

# Markery genetyczne dysplazji stawu biodrowego psów

PAULINA KRZEMIŃSKA, MACIEJ GOGULSKI\*,  
ROMAN ALEKSIEWICZ\*\*, MAREK ŚWITOŃSKI

Katedra Genetyki i Podstaw Hodowli Zwierząt, \*Uniwersyteckie Centrum Medycyny Weterynaryjnej,  
\*\*Instytut Weterynarii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach,  
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, ul. Wojska Polskiego 28, 60-637 Poznań

Otrzymano 25.07.2017

Zaakceptowano 13.10.2017

Krzemińska P., Gogulski M., Aleksiewicz R., Świtoński M.  
**Genetic markers of canine hip dysplasia**

## Summary

Canine hip dysplasia is a complex skeletal malformation caused by genetic and environmental factors. The prevalence of hip dysplasia in different canine breeds ranges widely, from 1% (for Whippet and Borzoi) to over 70% (for Bulldog and Pug). These differences indicate the presence of genetic variants predisposing to or preventing this disorder in gene pools of particular breeds. The importance of genetic factors is also confirmed by a high coefficient of heritability ( $h^2$ ) of canine hip dysplasia, which for most breeds oscillates around 0.5-0.6. Application of modern genomic methods, that is, mainly genome scanning (based previously on microsatellite markers and currently on SNP microarrays) has led in recent years to the identification of potential genetic markers associated with this disorder. Such studies were carried out mostly in two breeds: Labrador retriever and German shepherd. Some of the markers were found in the vicinity of genes involved in skeletal development. Following these achievements, the use of some markers has been suggested for early risk diagnosis of hip dysplasia. This shows that molecular testing is becoming important for not only monogenic, but also polygenic canine diseases and disorders. Identification of genetic markers associated with predisposition to hip dysplasia offers an opportunity for an early risk evaluation of this disorder (prior to its first signs). Moreover, it facilitates effective breeding selection aimed at eradicating undesirable genetic variants from the gene pool of a given breed.

**Keywords:** hip dysplasia, heritability, genetic markers, Labrador retriever, German shepherd

Postęp genomiki zwierząt domowych, możliwość prowadzenia szerokich porównawczych analiz genomowych oraz powszechna dostępność nowoczesnych narzędzi i technik molekularnych (np. mikromaciecze SNP, sekwencjonowanie DNA nowej generacji) zaowocowały identyfikacją wielu mutacji odpowiedzialnych za monogenowe choroby psów (24). Z kolei wiedza o podłożu molekularnym często występujących u psów chorób lub wad o złożonym uwarunkowaniu (np. otyłość, cukrzyca typu 2, dysplazja stawu biodrowego lub łokciowego, wnetrostwo), czyli takich, które zależą od wielu genów oraz czynników środowiskowych, a także interakcji między nimi, nie jest tak zaawansowana. Wiedza o markerach genetycznych związanych z predyspozycją do rozwoju takich chorób lub wad jest zatem aktualnym wyzwaniem, ważnym dla wczesnej diagnostyki ryzyka ich powstania, nawet przed pojawieniem się pierwszych objawów.

Dysplazja stawu biodrowego (CHD, *canine hip dysplasia*) to wada rozwojowa układu szkieletowego,

która zalicza się do najczęściej występującego zaburzenia u psów. Na rozwój tej wady wpływają zarówno czynniki środowiskowe, jak i geny. Do głównych czynników pozagenetycznych sprzyjających rozwojowi CHD zalicza się m.in.: wysoką masę urodzeniową, nadmierne karmienie prowadzące do szybkiego wzrostu masy ciała, nadmierną suplementację wapniem czy wczesną sterylizację, a także zbyt intensywne obciążenie ruchowe psa w okresie wzrostu (16). Najbardziej dynamiczny rozwój tej wady ma miejsce w przedziale wiekowym od 4 do 10 miesięcy. U rosnących szczeniąt pojawiają się początkowo zaburzenia w obrębie elementów łącznotkankowych stawu biodrowego oraz mięśni pasa miednicowego. Prowadzą one do niewłaściwego rozkładu sił przenoszonych w stawie biodrowym i są przyczyną inkongruencji powierzchni stawowych. Sugeruje się również, że CHD jest procesem dynamicznym, w trakcie którego możliwe jest rozróżnienie dysplazji miednicy (dotyczącej nieprawidłowości panewek) od dysplazji kości udowej, cha-

rakteryzującej się anormalnością w długości, inklinacji i antwersji szyjki kości udowej (1, 26).

