

INRA Prod. Anim.,
2004, Numéro
hors série, 61-66

J.L. VILOTTE

Laboratoire de Génétique biochimique et
de Cytogénétique, Département de
Génétique Animale, Institut National de
la Recherche Agronomique, F-78352
Jouy-en-Josas Cedex

Courriel : vilotte@jouy.inra.fr

Variabilité génétique de la résistance aux Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles chez l'animal

Introduction

L'influence des facteurs génétiques sur la sensibilité aux Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST) est connue dans presque toutes les espèces, y compris l'homme. Cependant, en dehors du gène codant pour la protéine PrP, les autres acteurs cellulaires restent majoritairement inconnus. La connaissance de l'ensemble des gènes impliqués devrait permettre de mieux percer les mécanismes de propagation et de réplication de l'agent infectieux et de déboucher sur la mise en place de nouveaux moyens de

sélection et la recherche de nouvelles voies thérapeutiques.

L'analyse de la sensibilité aux prions dans diverses espèces, y compris l'homme, a rapidement mis en évidence des influences génétiques. Parmi celles-ci, il a été noté dans les cas familiaux de maladie de Creutzfeld-Jacob, de Gerstman-Straüssler-Scheinker et d'insomnie familiale fatale, la présence de mutations au locus *Prnp* localisé sur le chromosome 20. Ce gène code la protéine PrPc dont l'isoforme anormale PrPsc s'accumule dans le cerveau des personnes atteintes (Prusiner 1998). L'importance de ce locus sur la sensibilité à cette maladie a été retrouvée dans plusieurs espèces, parmi lesquelles certains animaux de rente, et analysée notamment par de nombreuses approches de transgénèse chez la souris impliquant notamment son invalidation, qui rend les animaux résistants aux EST (revue : Vilotte et Laude 2002). De nouveaux modèles expérimentaux ont également vu le jour afin d'étudier les mécanismes sous-jacents.

Il a par ailleurs été noté que des animaux porteurs *a priori* d'un même génotype au locus *Prnp* pouvaient présenter une sensibilité différente vis-à-vis de l'infection à prions. Cela laissait supposer l'existence d'autres facteurs génétiques influençant ce caractère.

Résumé

L'influence du polymorphisme au locus *Prnp* sur la sensibilité des animaux aux Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST) est très bien documentée pour l'espèce ovine, avec la mise en évidence d'allèles associés à une plus grande sensibilité des animaux aux EST ou au contraire à une plus grande résistance. Cela a résulté dans la mise en place de nouvelles stratégies de sélection afin de diminuer l'incidence de cette maladie chez cette espèce. Chez d'autres espèces, des études sont en cours, notamment chez la chèvre où plusieurs allèles du gène *Prnp* ont été trouvés. En dehors du locus *Prnp*, d'autres facteurs génétiques influencent la sensibilité des animaux. Le développement des études de cartographie du génome des animaux de ferme a permis la recherche de QTL (Locus agissant sur un caractère quantitatif). Cela a conduit à la mise en évidence de gènes influençant la sensibilité des animaux aux EST, autres que *Prnp*, chez les bovins et les ovins, ainsi que chez la souris, même si l'identification et la validation des gènes concernés restent à déterminer.

Récemment, de nombreuses équipes se sont mises en quête de ces autres gènes, principalement chez la souris mais aussi chez certains ruminants.

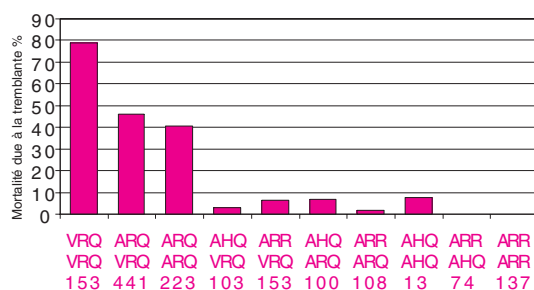
Dans cet article, nous évoquerons les derniers développements concernant les facteurs génétiques ayant un rôle dans le contrôle de la sensibilité aux maladies à prions dans différentes espèces de rentes, et en particulier chez les ruminants. Des modèles expérimentaux récemment mis en œuvre pour l'analyse de ces facteurs seront aussi présentés.

