



Assignation de parentés pour les populations françaises de petits ruminants en sélection

Flavie Tortereau, Isabelle Palhiere Palhière, Carole Moreno-Romieux Moreno, Gwenola Tosser-Klopp, L. Barbotte, Gilles Lagriffoul, P. Martin, Félicie Lahalle-Faucon, Jérôme Raoul

► To cite this version:

Flavie Tortereau, Isabelle Palhiere Palhière, Carole Moreno-Romieux Moreno, Gwenola Tosser-Klopp, L. Barbotte, et al.. Assignation de parentés pour les populations françaises de petits ruminants en sélection. 21. Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants, Dec 2014, Paris, France. pp.411. hal-02742664

HAL Id: hal-02742664

<https://hal.inrae.fr/hal-02742664>

Submitted on 3 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Assignation de parentés pour les populations françaises de petits ruminants en sélection

TORTEREAU F. (1), PALHIÈRE I. (1), MORENO C. (1), TOSSER-KLOPP G. (1), BARBOTTE L. (2), LAGRIFFOUL G. (3), MARTIN P. (4), LAHALLE-FAUCON F. (2), RAOUL J. (3)

(1) INRA – GenPhySE, chemin de Borde Rouge, 31326 Castanet-Tolosan cedex

(2) LABOGENA-DNA - Domaine de Vilvert, 78352 Jouy en Josas Cedex

(3) Institut de l'Élevage, DGEF, Chemin de Borde Rouge, 31326 Castanet-Tolosan cedex

(4) CAPGENES - Route de Chauvigny, 86550 Mignaloux Beauvoir

RESUME - L'obtention des filiations complètes dans les filières de petits ruminants est très contraignante. Cela constitue un obstacle majeur à l'engagement des éleveurs en sélection et induit, pour certaines races, des généalogies incomplètes qui affectent l'efficacité de leurs schémas. Les marqueurs moléculaires sont de bons outils pour permettre d'assigner *a posteriori* les parentés des animaux. Des enquêtes menées auprès des éleveurs et gestionnaires de schémas de sélection ont confirmé l'intérêt certain pour cette technique qui pourrait être déployée sur le terrain si le coût proposé reste raisonnable. Trente populations ovines françaises ont ainsi été génotypées sur des puces à haute densité de marqueurs (800 000 ou 60 000 SNP) afin de ne retenir que les marqueurs les plus informatifs dans les races françaises. Un panel de 249 SNP a été retenu, ces SNP ayant correspondu aux critères stringents établis sur le pourcentage de typages présents, la fréquence allélique, le respect de l'équilibre de Hardy-Weinberg, les compatibilités mendéliennes ainsi que leur répartition sur le génome. La sélection d'un groupe de marqueurs pour l'espèce caprine est en cours.

Parentage assignment in the French sheep and goats populations under selection

TORTEREAU F. (1), PALHIÈRE I. (1), MORENO C. (1), TOSSER-KLOPP G. (1), BARBOTTE L. (2), LAGRIFFOUL G. (3), MARTIN P. (4), LAHALLE-FAUCON F. (2), RAOUL J. (3)

(1) INRA – GenPhySE, chemin de Borde Rouge, 31326 Castanet-Tolosan cedex

SUMMARY - Complete and accurate pedigree information is difficult to get in small ruminants. This results in less and less farms involved in selection schemes and in a loss of efficiency of those selection schemes. Molecular DNA markers are tools of choice for assigning parentage after animal birth. A questionnaire has been submitted to breeders and selection scheme managers and results point out their interest in such a technique which could spread out if it is proposed at a reasonable cost. Thirty French sheep populations have been genotyped with high density SNP chips (800,000 or 60,000 markers) in order to only select informative markers in these breeds. A 249 SNP panel was retained, those SNP having passed through stringent filters on call-freq, minor allele frequency, Hardy-Weinberg equilibrium, Mendelian compatibilities and their position on the genome. The SNP panel for goat assignment is under construction.

