

SELECCIÓN CONTRA DISPLASIA DE CADERA CANINA EN EL OVEJERO ALEMÁN



BREEDING AGAINST CANINE HIP DYSPLASIA IN THE GERMAN SHEPHERD DOG

Poverene M.M.

Departamento de Agronomía, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina, Socia POA Núm. 19943. Titular del criadero Vom Alderchen (Reg. 9689)

Corresponding author:
Monica Poverene
mpoverene@gmail.com

 ORCID 0000-0003-2650-5894

Cite this article as:

Poverene M.M. 2022. BREEDING AGAINST CANINE HIP DYSPLASIA IN THE GERMAN SHEPHERD DOG. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXIII (2): 45–53.

Received: 10/24/2022

Revised version received: 11/22/2022

Accepted: 11/23/2022

General Editor: Elsa Camadro

DOI: 10.35407/bag.2022.33.02.05

ISSN online version: 1852-6233

ABSTRACT

Canine hip dysplasia (CHD) is a progressive and disabling disorder in large dog breeds, such as the German Shepherd dog. Breeding sires and dams free of dysplasia is the only way to reduce its incidence. Several diagnostic methods have been developed based on radiographic examination, on the basis of which dogs are selected for breeding. CHD has a polygenic hereditary basis and environmental influence, with a median to low heritability (ca. 0,20 to 0,40), so the progress in phenotypic selection has been slow. In Argentina, the prevalence of dysplasia in German Shepherd dogs remains high (> 25%) and it is impossible to predict its incidence in the offspring of the breeding stock. Some countries have implemented a selection based on the estimated breeding value, obtaining an important advance. Genome-wide association studies have revealed numerous CHD-associated markers and several candidate genes have been found that point to the possibility of implementing genomic selection in the near future.

Palabras clave: canine hip dysplasia, German Shepherd dog, phenotypic selection, genomic selection, estimated breeding value.

RESUMEN

La displasia de cadera canina o displasia coxo-femoral (DCF) es un desorden progresivo e incapacitante en perros de razas grandes, como el Ovejero Alemán. La selección de reproductores libres de displasia es la única forma de reducir su incidencia. Se han desarrollado varios métodos de diagnóstico basados en el examen radiográfico, en base a los cuales se seleccionan los reproductores para la cría. La DCF tiene una base hereditaria poligénica e influencia ambiental, con una heredabilidad media a baja (alrededor de 0,20 a 0,40), por lo que el progreso de la selección fenotípica ha sido lento. En Argentina la prevalencia de la displasia en la raza sigue siendo alta (>25%) y es imposible prever su incidencia en la progenie del plantel de cría. Algunos países han implementado la selección basada en el valor estimado de cría, obteniendo un importante avance. Los estudios de asociación del genoma completo han revelado numerosos marcadores asociados a la DCF y se han encontrado varios genes candidatos que señalan la posibilidad de implementar una selección genómica en un futuro cercano.

Key words: displasia coxo-femoral, Ovejero Alemán, selección fenotípica, selección genómica, valor estimado de cría.

La displasia de cadera es uno de los desórdenes musculoesqueléticos más frecuentes en los perros y fue descrita por primera vez en 1935 (Schnelle, 1959). Displasia significa “crecimiento anormal” y es una alteración del desarrollo de la articulación coxo-femoral. A diferencia de la humana, la displasia de cadera canina no es congénita, sino que aparece durante el crecimiento (Ginja *et al.*, 2015). El fenotipo está caracterizado por la laxitud de la articulación de la cadera en perros jóvenes. Esa laxitud determina el movimiento lateral de la cabeza del fémur fuera del acetábulo a medida que aumenta el peso del perro, lo que produce un desgaste anormal de las superficies óseas. Con la edad, tal condición a menudo lleva al desarrollo de osteoartrosis y osteoartritis secundaria en una o ambas caderas. La displasia coxo-femoral (DCF) causa inestabilidad, dolor y renguera clínica.