1 / Influence du locus *Prnp* sur la sensibilité des animaux aux EST

1.1 / Le modèle ovin

La protéine PrP est une protéine bien conservée entre espèces. La protéine ovine présente néanmoins plusieurs variants qui diffèrent au niveau de dix codons. Parmi ceux-ci, une corrélation a pu être établie au cours des années 1990 entre la nature des acides aminés en position 136, 154 et 171 et la sensibilité des animaux aux EST (Hunter *et al* 1989, Goldman *et al* 1990, Laplanche *et al* 1993, Westaway *et al* 1994, Belt *et al* 1995, Elsen *et al* 1999 et tableau 1). Certains allèles confèrent aux moutons une forte sensibilité, tel l'allèle VRQ (V en position 136, R en position 154 et Q en position 171) tandis que d'autres, à l'inverse, semblent être associés à une plus grande résistance, notamment l'allèle ARR. L'allèle ARR ou plus précisément l'acide aminé R en position 171 conférerait à la protéine PrPc un rôle de dominant négatif sur la réplication des prions (Perrier *et al* 2002) bien qu'expérimentalement des moutons ARR puissent être infectés par l'agent de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) (Houston *et al* 2003). Cette association entre allèles PrP et sensibilité aux prions a ouvert la voie à la sélection des génotypes résistants. Un tel schéma stratégique nécessitait de s'assurer au préalable que :

Tableau 1. Influence du locus *Prnp* sur l'incidence de la tremblante naturelle, évaluée par le taux de mortalité, au sein du troupeau ovin expérimental INRA du domaine de Langlade. Répartition des ovins selon les allèles du locus *Prnp*. (D'après Elsen *et al* 1999)



- la résistance conférée par l'allèle ARR était efficace contre l'ensemble des souches naturelles de tremblante en condition d'élevage,
- de tels animaux n'étaient pas simplement des porteurs sains,
- le gène n'était pas en déséquilibre de liaison avec des loci contrôlant des caractères d'intérêt zootechnique ; en d'autres termes qu'une sélection sur la résistance à la tremblante ne se ferait pas au détriment de certaines qualités zootechniques.

Ce schéma impliquait également la mise au point de techniques efficaces, à faible coût, de génotypage du locus. Les réponses aux premiers critères sont développées dans l'article Barillet *et al* (2004, ce numéro). On citera ici néanmoins l'obtention récente par l'INRA de souris transgéniques porteuses d'une construction visant à exprimer l'allèle ARR en absence de PrP endogène. Ces animaux devraient permettre d'étudier plus en détail les caractéristiques conférées par ce variant en termes de résistance. Pour répondre à la demande croissante de génotypage au locus *Prnp*, le Groupement d'Intérêt Economique (GIE) LABOGENA, structure associant l'INRA et des partenaires de l'élevage, a mis au point une plate-forme de typage de mutations ponctuelles à haut débit par Polymerase Chain Reaction (PCR) quantitative en temps réel. Ainsi, près de 100 000 analyses ont été effectuées au cours de l'année 2002 au sein de ce laboratoire de référence pour le programme national de sélection des ovins pour la résistance à la tremblante.

Certains allèles modulent la sensibilité des moutons aux EST. Ainsi, dans les conditions naturelles d'infection, les ovins VRQ/VRQ et ARQ/VRQ présentent des durées d'incubation et des incidences cliniques de la maladie différentes (Elsen *et al* 1999). Les mécanismes sous-jacents restent encore assez obscurs. En utilisant des ovins de génotypes ARQ/VRQ ou VRQ/VRQ, exposés de façon identique à la tremblante naturelle, l'équipe du Professeur Schelcher (INRA-ENVT), en collaboration avec le domaine expérimental INRA de Langlade et la Station d'Amélioration Génétique des animaux (INRA), a mis en évidence le schéma de dissémination de l'agent dans l'organisme et la cinétique d'apparition de la PrPsc dans les organes lymphoïdes périphériques et le système nerveux central. Cette étude a permis de confirmer les données existantes sur la pathogénie de la maladie, caractérisée par une longue phase de lymphe-invasion précédant la neuro-invasion, et a montré que si le schéma tissulaire et cellulaire de dissémination de l'agent était identique, la dynamique d'accumulation de la PrPsc dans les tissus lymphoïdes et nerveux était significativement plus lente chez les individus ARQ/VRQ que chez les VRQ/VRQ avec un effet plus marqué au sein du système nerveux central comparé au système lymphoïde.