Badania diagnostyczne oparte są przede wszystkim na radiologicznej ocenie rozwoju stawu biodrowego (10, 16), a rzadziej na ocenie ultrasonograficznej (8, 15). Ostateczną ocenę wystawia się po ukończeniu przez psa 12. miesiąca życia. Podstawowym badaniem radiologicznym jest tzw. projekcja brzuszno-grzbietowa (VD) z ekstenzją stawów biodrowych i kolanowych (wg. Standardów Orthopedic Foundation for Animals – OFA). Uzyskanie wiarygodnej dokumentacji radiologicznej wymaga farmakologicznego uspokojenia pacjenta w celu ułożenia go symetrycznie na grzbiecie, z równoległym położeniem kości udowych, przy czym rzepki powinny znajdować się pośrodku bloczka kości udowej. Kadr zdjęcia rtg powinien obejmować stawy krzyżowo-biodrowe oraz kolana. Prawidłowość rozwoju stawu biodrowego ocenia się w skali od A do E, zgodnie z systemem rekomendowanym przez FCI (Fédération Cynologique Internationale), gdzie ocena A oznacza stawy biodrowe wolne od dysplazji, a ocena E dysplazję ciężką. Diagnostyka radiologiczna CHD jest obowiązkowa w odniesieniu do psów hodowlanych 24 ras (załącznik nr 10 do Regulaminu Hodowli Psów Rasowych Związku Kynologicznego w Polsce), w tym: wszystkich retrieverów, owczarka niemieckiego, owczarka podhalańskiego, polskiego owczarka nizinnego, bernardyna, boksera, berneńskiego psa pasterskiego itd. Badanie takie jest wykonywane, zgodnie z zaleceniami FCI, powyżej 12. miesiąca życia, a w przypadku ras dużych powyżej 18. miesiąca życia.

Dość powszechnie przyjmuje się, że dysplazja stawu biodrowego występuje przede wszystkim w rasach charakteryzujących się dużą masą ciała. Warto jednak zauważyć, że nie jest to uniwersalna relacja, bowiem znane są rasy małe, w których CHD diagnozowane jest często oraz duże, w których ta wada występuje bardzo rzadko (tab. 1). Zgodnie z danymi prezentowanymi

**Tab. 1.** Częstość występowania CHD w wybranych rasach psów (na podstawie danych zgromadzonych przez Orthopedic Foundation for Animals, Columbia, Missouri, [http://www.ofa.org/stats\\_hip.html](http://www.ofa.org/stats_hip.html), stan na dzień 17 lipca 2017)

Rasa	Liczba zwierząt objętych badaniami w kierunku CHD	% zwierząt z CHD
Bulldog	844	71,8
Mops	673	70,3
Bernardyn	2374	49,1
Rottweiler	99 062	21,2
Owczarek niemiecki	118 891	20,5
Golden retriever	148 597	20,0
Labrador retriever	255 345	12,1
Borzoj	894	2,0
Pinczer niemiecki	476	1,7
Whippet	188	1,1

przez Orthopedic Foundation for Animals ([http://www.ofa.org/stats\\_hip.html](http://www.ofa.org/stats_hip.html)), CHD występuje z częstością od poniżej 2% (pinczer niemiecki, whippet) do ponad 70% (bulldog, mops). Powyższe obserwacje uzasadniają przypuszczenie, że w pulach genowych niektórych ras występują warianty predysponujące do rozwoju tej wady.