El Ovejero Alemán es especialmente susceptible a la DCF, con riesgos de invalidez y muerte por eutanasia que cuadruplican los de otras razas, probablemente debido a su conformación y postura como también por ser una raza de trabajo en la que la DCF no amerita el adiestramiento necesario (Zorko *et al.*, 2007; Malm *et al.* 2010). La prevalencia de este desorden en la raza a nivel mundial es de 35% (Lewis *et al.*, 2013). La DCF y la osteoartrosis son irreversibles y la única manera de aumentar el bienestar de las razas afectadas es la selección de reproductores que no presentan esta enfermedad.

Selección fenotípica

El diagnóstico de DCF se basa en la observación de radiografías (Ginja *et al.*, 2010; Butler y Gambino, 2017). La técnica radiográfica está estandarizada en todo el mundo (Flückiger, 2007a). En el Ovejero Alemán la radiografía se realiza a partir de los 12 meses de edad. El grado de displasia se determina en base al grado de distorsión de la articulación coxo-femoral (Tabla 1). El criterio más importante es el ángulo de Norberg, que se define por una recta que une los centros de las cabezas de fémur derecha e izquierda y otra recta que une cada cabeza de fémur con el borde craneal del acetábulo. Ese ángulo en una cadera normal mide unos 105°.

El método de evaluación de DCF propuesto en 1984 por la *British Veterinary Association* (BVA) junto con el *Kennel Club* (KC, Reino Unido y Australia), y adoptado por otros países, se basa en nueve caracteres visibles en la radiografía, a los cuales se da un puntaje de 0 a 6 (donde 0 es normal y 6 es la condición más grave) a cada una de las caderas del perro. Esos caracteres son: 1. Ángulo de Norberg; 2. Subluxación; 3. Borde acetabular craneal; 4. Borde acetabular dorsal; 5. Contorno acetabular craneal efectivo; 6. Fosa acetabular; 7. Borde acetabular caudal; 8. Exostosis de la cabeza y cuello femoral; 9. Recontorneado

de la cabeza del fémur. El puntaje máximo es de 53 por cada cadera, o sea que 106 puntos es la peor calificación que puede obtener un perro (Flückiger, 2007b).

Debido a la dificultad en cuantificar objetivamente los signos clínicos de la DCF, se han desarrollado diversas escalas radiológicas para que los criadores puedan seleccionar los perros más aptos para reproducción. Las más utilizadas son las de la Federación Cinológica Internacional (FCI, Europa), BVA y KC, y la *Orthopedic Foundation for Animals* (OFA, USA), pero, ya que consisten en evaluaciones subjetivas de las condiciones físicas del perro, no son fáciles de comparar (Tabla 2). El Club Argentino de Criadores del Perro Ovejero Alemán (POA) utiliza la misma escala que la *Verein für Deutsche Schäferhunde* (SV), la Asociación de Pastores Alemanes de Alemania.

Smith *et al.* (1990) introdujeron el concepto de laxitud de cadera pasiva versus funcional para distinguir entre subluxación evidente en la radiografía y la subluxación posterior inducida por la ganancia de peso durante el crecimiento. Desarrollaron un método radiográfico de estrés (radiografía de dis-tracción) que en 1993 originó el Índice de dis-tracción PennHIP (por el programa de mejoramiento de caderas de la Universidad de Pennsylvania, EUA). Este índice ha resultado ser un mejor predictor de la DCF y la osteoartrosis que el método de la FCI en varias razas, pero se ha utilizado limitadamente en la raza Ovejero Alemán (Leighton *et al.*, 2019).

La selección fenotípica en base al resultado radiográfico se implementó hace más de 60 años (Ginja *et al.*, 2015). La OFA estima que, en promedio, solo el 5% de los perros de pedigrí se somete a examen radiográfico (Reed *et al.* 2000). La radiografía es obligatoria en pocos países (Alemania, Australia y Suecia), en la mayoría es voluntaria y no hay requerimiento de control radiográfico en perros que no serán destinados a cría, por lo que los valores promedio de DCF publicados no reflejan el grado de prevalencia o severidad de la enfermedad dentro de una raza (Soo y Worth, 2015).

La DCF es considerada un carácter cuantitativo porque puede ser medida y clasificada en grados, desde normal a grave. Es un desorden multifactorial causado por herencia poligénica, factores ambientales y probablemente epigenéticos (King, 2017; Ohlerth *et al.*, 2019). La diferente expresión del desorden en las caderas derecha e izquierda es un efecto no genético y siempre se clasifica al perro por el fenotipo de la peor cadera.