Source d'informations précieuses, ce type d'approche nécessite néanmoins un investissement considérable en temps et en moyens. La recherche de modèles alternatifs permettant d'étudier plus aisément ces mécanismes

présente un intérêt certain. Parmi ceux-ci, on peut citer l'utilisation de souris et notamment de souris transgéniques (revue : Vilotte et Laude 2002). Plus récemment des modèles cellulaires ont été développés parmi lesquels un modèle capable de propager l'agent infectieux de la tremblante du mouton, au laboratoire de Virologie et Immunologie Moléculaires de l'INRA (Vilette *et al* 2001). Dans ces cellules épithéliales, l'expression inductible de l'allèle VRQ permet la réplication de certaines souches ovines de tremblante. A l'inverse, lorsque l'allèle ARR est exprimé, ces cellules restent résistantes, mimant ainsi la situation naturelle (Sabuncu *et al* 2003). L'analyse de ces cultures suggère des différences d'interactions entre les deux variants PrP et la cellule hôte. Ainsi ce modèle ex-vivo constitue un outil de choix pour analyser les relations existantes entre la structure de la protéine PrPc et la perméabilité à l'infection expérimentale, ce qui pourrait conduire à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la réplication et la propagation de l'agent infectieux.

1.2 / Le modèle caprin

La présence de tremblante dans l'espèce caprine a été documentée au cours du 20^{ème} siècle dans plusieurs pays d'Amérique du Nord (USA, Canada) et d'Europe (France, Grèce, Italie, Suisse et Grande-Bretagne). Des études menées en Angleterre sur une possible association entre un polymorphisme au locus *Prnp* et la susceptibilité des chèvres ont révélé qu'un dimorphisme au codon 142 (I -> M) était corrélé à des modifications de la durée d'incubation tandis que d'autres polymorphismes en position 143 et 240 paraissaient neutres pour ce caractère (Goldmann *et al* 1996). Cette même équipe a également rapporté un polymorphisme affectant le nombre de répétitions de l'octapeptide avec la description d'un allèle ne présentant que trois répétitions de ce peptide au lieu des cinq habituellement trouvées. Cette protéine de plus petite taille serait également associée à un allongement de la période d'incubation (Goldmann *et al* 1998). Une étude récente sur le premier troupeau atteint de tremblante en Grèce a permis de mettre en évidence de nouveaux allèles qui diffèrent par leurs acides aminés en position 21, 23, 49, 154, 168 ou 220. Les chèvres homozygotes HH au codon 143 présenteraient une plus forte sensibilité que les animaux porteurs de génotypes HR ou RR, alors que les animaux porteurs du génotype RH en position 154 seraient plus résistants (Billinis *et al* 2002).

Durant l'année 2002, neuf foyers de tremblante caprine ont été détectés en France. L'incidence d'un polymorphisme au locus *Prnp* a été recherchée par l'INRA en collaboration avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) de Niort. L'étude a porté sur un troupeau dans lequel la maladie s'est déclarée selon un mode épidémique, après que les chèvres aient séjourné en présence d'un troupeau ovin atteint également de tremblante. Le diagnostic a été réalisé sur le tissu cérébral par examen histologique, par des tests en western blot et

en ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), ainsi que par analyse histologique de biopsies des amygdales, effectuées par l'AFSSA de Niort, et par l'équipe PIPR de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT). L'analyse comparée des séquences obtenues entre animaux sains et malades, effectuée au Laboratoire de Génétique Biochimique et de Cytogénétique (LGBC-INRA), a permis de mettre en évidence six mutations affectant les acides aminés aux codons 127, 142, 154, et 211 du gène PrP, et deux mutations muettes aux codons 42 et 138, avec en général des fréquences alléliques très déséquilibrées. Les analyses statistiques préliminaires réalisées par la Station d'Amélioration et de Génétique Animale (INRA) ne permettent pas de conclure à ce stade à une association avec la sensibilité à la tremblante, sachant que l'ensemble des séquençages pertinents pour ce troupeau seront disponibles courant 2004.