INTRODUCTION

Dans des élevages, dont la taille s'accroît et dont la main-d'œuvre est de plus en plus restreinte, l'obtention des filiations des animaux devient très contraignante pour les luttes naturelles. Cela impose le passage à la monte en main ou bien à la conduite des accouplements en de nombreux lots, activités coûteuses en temps, et même impossibles à réaliser au pâturage alors que les parcelles se sont considérablement agrandies dans les exploitations. L'obtention des paternités est ainsi considérée comme un frein important au maintien, à la création et au renouvellement des élevages de sélection. Au-delà des conséquences en termes d'attractivité du métier de sélectionneur, les filiations incomplètes induisent une perte d'efficacité du schéma notamment via une perte de précision au niveau de l'évaluation génétique. Les taux de paternités connues sont de 50% dans les élevages caprins en contrôle laitier officiel. Dans l'espèce ovine, ce même taux varie de 24% en moyenne chez les races rustiques à 82% en moyenne dans les races bouchères.

Les marqueurs génétiques peuvent cependant contribuer à une meilleure connaissance des parentés :

- a) si les parentés sont établies *a priori* (système déclaratif), les marqueurs peuvent les confirmer ou les infirmer, en détectant les parentés fausses ;
- b) si les parentés sont inconnues, les marqueurs peuvent permettre de les déterminer, et on parle alors d'assignation. Le taux de parenté inconnue en vigueur dans les programmes de sélection des petits ruminants et les

difficultés actuelles liées à l'établissement des paternités dans ces filières font de l'assignation un enjeu jugé stratégique par les responsables professionnels des dispositifs génétiques ovins et caprin.

L'action OPA « Obtention des Paternités par Assignation » financée par France Génétique Elevage, est portée par l'UMT GGPR « Gestion génétique et génomique des Petits Ruminants » associant l'Institut de l'Élevage et l'INRA en partenariat avec Labogéna-DNA, Capgènes (unique Entreprise de Sélection caprine) et Ovi-Test (Entreprise de Sélection Lacaune Viande). Ce projet vise à établir deux jeux de SNP (Single-Nucleotide Polymorphism) minimum qui seront proposés à un coût le plus réduit possible et qui permettront une assignation totale (ainsi que le génotypage de gènes majeurs intéressants pour la sélection) dans l'ensemble des races ovines pour l'un et caprines pour le second. Ce projet inclut également une mesure de l'intérêt des éleveurs pour l'assignation en matière de volume selon les prix et modalités de mise en œuvre proposés. L'objectif de cet article est de présenter les souhaits des éleveurs ovins viande et caprins en matière d'assignation ainsi que les premiers résultats obtenus pour le panel de marqueurs dédié à l'assignation chez les ovins.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. DETERMINATION DU PANEL DE MARQUEURS OVIN

Pour mener à bien ce projet, les trente principales races ovines françaises ont été étudiées. Une trentaine d'animaux par race, les moins apparentés possibles, ont été

échantillonnés et génotypés pour la première fois en France en ovins, avec une puce de très haute densité en marqueurs moléculaires (800 000 SNP – Illumina©) pour 27 populations. Les trois autres populations avaient été génotypées auparavant avec une puce de moindre densité (54 000 SNP - Illumina ©). L'objectif de ce génotypage est double : la caractérisation de la diversité allélique qui existe au sein des populations françaises puis la sélection d'un sous-ensemble de SNP utilisable pour l'assignation dans chacune des races. La qualité du panel pour l'assignation de parenté a pu être évaluée sur un dispositif expérimental ovin.

Les principaux critères pris en compte pour le choix des marqueurs ont été :

- la qualité technologique (ou taux de chute), correspondant au pourcentage d'individus génotypés avec succès pour le marqueur, obtenus pour chaque SNPs
- les MAF ou Minor Allele Frequency (fréquence de l'allèle le plus rare), des marqueurs dans chacune des races considérées.
- le respect de l'équilibre de Hardy-Weinberg, avec un seuil $\alpha=0,01$ pour compenser les faibles effectifs qui peuvent facilement entraîner un écart à l'équilibre de Hardy-Weinberg.
- la qualité de la transmission mendélienne des marqueurs entre parents et descendants, testée sur des dispositifs expérimentaux complémentaires.
- la distribution des marqueurs sur les chromosomes.