Entre los factores ambientales relacionados con la DCF se encuentran la alimentación, la tasa de crecimiento y el ejercicio. La alta ingesta calórica, exceso de proteínas y de calcio, alta tasa de crecimiento, el sobrepeso, el exceso de ejercicio o ejercicios inadecuados son factores incidentes en perros con predisposición genética, pero sin ella los factores ambientales por sí mismos no pueden causar DCF. La castración temprana de hembras y machos también favorece la aparición de displasia,

Tabla 1. Clasificación del grado de displasia coxo-femoral (DCF) según la Federación Cinológica Internacional (Modificado de Flückiger, 2007a)

Grado de DCF	Fenotipo
A	Sin signos de DCF Cabeza del fémur congruente con el acetábulo. Borde cráneo-lateral del acetábulo redondo y bien definido. Espacio articular estrecho y uniforme. Ángulo de Norberg (AN) cercano a 105°.
B	Articulación de cadera casi normal La cabeza del fémur y el acetábulo son ligeramente incongruentes y el AN es cercano a 105° o bien la cabeza del fémur es congruente con el acetábulo y el AN es menor de 105°.
C	DCF leve La cabeza del fémur y el acetábulo son incongruentes, el AN es de unos 100° y/o hay un ligero achatamiento del borde acetabular cráneo-lateral. Puede haber escasos signos de osteoartrosis en los bordes acetabulares craneal, caudal o dorsal de la cabeza y cuello del fémur.
D	DCF moderada Incongruencia obvia entre el acetábulo y la cabeza del fémur con subluxación. El AN es mayor de 90°. Achatamiento del borde cráneo-lateral y/o signos de osteoartritis presentes.
E	DCF severa Marcados cambios displásicos en la articulación de la cadera, tales como subluxación evidente o luxación. El AN es menor de 90°. Obvio achatamiento del borde acetabular cráneo-lateral, deformación de la cabeza del fémur (forma de hongo o achatado) u otros signos de osteoartrosis.

mientras que la administración de glucosamina-glucanos como polisulfatos, la previene (King, 2017).

Es notable que a partir del año 2000 en distintos países se observó un mejoramiento significativo del efecto combinado de factores no genéticos (alimentación, ejercicio) y este resultado favorable se debe a estrategias de manejo exitosas de criadores, veterinarios y dueños de los perros.

Reed *et al.* (2000) analizaron la influencia del padre, la madre e interacción padre x madre como factores aleatorios sobre la variación en los puntajes de conformación de la cadera de progenies de distintas razas. Tanto el macho como la hembra tuvieron un efecto significativo en la herencia de la DCF, pero la interacción macho x hembra no resultó significativa. Eso significa que la contribución genética del padre y de la madre es igual en la determinación de este desorden. Sin embargo, un macho puede transmitir sus características a un número mucho mayor de descendientes, especialmente aquellos machos populares entre los criadores.

La heredabilidad estimada de la DCF puede variar según la muestra de perros que se considere, el método de evaluación, la consanguinidad, los factores ambientales y el método de cálculo. En el Ovejero Alemán las estimaciones son de 0,22-0,43 según la OFA, 0,24-0,35 según la FCI y 0,30-0,35 según la BVA, aunque Leighton *et al.* (2019) han encontrado valores de heredabilidad mucho mayores (0,47 a 0,81). En un estudio sobre más de 13 mil Ovejeros Alemanes en Australia se encontró que la heredabilidad de los nueve caracteres analizados radiográficamente (método de BVA, 1984, antes descrito) iba de 0,14 a 0,24, siendo más alta en los tres primeros (0,23-0,24 para AN, subluxación y borde acetabular craneal) que en los restantes. Los primeros tres parámetros se corresponden con los rasgos de laxitud de la articulación y acetábulo poco profundo, mientras que los restantes se relacionan con los cambios osteoartrosicos (Wilson *et al.*, 2012).