1.3 / Autres espèces de rente

A ce jour, le porc semble être naturellement résistant aux EST. Il n'existe pas de cas naturel déclaré d'animaux atteints par la maladie. Des études ont porté sur la résistance de ces animaux inoculés avec de fortes doses de l'agent de l'ESB soit par voie parentérale (intra-crânienne, intra-veineuse et intra-péritonéale), soit par voie orale (Dawson *et al* 1990, Wells *et al* 2003). Seuls les porcs inoculés par voie parentérale ont développé des symptômes, qui ont été confirmés tant par analyse histologique que par inoculation expérimentale de la maladie à des souris à partir de broyats des organes les plus susceptibles d'accumuler l'agent infectieux. A l'inverse, tous ces tests se sont révélés négatifs sur les porcs témoins ou inoculés par voie orale. Ces expériences suggèrent donc qu'il n'existe pas de souche naturelle suffisamment adaptée à cette espèce pour déclencher des signes cliniques ou l'accumulation d'une dose infectieuse détectable chez une souris conventionnelle, mais indiquent en revanche que le porc n'est pas génétiquement résistant.

Une autre espèce qui semble résistante est le lapin. Il est à noter cependant que les publications relatives à ce caractère sont relativement anciennes et ne mentionnent donc pas d'inoculation de l'ESB (Gibbs et Gajdusek 1973, Barlow et Rennie 1976). Une étude récente menée sur des cultures de neuroblastomes de souris infectées en permanence par une souche de tremblante ovine adaptée transfectées par des vecteurs d'expression de la PrPc de lapin suggère que la résistance à la conversion de cette dernière ne réside pas dans la présence d'un acide aminé en particulier mais de plusieurs répartis tout le long de la protéine, qui lui confèrent des caractéristiques structurales particulières (Vorberg *et al* 2003). Il a également été remarqué lors de cette expérience que la présence de PrPc de lapin interférerait avec la conversion de la protéine murine. L'obtention au laboratoire de Biologie du Développement et Reproduction de l'INRA de lapins transgéniques sur-exprimant légèrement (~2x) l'allèle

le de sensibilité ovin VRQ devrait prochainement permettre d'étudier plus finement la part relative de la résistance résultant de la protéine PrP elle-même et du fond génétique.

2 / Recherche d'autres loci ayant une influence sur la sensibilité des animaux aux EST

La variabilité individuelle observée dans les délais d'apparition des symptômes et dans la durée de survie pour des animaux porteurs des mêmes allèles PrP et placés dans des conditions similaires de milieu laissait supposer l'influence d'autres facteurs génétiques. Le développement de la cartographie du génome chez l'homme et la souris, mais aussi dans les principales espèces de rente au cours de ces dernières années, a permis de rechercher des régions chromosomiques ou QTL (Locus agissant sur un caractère quantitatif), impliquées dans la résistance aux maladies à prions. Une telle approche a été initiée chez trois espèces : la souris, le mouton et la vache.

2.1 / Le modèle souris

Il existe chez la souris deux allèles PrP qui diffèrent par deux acides aminés. Des expériences récentes de transgénèse ont permis de démontrer que ce polymorphisme affectait le temps d'incubation des animaux infectés expérimentalement (Moore *et al* 1998). Néanmoins, entre lignées de souris consanguines, portant un même gène *Prnp*, des différences existent également. Ainsi par croisement entre souris de telles lignées, il a été possible de rechercher les régions du génome dans lesquelles sont présents des

gènes autres que *Prnp* qui influencent ce caractère. Quatre expériences sont à ce jour connues dont une menée à l'INRA (Stephenson *et al* 2000, Loyd *et al* 2001, Manolakou *et al* 2001, Moreno *et al* 2002). Les résultats présentés sur le tableau 2 montrent que plusieurs régions du génome influençant la résistance aux maladies à prions ont été identifiées. Cependant, la localisation de plusieurs de ces régions diffère d'une étude à l'autre. Cette apparente contradiction peut facilement s'expliquer du fait des divergences sur un ou plusieurs critères des protocoles expérimentaux mis en place :

- l'emploi de lignées de souris différentes pour l'obtention des F1,
- les souches d'EST et des doses infectieuses inoculées aux animaux,
- les phénotypes des souris mesurés.

Il n'en demeure pas moins que pour certaines études, les QTL identifiés semblent être les mêmes, renforçant ces prédictions. Le ou les gènes sous-jacents à ces QTL restent à identifier.