1.2. TEST DU PANEL OVIN

1.2.1 Dispositif animal

Les SNP retenus sont testés sur un dispositif expérimental INRA (projet SheepSNP QTL) reposant sur les races Romane et Lacaune. Ici, nous avons retenu 480 agneaux que nous avons cherché à assigner à 32 pères. Ces animaux avaient été génotypés sur des puces de 54 000 SNP donc les génotypes aux SNP d'assignation étaient disponibles.

1.2.2 Méthode d'assignation

Les tests d'assignation ont été réalisés sur les paternités seulement : les trios testés étaient constitués d'un agneau, sa mère déclarée (supposée vraie) et un père parmi la liste des pères probables. Pour cela, nous avons calculé le rapport de vraisemblance $L(H1)/L(H2)$. Les vraisemblances $L(H1)$ et $L(H2)$ correspondent respectivement aux vraisemblances des génotypes des descendants sachant les génotypes de leurs deux parents et aux vraisemblances des génotypes des descendants sachant les génotypes de leur mère. Les rapports de vraisemblances ainsi calculés, les probabilités associées ainsi que les nombres d'incompatibilités mendéliennes ont été traités pour fournir en sortie des listes d'animaux 1) assignés à un seul père, 2) assignés à plusieurs pères et 3) non assignés.

1.3. INTERET DES ELEVEURS POUR L'ASSIGNATION

En complément de l'élaboration et du test du panel d'assignation ovin, deux enquêtes ont été réalisées (i) auprès des éleveurs sélectionneurs et/ou en contrôle de performances et (ii) auprès des gestionnaires de schéma des filières ovin viande et caprin lait.

L'enquête à destination des éleveurs a été diffusée via un logiciel de création et de mise en ligne (LimeSurvey) auprès de 500 éleveurs ovins (soit environ 50% des éleveurs en sélection) et de plus de 350 éleveurs caprins (soit environ 50% des éleveurs en sélection). En plus des renseignements permettant de caractériser les élevages (races présentes, systèmes de reproduction, etc.), cette enquête a permis d'évaluer l'intérêt des éleveurs pour cette technique, de quantifier un volume annuel d'animaux potentiellement assignés et de déterminer l'investissement financier que l'éleveur considère acceptable pour une utilisation en routine.

Les gestionnaires ont pour leur part été sollicités sur la base d'entretiens semi-directifs : l'Organisme et Entreprise de Sélection (OES) Capgènes pour les caprins et sept gestionnaires d'OES représentant plus de 80% des principales races ovines allaitantes. Leur opinion a été recueillie autour de plusieurs thèmes :

- les différentes stratégies d'utilisation d'un panel de marqueurs (assignation, contrôle de filiation, raisonnement collectif ou individuel par élevage, types d'animaux assignés, propriété des résultats, etc...)
- les modalités de mise en œuvre (opérateur réalisant le prélèvement, mode de prélèvement, résultat rendu, gestion de l'information).
- la hiérarchisation des facteurs de réussite et d'échec pour un déploiement de l'assignation.

2. RESULTATS

2.1. UN PANEL D'ASSIGNATION POUR LES RACES OVINES FRANÇAISES

Les trente principales races ovines ayant été génotypées sur des puces de densités différentes en SNP seuls les 42 230 SNP communs aux deux outils de génotypage ont été pris en compte dans l'analyse.

2.1.1. Sélection sur le taux de chute

Le taux de chute moyen de ces 42 230 SNP est de 0,985. Un premier filtre a été de ne conserver que les SNP qui ont un taux de chute supérieur ou égal à 0,99, ce qui a réduit le nombre de SNP candidats à 32 692.

2.1.2. Sélection sur la MAF

Pour chacun de ces SNP, les MAF ont été calculées dans chacune des populations étudiées. Pour être retenu dans le panel d'assignation, un SNP doit, notamment, avoir une MAF élevée dans le plus grand nombre de populations possible. Chaque SNP ayant des MAF différentes entre les populations, les critères suivants ont été appliqués :

- la MAF doit être supérieure à 0,10 dans les 30 populations
- la MAF doit être comprise entre 0,10 et 0,20 dans une seule population au maximum
- la MAF doit être comprise entre 0,2 et 0,3 dans 10 populations au maximum
- la MAF doit être supérieure ou égale à 0,3 dans 20 populations au minimum.