W polskich warunkach rasami, które najczęściej były diagnozowane w kierunku CHD, są owczarki niemieckie, rottweilery i berneńskie psy pasterskie (2), a w ostatnich latach również labradory (Gogulski, niepublikowane). Dwie z wymienionych ras (labrador retriever i owczarek niemiecki) są głównymi obiektami badań, których celem jest identyfikacja markerów genetycznych predysponujących do rozwoju tej wady.

### Dziedziczne podłoże dysplazji stawu biodrowego

Udział czynników genetycznych w kształtowaniu zmienności cech ilościowych (np. masa ciała, wzrost itp.) oraz chorób i wad o złożonym podłożu, takich jak CHD, wyrażany jest przy pomocy współczynnika odziedziczalności ( $h^2$ ). Jego wartość zawiera się w przedziale od 0 do 1, przy czym wartości przekraczające 0,5 świadczą o dużym znaczeniu czynników genetycznych. Podkreślić należy, że dla tej samej cechy, choroby czy wady złożonej wartość  $h^2$  może kształtować się na różnym poziomie w różnych rasach czy populacjach. Wynika to z tego, że rasy różnią się zmiennością genetyczną (pulami genowymi), a badane populacje mogą bytować w zróżnicowanych warunkach środowiskowych. W odniesieniu do CHD wartość  $h^2$ , szacowana dla różnych ras, populacji i przez różnych autorów, jest zróżnicowana i mieści się w zakresie od 0,46 ( seter angielski) do 0,75 (bokser), z tym jednak, że dla większości ras wartość ta zawiera się w przedziale od 0,5 do 0,6 (21). Oszacowania te wskazują, że udział czynników genetycznych w patogenezie tej wady jest duży, a zatem zasadne jest poszukiwanie markerów genetycznych wskazujących na predyspozycję danego osobnika do rozwinięcia CHD. Identyfikacja takich markerów daje szansę na bardzo wczesną diagnozę zwiększonego ryzyka wystąpienia tej wady. Ponadto stwarza możliwości stopniowego ograniczania występowania CHD w danej rasie, poprzez planowanie kojarzeń z udziałem zwierząt, w których genotypie nie ma niepożądanych markerów.

Poszukiwanie markerów genetycznych dla chorób czy wad złożonych może być prowadzone m.in. w oparciu o wiedzę na temat podłoża analogicznej jednostki chorobowej u innego gatunku (np. człowieka), poszukiwania markerów genetycznych wykazujących związek (asocjacje) z występowaniem nieprawidłowego fenotypu czy porównawczą analizę ekspresji genów w tkankach prawidłowych i nieprawidłowych. Współcześnie za metody szczególnie przydatne w takich badaniach uznaje się skanowanie całego genomu przy pomocy mikromacierzy SNP (GWAS – genome

wide association study) oraz sekwencjonowanie DNA nowej generacji (NGS – next generation sequencing), a ich celem jest identyfikacja regionów chromosomowych (QTL – quantitative trait locus), w których mogą być obecne warianty genowe związane z badaną cechą czy chorobą dziedziczną. Metodologia takich badań została omówiona na przykładzie otyłości – powszechnej choroby psów o złożonym uwarunkowaniu (24). Podkreślić również należy, że podłoże dziedziczne dysplazji stawu biodrowego badane jest również u ludzi (4), zatem wiedza o markerach tej wady u ludzi może być wykorzystywana do typowania markerów kandydujących, które warto objąć badaniami u psów.

