiques des 4 races et de trouver les variants communs dans les races 2 par 2 (Bouviers bernois / Grands Bouviers suisses et Cane corso / Dogue de Bordeaux). Ces étapes d'identification et de filtrage des variants ont été réalisées sur la version CanFam 3 du génome canin et sont en cours.

Notre objectif étant que l'identification des bases génétiques des épilepsies dans ces races apporte de nouveaux gènes candidats pour les épilepsies humaines correspondantes et ouvre la voie au développement de nouvelles thérapies pour les humains et les chiens.

Escriou C, Quignon P, André A. Epilepsies idiopathiques raciales: synthèse des caractéristiques cliniques et diagnostiques. Le Nouveau Prat Vét. 2019; N°76.

Gaudin L, Escriou C, Université Claude Bernard (Lyon), et VetAgro Sup. 2011. « Contribution à la caractérisation des épilepsies canines et à son utilisation en tant que modèle des épilepsies humaines ».

Menzer E, Escriou C, Université Claude Bernard (Lyon), et VetAgro Sup. 2014. «Epilepsie du Dogue Argentin, Cane corso et Dogue de Bordeaux : Caractérisation phénotypique et génétique».





Biological Resource Centers
for Domestic Animals

4th International Seminar of CRB-Anim Infrastructure

CRB-Anim : past, present and futur

May 30-31, 2022

Search of the genetic bases of epilepsies in dogs, using a multi-breed approach: models for human epilepsies

Catherine André, Solenne Correard, Alexandre Homo, Stéphanie Mottier & Pascale Quignon

“Canine genetics” team, IGDR, UMR6290 CNRS Université Rennes 1, Faculté de Médecine
2, avenue du Pr. Léon Bernard, 35043 Rennes Cedex

In human, epilepsy is the more disabling neurological disease, with a huge number of forms, each being considered as a rare disease. To date no genetic cause for generalized epilepsy has yet been found. Interestingly, epilepsy is also widespread in the dog species, with 5% of affected dogs, each breed or group of breeds presenting a specific clinical form with high prevalence underlying a specific genetic origin in each breed (Escriou et al., 2019). We propose to study and compare different epilepsy forms in four dog breeds known to be predisposed to generalized epilepsy, and presenting tonic-clonic seizures, with very different frequency: Greater Swiss Mountain dogs & Bernese Mountain dogs (BMD), originate from the same geographic and genetic origin, but GBS are highly affected, while BMD are much less affected; Cane Corso & Dogue de Bordeaux are both Molossoids, but Cane corso are severely and frequently affected, while Dogue de Bordeaux are less often affected. We have collected large sample sets in these 4 breeds and when possible, entire litters and parents (DNA samples and clinical data). To search for the implicated genes and mutations, we had already obtained GWAS data for GSMD. Here, with the CRB-Anim funding, we have been able to sequence the Whole Genomes of 5 affected and unaffected dogs from 2 breeds (Greater Swiss Mountain dogs and Cane corso).

We then further add whole genome sequencing of 5 Bernese Mountain dogs (3 affected and 2 unaffected) as well as 5 Dogue de Bordeaux (3 affected and 2 unaffected).

Our original approach with the dog “model” is the following: Bernese mountain dogs being closely related to Greater Swiss Mountain dogs, we expect to find common mutations leading to epilepsy in these two breeds. And we also make the same hypothesis for Cane corso and Dogue de Bordeaux.

We now are in the process to compare the genomic sequences of these 4 dog breeds (20 dogs) to 3000 WGS of other breeds (unaffected dogs), in order to identify the genetic alterations of the 4 breeds and to find the common variants in the 2 by 2 breeds (Bernese mountain dogs / Greater Swiss Mountain dogs and Cane corso / Dogue de Bordeaux). This variant identification and variant filtering steps have been done on the CanFam 3 version of the canine genome and are in progress.

Our objective being that the identification of the genetic bases of epilepsies in these breeds will bring novel candidate genes for the corresponding human epilepsies and pave the way to the development of new therapies for humans and dogs.

Escriou C, Quignon P, André A. Epilepsies idiopathiques raciales: synthèse des caractéristiques cliniques et diagnostiques. *Le Nouveau Prat Vét.* 2019; N°76.

Gaudin L, Escriou C, Université Claude Bernard (Lyon), et VetAgro Sup. 2011. « Contribution à la caractérisation des epilepsies canines et à son utilisation en tant que modèle des epilepsies humaines ».

Menzer E, Escriou C, Université Claude Bernard (Lyon), et VetAgro Sup. 2014. «Epilepsie du Dogue Argentin, Cane corso et Dogue de Bordeaux : Caractérisation phénotypique et génétique».