En utilisant ces critères, le nombre de SNP candidats est passé de 32 692 à 1 929.

2.1.3. Sélection sur les autres critères

Le test de l'équilibre de Hardy-Weinberg a permis de retirer 453 SNP qui n'étaient pas à l'équilibre. Les 1 476 SNP restants ont été examinés sur des dispositifs de détection de QTL afin d'exclure les SNP pour lesquels il y a des incompatibilités mendéliennes. Finalement, 1 432 SNP ont passé ces différents filtres et peuvent être inclus dans un panel d'assignation. Afin de limiter le nombre final de SNP, la dernière étape de choix des marqueurs a été de retenir des SNP répartis de façon homogène le long du génome (environ 1 SNP tous les 10 Mb de façon à réaliser des tests marqueurs par marqueurs aussi indépendants entre eux que possible), en privilégiant les SNP avec les meilleurs critères de MAF. Finalement, 249 SNP ont été sélectionnés. Ces SNP se caractérisent par une MAF moyenne égale à 0,387. Dans chacune des trente populations étudiées il y a au moins 200 SNP sur les 249 sélectionnés qui ont une MAF supérieure ou égale à 0,30 (figure 1).

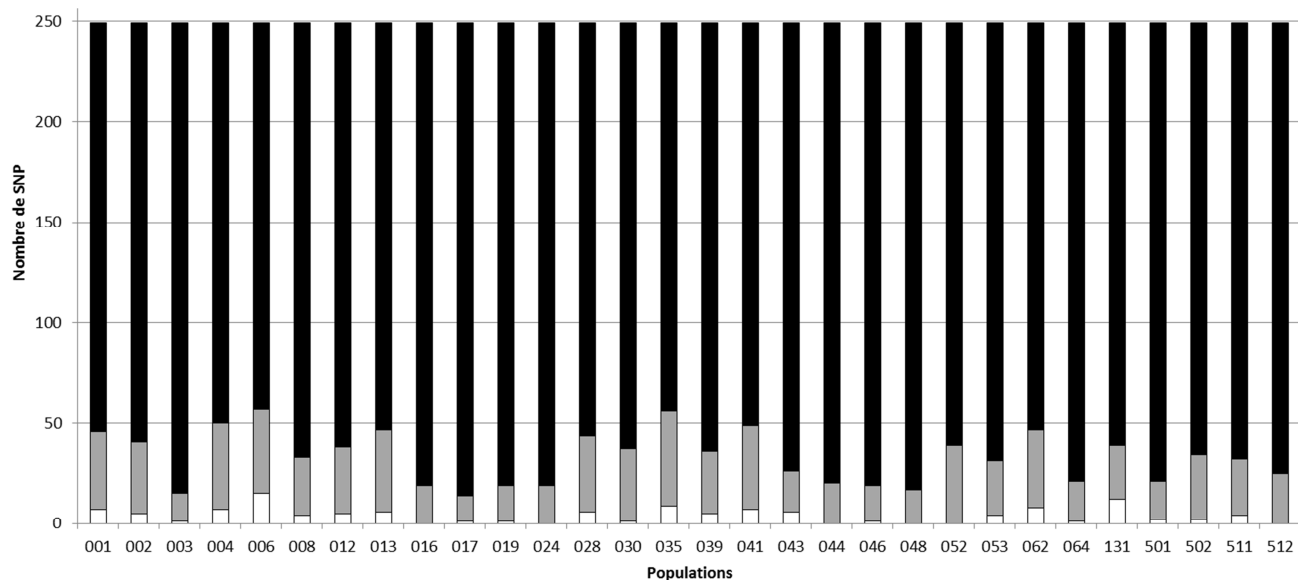


figure1 : Nombre de SNP du panel retenu ayant une MAF $\geq 0,30$ (noir), comprise entre 0,2 et 0,30 (gris) ou comprise entre 0,1 et 0,2 (blanc) dans chacune des populations étudiées.

2.2. ASSIGNATION D'UN DISPOSITIF EXPERIMENTAL

Les premiers tests d'assignation ont été réalisés avec le panel de 249 SNP sélectionné précédemment.