La importancia práctica de dichas estimaciones de heredabilidad consiste en que, siendo el rasgo heredable,

Tabla 2. Comparación de distintos sistemas de clasificación de la displasia coxo-femoral, DCF (Modificado de Flückiger, 2007b)

FCI ¹	Alemania excepto SV ²	Alemania SV (Raza Ovejero Alemán)	OFA ³ (USA)	BVA/KC ⁴ (UK y Australia) ⁷
A, normal	A1	A, normal	Excelente	0-4 (≤ 3 en cada cadera)
	A2	A, normal	Bueno	5-10 (≤ 6 en cada cadera)
B, límite	B1	A, fast normal ⁵	Bueno	11-18
	B2	A, fast normal	Justa	19-25
C, leve	C1	A, noch zugelassen ⁶	Límite	26-35
	C2	A, noch zugelassen	Leve	
D, moderada	D1	D1	Moderada	36-50
	D2	D2	Moderada	
E, severa	E1	E1	Severa	51-106
	E2	E2	Severa	

¹Federación Cinológica Internacional; ²SV= Verein für Deutsche Schäferhunde, Asociación de Pastores Alemanes de Alemania; ³Orthopedic Foundation for Animals; ⁴British Veterinary Association y Kennel Club; ⁵fast normal = casi normal; ⁶noch zugelassen = todavía permitido; ⁷el puntaje es la suma de ambas caderas.

sería posible disminuir su prevalencia a través de la selección. Cuanto mayor sea la heredabilidad, mayor será el avance genético que se obtendrá. La precisión de la selección fenotípica usando información del propio individuo equivale a la raíz cuadrada de la heredabilidad, de modo que, según los valores anteriores, la precisión de la selección estaría entre 0,47 ($\sqrt{0,22}$) y 0,65 ($\sqrt{0,43}$) si se consideran los valores estimados por OFA. Este es un rango de valores similar al de los caracteres de producción del ganado lechero, donde se ha obtenido un extraordinario avance genético en las últimas décadas (Wilson *et al.*, 2012).

Varios autores han señalado que a pesar de que el uso del examen radiográfico lleva más de 40 años, la prevalencia de la DCF permanece alta y han cuestionado los esquemas de selección utilizados por la FCI, OFA y BVA. Si bien se ha reducido el número de perros severamente afectados, ha habido sólo un progreso limitado en la reducción del impacto total de la DCF (Leighton, 1997; Wilson *et al.*, 2011; Oberbauer *et al.*, 2017; Ohlerth *et al.* 2019; Babá *et al.*, 2019; James *et al.*, 2020).

En la Figura 1 se muestran los resultados de placas de cadera en Argentina durante los últimos 14 años (datos tomados de POA), calificadas de acuerdo al sistema establecido por la SV alemana (Tabla 2). Las caderas Normal aumentaron un 10% y las Casi Normal un 8% en ese período. Las categorías Grave y Mediana disminuyeron un 4%, mientras que Todavía Permitido

disminuyó un 11%. Eso implica que en ese período la displasia disminuyó de 43 a 24%, incluyendo a los perros de esa última categoría, a los que se permite competir y criar. Entre los criadores de todos los países existe una difundida costumbre de realizar una radiografía no oficial (llamada “preplaca”) y de acuerdo al resultado, proceder o no a realizar la radiografía oficial. En consecuencia, es de esperar que la prevalencia de la DCF en Argentina sea aún mayor del 24%. Las categorías Mediana y Grave solo disminuyeron un 8%. Estos resultados podrían explicarse porque hasta el año 2011 los machos autorizados para criar eran de las categorías Normal, Casi Normal y Todavía Permitido, pero había todo tipo de hembras en el plantel de cría (<http://clubpoa.org.ar/busca-tu-cachorro/>) y aún en 2019 figuraba alguna hembra Mediana. Ya que la DCF tiene una probabilidad de heredarse de la misma forma tanto por parte del padre como de la madre, admitir hembras con displasia en el plantel de cría determinaría un diferencial de selección muy bajo. Desde diciembre 2019 solamente pueden criar los ejemplares con placa de displasia A (Normal, Casi Normal y Todavía Permitido) según el Reglamento de Crianza de POA (<http://clubpoa.org.ar/reglamento-de-crianza-y-registro/>). Aun así, de acuerdo con la Tabla 2, Casi Normal equivale al 25% del puntaje de BVA, y Todavía Permitido, al 33% de ese puntaje.