Przykładem poszukiwania markera genetycznego jest wytypowanie genu *FBN2*, kodującego fibrylinę 2, który jest położony w chromosomie 11 psa (CFA11, *Canis familiaris* chromosom nr 11), jako kandydującego dla predyspozycji do CHD (9). Wskazany region chromosomowy był wcześniej opisany jako potencjalnie związany z obrzękiem stawu biodrowego psów (27). W oparciu o wyniki skanowania genomu, wiedzę o pełnionej funkcji przez białko *FBN2* oraz mutacje opisane u ludzi borykających się z zaburzeniami rozwoju układu szkieletowego, gen ten został objęty analizą molekularną. Sekwencjonowanie tego genu przeprowadzono w kilku rasach, w tym: labrador retriever, owczarek niemiecki, border collie, golden retriever, nowofundland i rottweiler. Badania zaowocowały wykryciem delecji 10 nukleotydów w intronie 30 tego genu (9). Mechanizm oddziaływania tej delecji na rozwój stawu biodrowego psów pozostaje jednak niewyjaśniony. Stwierdzono jedynie, że psy homozygotyczne pod względem delecji miały znacznie obniżony poziom transkryptu tego genu. Labradory z takim genotypem cechowały się również znacznie gorszymi wynikami radiologicznymi stawów biodrowych, w porównaniu z heterozygotami i osobnikami posiadającymi dwa prawidłowe allele. Podobną sytuację zaobserwowano u innych ras, co sugeruje, że może to być uniwersalny, a nie rasowo specyficzny, marker genetyczny. Wiele mutacji genu *FBN2* odpowiedzialnych za dolichostenomelię ludzi (nieprawidłowo długie kończyny) zostało opisanych w intronie 30 lub regionach sąsiadujących (19, 20).

Dotychczasowe poszukiwania markerów genetycznych predyspozycji do CHD prowadzone były przede wszystkim w dwóch rasach – owczarek niemiecki i labrador retriever, dlatego wyniki badań prowadzonych w tych rasach omówiono poniżej.

### Markery genetyczne CHD owczarków niemieckich

Poligeniczny model dziedziczenia CHD oraz segregacja genu z dużym efektem działania (major gene) została zaproponowana dla owczarków niemieckich na podstawie analizy ponad 8,5 tys. zwierząt pochodzących z dwudziestu 3- lub 4-pokoleniowych rodzin, które były diagnozowane w kierunku tej wady (14).

Kolejne badania przeprowadzono z wykorzystaniem 261 markerów mikrosatelitarnych, rozmieszczonych dość równomiernie w genomie psa, czyli we wszystkich autosomach i chromosomie X. Efektem tych poszukiwań była identyfikacja dziewięciu regionów QTL w chromosomach psa (CFA – *Canis familiaris*): CFA1, CFA3, CFA4, CFA8, CFA9, CFA16, CFA19, CFA26 i CFA33, które mogą mieć związek z rozwojem CHD u owczarków niemieckich (18). Wykorzystanie metodologii GWAS wskazało na silny związek 5 polimorfizmów typu SNP (Single Nucleotide Polymorphism) z tą wadą. Polimorfizmy te zlokalizowane były w chromosomach: CFA19, CFA24, CFA26 i dwa w CFA34. W celu zweryfikowania ich związku z CHD ustalono genotypy psów dużej grupy (843 zwierzęta) i stwierdzono, że najsilniejszy związek miał polimorfizm zlokalizowany w chromosomie CFA24, a następnie w CFA26 i jeden z polimorfizmów w CFA34 (6). Podkreślić należy, że w pobliżu markera SNP w chromosomie CFA24 znajduje się *locus* genu *SRC*, który zaangażowany jest w m.in. w tworzenie kości. Kolejne analizy molekularne polegały na sekwencjonowaniu fragmentu o długości 200 tys. par zasad (200 kpz), który obejmował 17 zidentyfikowanych wcześniej regionów QTL (7). W efekcie ustalano genotypy w wybranych *loci* w tej samej, co we wcześniejszych badaniach, grupie 843 owczarków niemieckich. Analizy asocjacyjne wykazały najsilniejszy związek pomiędzy CHD a polimorfizmami zlokalizowanymi w chromosomach CFA3, CFA9, CFA26, CFA33 i CFA34. W pobliżu najsilniej zasocjowanego polimorfizmu z chromosomu CFA34 znajduje się gen *TRIO*, stanowiący obiecujący gen kandydujący ze względu na funkcje kodowanego białka, które odrywa istotną rolę w procesie proliferacji i różnicowania chondrocytów. Do genów kandydujących, zlokalizowanych w pięciu wskazanych chromosomach, w sumie zaliczono aż 13 genów: *PGM2*, *FGDR1* (CFA3), *COL11A1* (CFA9), *MMP11*, *CABIN1* (CFA26), *EPHA3*, *EPHA6*, *ABI3BP*, *SENP7*, *PCNP* (CFA33), wspomniany powyżej *TRIO*, *SLC6A3* i *FGF12* (CFA34), z których wiele zaangażowanych jest w kontrolę formowania kości czy włókien kolagenowych (7).