Parmi les 480 agneaux testés:

- 413 agneaux ont été assignés à un père unique,
- aucun agneau n'a été assigné à deux pères,
- 67 agneaux n'ont pas été assignés du tout.

Concernant les agneaux mono-assignés, il n'y a eu aucune erreur par rapport aux vrais pères connus. Parmi les 67 agneaux non-assignés, 51 d'entre eux avaient beaucoup de génotypes manquants ($>30\%$). Pour neuf agneaux, c'est la mère qui a de nombreux génotypes manquants ($>30\%$). Enfin, pour quatre agneaux, la mère déclarée n'est pas la vraie mère génétique, et pour les trois derniers agneaux, la mère génétique n'est pas la mère déclarée et aucun des pères proposés n'est le père génétique (ce qui montre l'absence de faux-positifs). Ainsi, sur les 480 agneaux, on pouvait espérer en assigner 429 (sans les 51 à faibles qualités de génotypes) ce qui nous donne un taux de réussite de 96,3%.

Des panels de SNP plus restreints ont été testés. Avec 200 SNP, les résultats obtenus sont identiques à ceux obtenus avec les 249 SNP. Avec 150 SNP, 415 agneaux ont été assignés à un père unique (sans erreur par rapport au père déclaré). Les deux agneaux nouvellement assignés sont des agneaux pour lesquels les mères ne sont pas les bonnes, et la diminution du nombre de marqueurs a engendré une diminution du nombre d'incompatibilités mendéliennes côté paternel, sous le seuil arbitraire que nous nous étions fixé (≤ 2 , soit un taux de 1%). Avec 100 SNP, 414 agneaux sont assignés à un père unique (sans erreur par rapport au père déclaré) et 3 agneaux sont assignés à 2 pères (leur père déclaré et leur grand-père paternel).

2.3. UN INTERET CERTAIN MAIS A UN COUT ABORDABLE.

Concernant l'enquête éleveurs, nous avons obtenu les réponses de 201 éleveurs ovins viande et 121 éleveurs caprins. Les répondants, plutôt jeunes en moyenne, sont bien représentatifs des races connues au contrôle de performances. Ils sont pour la plupart adhérents à une OS (90%) et ont des tailles (380 en ovins et 249 en caprins) de cheptel supérieures à la moyenne (respectivement 200 et 150). L'assignation est une technique jugée intéressante par 75% des répondants en ovin et 90% en caprin. Les animaux de renouvellement (mâles et femelles) sont la cible principale pour les deux espèces (plus de 60% des réponses). Cependant la sous-catégorie « races bouchères » se

distingue par une proportion supérieure de répondants souhaitant assigner l'ensemble des agneaux. Ce résultat peut s'expliquer par une connaissance actuellement exhaustive des paternités dans les élevages en sélection de ces races. Les figures 3 et 4 représentent le consentement à payer par les éleveurs avec d'une part le coût d'opportunité (prix qu'il juge équivalent à leur coût actuel pour obtenir leur paternité) et le prix maximum. On observe une cassure autour de 6 € confirmant un coût de revient nécessairement faible pour envisager le développement de la technique en élevage. En effet, à 10€ l'assignation, seuls 45% des éleveurs caprins et 30% des éleveurs ovins sont prêts à envisager l'assignation sur leur exploitation.

Pour les gestionnaires de programme de sélection, le développement de l'assignation ne s'envisage que collectivement et en étroite association avec les données gérées dans les Systèmes Nationaux d'Information Génétique (SNIG). Etant donné les tailles importantes de troupeau et l'objectif de moindre pénibilité pour l'obtention des parentés, l'ensemble des gestionnaires enquêtés affirme que le processus doit valoriser les informations existantes (inventaires présents dans les SNIG) et mettre à jour les parentés, une fois établies par assignation, dans les outils utilisés actuellement (mise à jour des outils éleveurs via les SNIG) sur le même modèle que celui développé pour la gestion des génotypes PrP en ovins. La cible privilégiée reste les animaux de renouvellement s'accompagnant, pour les races ovines bouchères, des mâles et femelles diffusés en France ou à l'export. Les facteurs les plus fréquemment cités qui joueraient sur le volume d'assignation sont par ordre d'importance : le prix par individu assigné, la gestion en lien avec les SNIG, la rapidité de restitution des résultats et les mutations causales présentes sur le panel.