2.2 / Le modèle ovin

Afin de mettre en évidence des régions chromosomiques autres que *Prnp*, influençant la durée d'incubation à la tremblante du mouton, une étude de recherche de QTL a été conduite à l'INRA (collaboration entre la SAGA, le LGBC, LABOGENA et la PIPR-ENVT). Cette étude, réalisée à l'élevage expérimental INRA de Langlade, a nécessité la production d'une population expérimentale constituée de deux familles de 79 et 73 demi-germains de génotype PrP sensible et identique ARQ/VRQ. Les analyses statistiques préliminaires réalisées à l'aide de 70 marqueurs, ont permis de localiser une région du chromosome 18. Ce travail a également conduit à la mise en évidence d'une com-

Tableau 2. Recherche de QTL chez la souris (lod scores, f : femelles, m : males, c : corrigé pour l'effet sexe). Le lod score indique la vraisemblance de la présence d'un gène influençant le caractère étudié, vraisemblance d'autant plus grande qu'il est élevé.

Répartition des QTL autres que *Prnp* influençant la sensibilité des souris aux EST. (D'après Moreno *et al* 2002)

	Stephensen <i>et al</i> 2000	Lloyd <i>et al</i> 2001	Manolakou <i>et al</i> 2001	Moreno <i>et al</i> 2002
Chromosome 2		8,2	5,7	
Chromosome 4		4,7		2,1f
Chromosome 5				4,7f
Chromosome 6		3,9		2c 3,2f
Chromosome 7	2,2	3,6		3,5c 2,1m 2f
Chromosome 8			5	1,9c 2,8m
Chromosome 9	5,7			
Chromosome 10	2,1			
Chromosome 11	5,6	57,6		
Chromosome 12		6,8		
Chromosome 15			3,7	
Chromosome 17				2,4m 2,5f
Chromosome 18	2,7			
Chromosome 19	2,5			

plexité plus grande de la cartographie comparée de cette région (Cossedu *et al* 2002). L'identification du gène responsable du QTL du chromosome 18 offrirait des perspectives intéressantes, tant du point de vue de la compréhension des mécanismes biologiques de cette maladie, que pour son application en sélection chez les petits ruminants.

Les 70 marqueurs microsatellites typés n'ayant pas permis d'explorer l'ensemble du génome, 60 marqueurs supplémentaires sont en cours de typage.

2.3 / Autres espèces de rente

Dans l'espèce bovine, seuls deux allèles ont été identifiés à ce jour au locus *Prnp*. Ces allèles diffèrent sur le nombre de répétitions de l'octapeptide. Aucune corrélation n'a pu être établie entre ces deux formes de la PrPc et la sensibilité des vaches à l'ESB (Hunter *et al* 1994, Neiberger *et al* 1994). La recherche de QTL en race Holstein a été réalisée à partir de marqueurs micro-satellites répartis en moyenne tous les 20 cM sur l'ensemble du génome. Cette étude a permis de détecter une certaine association entre des marqueurs situés sur les chromosomes 5, 10 et 20 et la susceptibilité des animaux (Hernandez-Sanchez *et al* 2002). Toutefois, les analyses statistiques réalisées ne permettent pas de conclure à la présence ou à l'absence de QTL sur ces chromosomes.

Il est à noter qu'à une exception près, les zones chromosomiques décelées à ce jour sont différentes entre les ruminants et la souris.

Conclusion

Au cours de ces dernières années, un effort considérable, et notamment en France, a porté sur l'affinement de nos connaissances sur le contrôle génétique de la résistance aux EST dans des espèces modèles mais aussi chez les animaux de rente. De telles recherches devraient avoir des conséquences tant d'un point de vue fondamental sur la compréhension des mécanismes cellulaires qui conduisent à la propagation et à la réplication de l'agent infectieux que d'un point de vue appliqué avec la mise en place de schémas de sélection favorisant les caractères de résistance chez les ovins en particulier et l'aide à la recherche de thérapies chez l'homme.

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement O. Andréoletti (PIPR ENVT-INRA), B. Bed'Hom (GIE LABOGENA), F. Barillet (SAGA INRA), D. Mariat et G.M. Cossedu (LGBC INRA) pour m'avoir fourni des données non publiées et G. Tilly (LGBC INRA) pour la lecture critique de ce papier.