### Markery genetyczne CHD labradorów

W 2005 r. podjęto próbę poszukiwania regionów chromosomowych związanych z występowaniem CHD. Wykorzystano wówczas rzadko stosowane podejście, jakim było krzyżowanie psów rasy labrador retriever obciążonych CHD oraz zdrowych (bez objawów CHD) zwierząt z rasy greyhound. W trzech uzyskanych pokoleniach (152 psów) ustalono genotyp w 240 *loci* sekwencji mikrosatelitarnych, rozproszonych równomiernie we wszystkich autosomach i chromosomie X. Potencjalne regiony QTL dla CHD wskazano aż w 12 chromosomach: CFA4, CFA9, CFA10, CFA11, CFA16, CFA20, CFA22, CFA25, CFA29, CFA30, CFA35, CFA37 (25). W kolejnych

badaniach, również opartych na markerach mikrosatelitarnych, analizowano genotyp w 276 takich *loci*, a ich efektem było wskazanie QTL w 7 chromosomach: CFA1, CFA2, CFA10, CFA20, CFA22 i CFA32 (22). Porównanie przedstawionych powyżej wyników, opartych o skanowanie genomu przy pomocy markerów mikrosatelitarnych, wskazuje na ograniczoną zbieżność w zakresie identyfikacji QTL, bowiem tylko 3 chromosomy (CFA10 i CFA20, CFA22) zostały wskazane w obu badaniach.

Dwie wysokoprzepustowe techniki analizy genomu (GWAS i NGS) wykorzystano do poszukiwania regionów QTL. Pierwsze z tych badań, opartych o analizę 22 tys. markerów SNP, wskazało na SNP w chromosomach: CFA1, CFA5, CFA8, CFA20, CFA25, CFA32, a najsilniejszy efekt przypisano regionowi w CFA8 (17). Co ciekawe, region ten pokrywa się z regionem wskazanym przy poszukiwaniu markerów CHD u owczarków niemieckich (18). Kolejny region, zlokalizowany w chromosomie CFA1, wykazał słabszy związek z CHD, jednakże jego pozycja pokrywa się z wcześniejszymi wynikami, które także dotyczyły labradorów (22). W chromosomie CFA20 również potwierdzono obecność wcześniej wskazanego regionu zasocjowanego z CHD (25). Spośród wielu genów, których *loci* znajdują się we wskazanych regionach, wytypowano kilka genów kandydujących (LAMA2, LRR1, COL6A3, GDF15, COMP i CILP2). W chromosomie 8, który wykazał obecność najsilniej związanego polimorfizmu SNP, znajduje się *locus* LRR1.