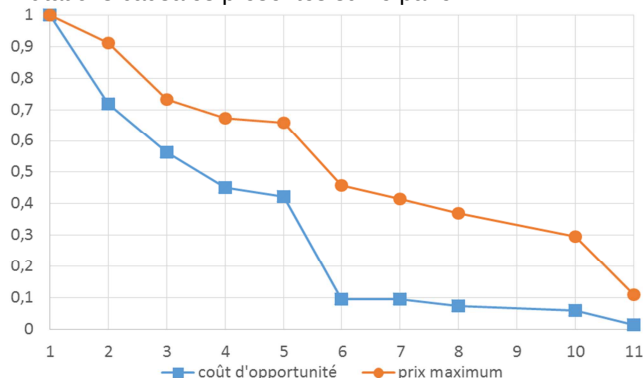


figure 3 : % cumulé d'éleveurs ovins consentant à payer l'assignation en fonction du prix par individu (en euros).

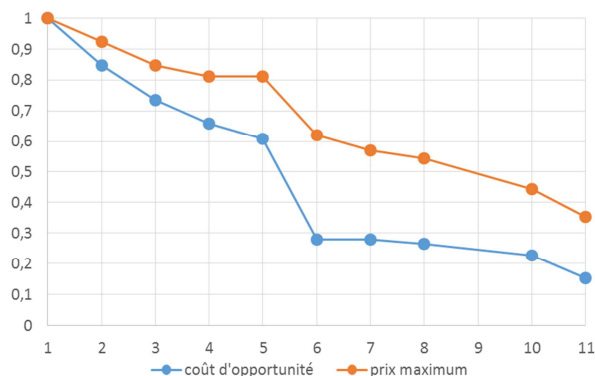


figure 4 : % cumulé d'éleveurs caprins consentant à payer l'assignation en fonction du prix par individu (en euros).

3. DISCUSSION

L'assignation de parentés est un enjeu fort dans le secteur des petits ruminants. Les résultats des enquêtes permettent d'apprécier les freins et facteurs de réussite au déploiement de la technique et notamment de préciser les déterminants du volume. Les enquêtes ont également permis de réaliser une première communication sur l'assignation et son principe auprès des éleveurs et d'initier la réflexion avec les gestionnaires sur les différentes stratégies envisageables. Les résultats obtenus sont encourageants même si la propension à répondre, probablement influencée par l'intérêt pour l'objet de l'enquête, peut conduire à surestimer cet intérêt. Les caractéristiques « moyennes » des répondants, bien que peu nombreux : éleveurs en sélection, plutôt jeunes, avec des tailles de troupeau sensiblement supérieures à la moyenne, correspondent bien en effet à la cible d'éleveurs, *a priori*, disposés à développer l'assignation dans leur troupeau. A court terme, le déploiement dans les élevages risque d'être ralenti par le prix. A titre d'exemple un prix unitaire de 6 € par échantillon correspond, en petits ruminants, à un coût de l'ordre de 35/40€ par UGB. Et nous sommes encore très loin du coût annoncé par les différents laboratoires (entre 10 et 20 €)... Le déploiement de l'assignation dans nos espèces passe donc par un défi logistique et technologique visant à assurer, aux programmes de sélection un service efficace et à moindre coût. En pratique, les 249 SNP retenus dans cette étude permettent d'envisager l'assignation dans la majorité des races ovines françaises puisque les MAF observées pour ces marqueurs sont en moyenne de 0,387. Les tests réalisés sur le dispositif expérimental confirment l'efficacité des SNP retenus pour faire de l'assignation. Cependant, afin de réduire le coût de l'outil proposé (lié, avec les techniques disponibles aujourd'hui, au nombre de marqueurs génotypés), nous allons tenter de diminuer encore le nombre de marqueurs en proposant des stratégies alternatives d'assignation telle que l'assignation du père sachant la mère confirmée par contrôle de filiation. Des analyses par simulations basées sur les données produites dans cette étude devront ainsi permettre d'ajuster au mieux le nombre de SNP nécessaires à l'assignation de parenté dans les populations ovines françaises. Côté bovins laitiers français, un panel total de 200 SNP est utilisé pour l'assignation, comprenant le panel de 100 marqueurs établi par l'ISAG (International Society for Animal Genetics) et 100 marqueurs complémentaires retenus pour assigner au mieux les populations françaises (Barbotte et al., 2012). Les auteurs ont montré qu'en-deçà de 150 SNP le risque de fausse assignation en l'absence du vrai père augmentait en bovin lait. Chez les ovins, un panel de 88 SNP a été établi par l'ISAG en utilisant une vingtaine de races internationales dont la race Lacaune (Kijas et al., 2012). Parmi ces 88 SNP, seuls 2 d'entre eux passent tous les filtres que nous avons fixés (avant le tri sur les positions chromosomiques). Le panel