Références

- Barlow R.M., Rennie J.C., 1976. The fate of ME7 scrapie infection in rats, guinea-pigs and rabbits. *Research in Veterinary Sciences*, 21, 110-111.
- Barillet F., Palhière I., Astruc J.M., Brochard M., Aguerre X., Fidelle F., Arranz J.M., Belloc J.P., Briois M., Frégeat G., Soulas C., Andreoletti O., Corbière F., Schelcher F., 2004. Le programme français d'éradication de la tremblante du cheptel ovine fondé sur l'utilisation de la génétique. *Productions Animales*, Numéro hors série, 87-100.
- Belt P.B.G.M., Muilemen I.H., Schreuder B.E.C., Bos-de Ruijter J., Gielkens A.L.J., Smits M.A., 1995. Identification of five allelic variants of the sheep PrP gene and their association with natural scrapie. *Journal of General Virology*, 76, 509-517.
- Billinis C., Panagiotidis C., Psychas V., Argyroudou S., Nicolaou A., Leontides S., Papadopoulos O., Sklaviadis T., 2002. Prion protein gene polymorphisms in natural goat scrapie. *Journal of General Virology*, 83, 713-721.
- Cossedu G.M., Oustry-Vaiman A., Jégo B., Moreno C.R., Taourit S., Cribiu E.P., Elsen J.M., Vaiman D., 2002. Sheep human comparative map in a chromosome region involved in scrapie incubation time shows multiple breakpoints between human chromosomes 14 and 15 and sheep chromosomes 7 and 18. *Chromosome Research*, 10, 369-378.
- Dawson M., Wells G.A.H., Parker B.N.J., Scott A.C., 1990. Primary parenteral transmission of bovine spongiform encephalopathy to the pig. *Veterinary Record*, 127, 338-339.
- Elsen J.M., Amigues Y., Schelcher F., Ducrocq V., Andreoletti O., Eychenne F., Vu Tien Khang J., Poivey J.P., Lantier F., Laplanche J.L., 1999. Genetic susceptibility and transmission factors in scrapie: detailed analysis of an endemic in a closed flock of Romanov. *Archive of Virology*, 144, 431-445.
- Gibbs C.J. Jr., Gajdusek D.C., 1973. Experimental subacute spongiform virus encephalopathies in primates and other laboratory animals. *Science*, 182, 67-68.
- Goldmann W., Hunter N., Foster J.D., Salbaum J.M., Beyreuther K., Hope J., 1990. Two alleles of a neural protein gene linked to scrapie in sheep. *Biochemistry*, 87, 2476-2480.
- Goldmann W., Martin T., Foster J., Hughes S., Smith G., Hughes K., Dawson M., Hunter N., 1996. Novel polymorphisms in the caprine PrP gene: a codon 142 mutation associated with scrapie incubation period. *Journal of General Virology*, 77, 2885-2891.
- Goldmann W., Chong A., Foster J., Hope J., Hunter N., 1998. The shortest known prion protein gene allele occurs in goats, has only three octapeptide repeats and is non-pathogenic. *Journal of General Virology*, 79, 3173-3176.
- Hernandez-Sanchez J., Waddington D., Wiener P., Haley C.S., Williams J.L., 2002. Genome-wide search for markers associated with bovine spongiform encephalopathy. *Mammalian Genome*, 13, 164-168.
- Houston F., Goldmann W., Chong A., Jeffrey M., Gonzalez L., Foster J., Parnham D., Hunter N., 2003. BSE in sheep bred for resistance to infection. *Nature*, 423, 498.
- Hunter N., Foster J.D., Dickinson A.G., Hope J., 1989. Linkage of the gene for the scrapie-associated fibril protein (PrP) to the Sip gene in Cheviot sheep. *Veterinary Record*, 124, 364-366.
- Hunter N., Goldmann W., Smith G., Hope J., 1994. Frequencies of PrP gene variants in healthy cattle and cattle with BSE in Scotland. *Veterinary Record*, 135, 400-403.
- Laplanche J.L., Chatelain J., Westaway D., Thomas S., Dussaucy M., Brugere-Picoux J., Launay J.M., 1993. PrP polymorphisms associated with natural scrapie discovered

by denaturing gradient gel electrophoresis. *Genomics*, 15, 30-37.