W 2015 r. wykonano GWAS przy użyciu 170 000 markerów typu SNP oraz genotypowanie polimorfizmów typu SNP zlokalizowanych w genach kandydujących i wyznaczonych wcześniej regionach QTL (3). Opracowany model predykcyjny, mający służyć do przewidywania CHD u psów rasy labrador retriever, uwzględni polimorfizmy typu SNP występujące w 7 genach kandydujących lub ich pobliżu (tab. 2). Gen CHST3 koduje enzym zaangażowany w reakcję sulfatacji chondroityny, która jest ważnym składnikiem tkanki chrzęstnej. U ludzi opisano mutacje CHST3 wywołujące wrodzone zaburzenia rozwoju układu szkieletowego (12). Gen RAB7A koduje białko będące członkiem rodziny białek pełniących różnorodne funkcje w organizmach żywych, w tym również zaangażowanych w procesy związane z aktywnością komórek kościogubnych (osteoklasty). Kolejne dwa geny, CHSY1 i ADAMTS17, kodują, odpowiednio: syntazę siarczanu chondroityny i białko zawierające domenę dezintegryny, metaloproteinazy i dodatkowo trombospondyn 17. Z kolei PKCE jest enzymem z grupy kinaz, który zaangażowany jest w różnorodne szlaki sygnalizacyjne komórek. Ostatni z uwzględnionych

Tab. 2. Polimorfizmy uwzględnione w modelu stosowanym do przewidywania CHD u labradorów (3)

Geny znajdujące się w pobliżu SNP	Lokalizacja chromosomowa	Zmiana nukleotydu	Allel powiązany z CHD	Genotyp powiązany z CHD
CHST3	CFA4	A>G	G	GG
RAB7A	CFA20	A>G	A	AA + AG
CHSY1 i ADAMTS17	CFA3	A>G	A	AA + AG
SMYD3	CFA7	A>G	A	AA + AG
Region międzygenowy	CFA12	A>G	G	GG +AG
FGF4	CFA18	A>G	A	AA
PKCE	CFA10	A>G	G	GG +AG

w modelu gen FGF4 koduje czynnik wzrostu fibroblastów 4, biorący udział w wielu biologicznych procesach, takich jak: rozwój zarodkowy, wzrost komórek, morfogeneza, naprawa tkanek oraz wzrost komórek nowotworowych i ich inwazję. Polimorfizmy uwzględnione w modelu zostały przedstawione w tab. 2.

Głównym celem kolejnych badań było znalezienie konkretnych markerów, które można byłoby wykorzystać w diagnostyce genetycznej psów. W 2016 r. przeprowadzono kolejne skanowanie genomu, ustalając genotypy dla 180 000 markerów typu SNP w powiązaniu z występowaniem złożonych chorób psów (11). W tym celu wykorzystano w badaniach materiał pochodzący od 4224 psów należących do ponad 150 ras, jak również 170 psów nierasowych. Jedną z analizowanych wad była dysplazja stawu biodrowego. Efektem tych badań było wytypowanie nowego markera – polimorfizmu genu CTBP2, położonego w chromosomie CFA28. Kodowane przez ten gen białko jest zaangażowane w szlak sygnalizacyjny Wnt, który ogrywa istotną rolę w kontrolowaniu przebudowy kości. W badaniach asocjacyjnych dotyczących CHD wykorzystano 921 psów należących do 69 ras, a powyżej wspomniany marker miał silny związek z CHD jedynie labradorów i golden retrieverów, a brak takiego związku zauważono u owczarków niemieckich. Znaczenie tego polimorfizmu zostało potwierdzone w najnowszych badaniach, w których ponadto wskazano dodatkowo dwa inne markery zlokalizowane w pobliżu genów TRIM2 (CFA15) i DPP4 (CFA36) (13).

Współczesna medycyna weterynaryjna w coraz większym stopniu wykorzystuje osiągnięcia genetyki i genomiki zwierząt. Poszukiwanie markerów DNA związanych z predyspozycją do chorób i wad dziedzicznych o złożonym uwarunkowaniu przyniosła obiecujące efekty, polegające na wskazaniu co najmniej 10 potencjalnych markerów CHD, głównie u psów rasy labrador retriever. Wśród nich na szczególną uwagę zasługują te, których znaczenie zweryfikowano w niezależnych badaniach. W przypadku labradorów mogą to być markery typu SNP występujące w obrębie genów CTBP2, LAMA2 i LRR1, a także marker insercyjno-delecyjny (indel) w genie FBN2, który wykazuje związek z CHD także innych ras.