international ne semble donc pas optimal pour l'assignation de parentés dans les races ovines françaises et nous avons choisi de ne pas les retenir. En Amérique du Nord également, un panel d'assignation de 109 SNP dédié aux races locales a été développé et contient seulement 32 marqueurs communs avec le panel international (Heaton et al., 2014). Néanmoins, malgré le choix d'un panel *a priori* plus efficace les premiers tests que nous avons réalisés montrent que le passage de 200 à 150 puis 100 marqueurs entraîne une augmentation du risque de poly-assignation. Ces tests, réalisés dans des conditions particulièrement favorables (mères génotypées et peu de pères) vont être reconduits, sous différentes conditions notamment défavorables (absence dans les pères possibles du « vrai » père, pères apparentés), sur des animaux de race BMC prélevés en ferme. Les résultats de ces analyses complémentaires participeront à la définition du nombre minimum de SNP nécessaires.

La méthode d'assignation présentée ici suppose que l'ensemble du renouvellement femelle et mâle soit génotypé. Cette situation ne peut être envisagée que dans un cas où le prix de l'outil serait très bas (4-5€). Il est donc nécessaire d'envisager des stratégies minimisant le nombre d'animaux analysés tout en conservant une certaine qualité de la connaissance des généalogies dans la population notamment pour les femelles de niveau génétique élevé. En connaissant l'exhaustivité des génotypes des mâles reproducteurs on pourrait raisonner la part d'agneaux qu'il est nécessaire d'analyser pour assigner à la fois les mâles de renouvellement et les mères ne disposant pas de filiation maternelle (assignation du grand-père maternel quand il est *a priori* inconnu ou valorisation du génotype du grand-père maternel quand il est *a priori* connu). Des analyses de faisabilité et des développements de programmes sont en cours pour permettre cette stratégie d'assignation, moins directe que celle présentée dans cet article, mais certainement économiquement plus acceptable en élevage. Chez les caprins, les génotypes sont en cours sur les populations françaises. Au final, une dizaine de races sera échantillonnée. Le panel qui sera produit par cette étude sera le premier panel d'assignation disponible au monde pour l'espèce caprine.

CONCLUSION

Cette étude a permis de sélectionner des marqueurs utilisables pour de l'assignation de parenté dans les 30 principales races ovines françaises. La même démarche est en cours chez les caprins et permettra la création d'un panel de marqueurs utilisable dans cette espèce. Le succès de l'utilisation de ces futurs outils dépendra largement du prix auquel ils seront proposés (prix qui dépend aujourd'hui du nombre de SNP nécessaire à une assignation efficace) et de la possibilité d'obtenir avec eux les génotypes à des gènes d'intérêt (tremblante, caséines, gène d'hyperprolificité, ...).

Les auteurs remercient les organismes et entreprises de sélection ovins et caprins français pour la mise à disposition d'échantillons, FECL, les organismes de contrôle de performances ovins et caprins ainsi que les éleveurs pour la réalisation de l'enquête. Ils remercient également FranceAgriMer, France Génétique Elevage, le programme DEGERAM porté par le CORAM, le Département de Génétique Animale de l'INRA et le projet européen 3SR pour le financement de ce projet.

Barbotte L., et al. 2012. 19èmes Renc. Rech. Rum.p92
Boichard D., et al. 2014. 10th WCGALP, Vancouver,
Heaton M.P. et al. 2014 PLOS ONE 9(4) : e94851
Kijas J., et al., 2012. PAG XXth meeting, San Diego, P0577