Lloyd S.E., Onwuazor O.N., Beck J.A., Mallinson G., Farrall M., Targonski P., Collinge J., Fisher E.M., 2001. Identification of multiple quantitative trait loci linked to prion disease incubation period in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 98, 6279-6283.

Manolakou K., Beaton J., McConnell I., Farquar C., Manson J., Hastie N.D., Bruce M., Jackson I.J., 2001. Genetic and environmental factors modify bovine spongiform encephalopathy incubation period in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 98, 7402-7407.

Moore R.C., Hope J., McBride P.A., McConnell I., Selfridge J., Melton D.W., Manson J.C., 1998. Mice with gene targeted prion protein alterations show that Prnp, Sinc and Prni are congruent. *Nature Genetics*, 18, 118-125.

Moreno C.R., Lantier I., Lantier F., Andreoletti O., Vaiman D., Sarradin P., Eyche F., Cribiu E.P., Cosseddu G.M., Elsen J.M., 2002. Transposition to sheep of mouse quantitative trait loci influencing susceptibility to prion diseases. *Proceedings 7th WCGALP, Montpellier, France, Communication*, 13-21.

Neibergs H.L., Ryan A.M., Womack J.E., Spooner R.L., Williams J.L., 1994. Polymorphism analysis of the prion gene in BSE-affected and unaffected cattle. *Animal Genetic*, 25, 313-317.

Perrier V., Kaneko K., Safar J., Vergara J., Tremblay P., DeArmond S.J., Cohen F.E., Prusiner S.B., Wallace A.C., 2002. Dominant-negative inhibition of prion replication in transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 99, 13079-13084.

Prusiner S.B., 1998. Prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 95, 13363-13383.

Sabuncu E., Petit S., Le Dur A., Lan Lai T., Vilotte J.L., Laude H., Vilette D., 2003. PrP polymorphism tightly control sheep prion replication in cultured cells. *Journal of Virology*, 77, 2696-2700.

Stephenson D.A., Chiotti K., Ebeling C., Groth D., DeArmond S.J., Prusiner S.B., Carlson G.A., 2000. Quantitative trait loci affecting prion incubation time in mice. *Genomics*, 69, 47-53.

Vilette D., Andreoletti O., Archer F., Madelaine M.F., Vilotte J.L., Lehmann S., Laude H., 2001. Ex vivo propagation of infectious sheep scrapie agent in heterologous epithelial cells expressing ovine prion protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 98, 4055-4059.

Vilotte J.L., Laude H., 2002. Transgenesis applied to transmissible spongiform encephalopathies. *Transgenic Research*, 11, 547-564.

Vorberg I., Groschup M.H., Pfaff E., Priola S.A., 2003. Multiple amino acid residues within the rabbit prion protein inhibit formation of its abnormal isoform. *Journal of Virology*, 77, 2003-2009.

Wells G.A.H., Hawkins S.A.C., Austin A.R., Ryder S.J., Done S.H., Green R.B., Dexter I., Dawson M., Kimberlin R.H., 2003. Studies of the transmissibility of the agent of bovine spongiform encephalopathy to pigs. *Journal of General Virology*, 84, 1021-1031.

Westaway D., Zuliani V., Cooper C.M., DaCosta M., Neuman S., Jenny A.L., Detwiler L., Prusiner S.B., 1994. Homozygosity for prion alleles encoding glutamine-171 renders sheep susceptible to natural scrapie. *Genes and Development*, 8, 959-969.

Abstract

Genetic variability of susceptibility to TSE in animals

The influence of the Prnp polymorphism on animal susceptibility towards transmissible spongiform encephalopathies (TSE) is well described in sheep with the identification of alleles associated with a higher or lower resistance. This has resulted in a selection process that is trying to decrease the incidence of this illness in that species. In other species, studies are

currently performed, especially in goats where several Prnp alleles have been observed. Beside the Prnp locus, other genetic factors act on the animal's susceptibility. The development of genome mapping projects in farm animals has allowed the search for QTL (Quantitative Trait Loci). This has resulted in the identification of other genes than Prnp that influence the susceptibility of animals towards TSE, although the full characterisation and validation of these genes remain to be performed.