## Piśmiennictwo

1. Aleksiewicz R., Adamiak Z., Fabisz R., Niedziela D., Bojarski M.: Effectiveness of modified chiari osteotomy and intertrochanteric osteotomy in the treatment of canine hip dysplasia. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2010, 54, 409-413.
2. Aleksiewicz R., Budzińska Z., Nowicki M., Adamiak Z., Lisiecka B.: Canine hip dysplasia of selected breeds, results obtained by two Polish clinics based on radiological examination conducted in 1997-2006. *Pol. J. Vet. Sci.* 2008, 11, 139-142.
3. Bartolome N., Segarra S., Artieda M., Francino O. i wsp.: A genetic predictive model for canine hip dysplasia: integration of genome wide association study (GWAS) and candidate gene approaches. *PLoS ONE* 2015, 10, e0122558.
4. Basit S., Hannan M. A., Khoshhal K. I.: Developmental dysplasia of the hip: usefulness of next generation genomic tools for characterizing the underlying genes – a mini review. *Clin. Genet.* 2016, 90, 16-20.
5. Coopman F., Verhoeven G., Saunders J., Duchateau L., Van Bree H.: Prevalence of hip dysplasia, elbow dysplasia and humeral head osteochondrosis in dog breeds in Belgium. *Vet. Rec.* 2008, 163, 654-658.
6. Fels L., Distl O.: Identification and validation of quantitative trait loci (QTL) for canine hip dysplasia (CHD) in German shepherd dogs. *PLoS ONE* 2014, 9, e96618.
7. Fels L., Marschall Y., Philipp U., Distl O.: Multiple loci associated with canine hip dysplasia (CHD) in German shepherd dogs. *Mamm. Genome* 2014, 25, 262-269.
8. Fischer A., Flöck A., Tellhelm B., Failing K., Kramer M., Thiel C.: Static and dynamic ultrasonography for the early diagnosis of canine hip dysplasia. *J. Small. Anim. Pract.* 2010, 51, 582-588.
9. Friedenber S. G., Zhu L., Zhang Z., Foels W., Schweitzer P. A., Wang W., Fisher P. J., Dykes N. L., Corey E., Vernier-Singer M., Jung S. W., Sheng X., Hunter L. S., McDonough S. P., Lust G., Bliss S. P., Krotscheck U., Gunn T. M., Todhunter R. J.: Evaluation of a fibrillin 2 gene haplotype associated with hip dysplasia and incipient osteoarthritis in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2011, 72, 530-540.
10. Gülanber E. G., Gülanber N. G., Albayrak N. R., Özer K., Aktaş M., Aksoy Ö.: Use of distraction radiography in canine hip dysplasia: comparison of early and late results with two different distractors. *Med. Weter.* 2006, 62, 1245-1248.
11. Hayward J. J., Castelano M. G., Oliveira K. C., Corey E., Balkman C., Baxter T. L., Casal M. K., Center S. A., Fang M., Garrison S. J., Kalla S. E., Korniliev P., Kotlikoff M. I., Moise N. S., Shannon L. M., Simpson K. W., Sutter N. B., Todhunter R. J., Boyko A. R.: Complex disease and phenotype mapping in the domestic dog. *Nat. Commun.* 2016, 7, 10460.
12. Hermanns P., Unger S., Rossi A., Perez-Aytes, Cortina H, Bonafe L, Boccone L., Setzu V., Dutoit M., Sangiorgi L., Pecora F. G., Reicherter K., Nishimura G., Spranger J., Zabel B., Superti-Furga A.: Congenital joint dislocations caused by carbohydrate sulfotransferase 3 deficiency in recessive Larsen syndrome and humero-spinal dysostosis. *Am. J. Hum. Genet.* 2008, 82, 1368-1374.
13. Huang M., Hayward J. J., Corey E., Garrison S. J., Wagner G. R., Krotscheck U., Hayashi K., Schweitzer P. A., Lust G., Boyko A. R., Todhunter R. J.: A novel iterative mixed model to remap three complex orthopedic traits in dogs. *PLoS ONE* 2017, 12, e0176932.
14. Janutta V., Hamann H., Distl O.: Complex segregation analysis of canine hip dysplasia in German shepherd dogs. *J. Hered.* 2006, 97, 13-20.
15. Jońska J., Narojek T.: Anatomia ultrasonograficzna stawu biodrowego psa. *Med. Weter.* 2006, 62, 323-326.
16. King M. D.: Etiopathogenesis of Canine Hip Dysplasia, Prevalence, and Genetics. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2017, 47, 753-767.
17. Lavrijsen I. C. M., Leegwater P. A. J., Martin A. J., Harris S. J., Tryfonidou M. A., Heuven H. C. M., Hazewinkel H. A. W.: Genome wide analysis indicates genes for basement membrane and cartilage matrix proteins as candidates for hip dysplasia in labrador retrievers. *PLoS ONE* 2014, 9, e87735.
18. Marshall Y., Distl O.: Mapping quantitative trait loci for canine hip dysplasia in German Shepherd dogs. *Mamm. Genome* 2007, 18, 861-870.
19. Maslen C., Babcock D., Raghunath M., Steinmann B.: A rare branch-point mutation is associated with missplicing of fibrillin-2 in a large family with congenital contractural arachnodactyly. *Am. J. Hum. Genet.* 1997, 60, 1389-1398.
20. Nishimura A., Sakai H., Ikegawa S., Kitoh H., Haga N., Ishikiriyama S., Nagai T., Takada F., Ohata T., Tanaka F., Kamasaki H., Saitsu H., Mizuguchi T., Matsumoto N.: FBN2, FBN1, TGFBR1, and TGFBR2 analyses in congenital contractural arachnodactyly. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007, 143A, 694-698.
21. Oberbauer A. M., Keller G. G., Famula T. R.: Long-term genetic selection reduced prevalence of hip and elbow dysplasia in 60 dog breeds. *PLoS ONE* 2017, 12, e0172918.
22. Phavaphutanon J., Mateescu R. G., Tsai K. L., Schweitzer P. A., Corey E. E., Vernier-Singer M. A., Williams A. J., Dykes N. L., Murphy K. E., Lust G., Todhunter R. J.: Evaluation of quantitative trait loci for hip dysplasia in Labrador Retrievers. *Am. J. Vet. Res.* 2009, 70, 1094-1101.
23. Switonski M.: Dog as a model in studies on human hereditary diseases and their gene therapy. *Reprod. Biol.* 2014, 14, 44-50.
24. Switonski M., Mankowska M.: Dog obesity – the need for identifying predisposing genetic markers. *Res. Vet. Sci.* 2013, 95, 831-836.
25. Todhunter R. J., Mateescu R., Lust G., Burton-Wurst N. I., Dykes N. L., Bliss S. P., Williams A. J., Vernier-Singer M., Corey E. i wsp.: Quantitative trait loci for hip dysplasia in a crossbreed canine pedigree. *Mamm. Genome* 2005, 16, 720-730.
26. Vezzoni A., Dravelli G., Vezzoni L., De Lorenzi M., Corbari A., Cirila A., Nassuato C., Tranquillo V.: Comparison of conservative management and juvenile pubic symphysiodesis in the early treatment of canine hip dysplasia. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 2008, 21, 267-279.
27. Zhu L., Zhang Z., Feng F., Schweitzer P., Phavaphutanon J., Vernier-Singer M., Corey E., Friedenber S., Mateescu R., Williams A., Lust G., Acland G., Todhunter R.: Single nucleotide polymorphisms refine QTL intervals for hip joint laxity in dogs. *Anim. Genet.* 2008, 39, 141-146.

Adres autora: prof. dr hab. Marek Świński, ul. Wolińska 33, 60-637 Poznań; e-mail: switonsk@up.poznan.pl