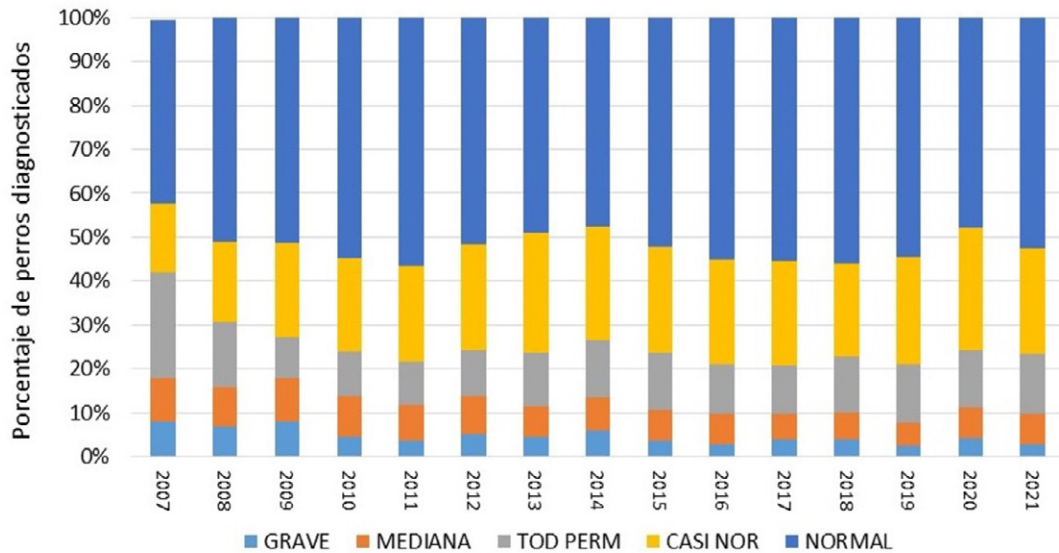


Figura 1. Frecuencia de las categorías de displasia coxo-femoral (DCF) en el período 2007 – 2021 en el Ovejero Alemán en Argentina. Datos tomados del Club Argentino de Criadores del Perro Ovejero Alemán, POA (<http://clubpoa.org.ar/estadísticas/>). Las categorías provienen del resultado de las placas radiográficas para el diagnóstico de DCF y son: Normal, Casi normal, Todavía permitido, Mediana, Grave.

Selección basada en el valor estimado de cría

Varios autores sugieren que el progreso genético en DCF basado en los puntajes radiográficos sería mucho más efectivo si la selección basada en el valor de cría reemplazara a la selección fenotípica (Wilson *et al.*, 2012; Lewis *et al.*, 2013; Wilson y Nicholas, 2015; Leighton *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019). El valor estimado de cría (en inglés, *Estimated Breeding Value*, *EBV*) indica el valor de un perro como reproductor, para determinado rasgo. El *EBV* se calcula a partir del fenotipo de un individuo, el de sus padres y sus relaciones de pedigrí. El fenotipo de su progenie resulta más informativo que el del individuo mismo, ya que perros con caderas normales pueden llevar alelos que determinen DCF en sus descendientes. La observación de la progenie de ocho campeones argentinos muestra que el fenotipo por sí solo no indica el riesgo de transmitir la DCF a su progenie (Figura 2a). La descendencia de los reproductores argentinos con más de 50 hijos diagnosticados, asumiendo para todos ellos que las hembras que sirvieron son una muestra al azar en cuanto a su fenotipo de DCF, muestra que es imposible predecir el resultado y tampoco relacionarlo con el fenotipo del perro. Así, sumando los hijos Normal y Casi Normal, un perro Casi Normal produjo una descendencia mejor en promedio que algunos Normal, mientras que un perro Normal tuvo un resultado más pobre que los Casi Normal y Todavía Permitido (Figura

2b). El análisis de los datos de POA señala la imperiosa necesidad de implementar otro tipo de selección en Argentina, ya que el riesgo de desarrollar DCF es muy alto para una raza que en 2021 registró unos 3.300 cachorros de pedigrí, pero ha llegado a registrar 10.000 una década atrás (<http://clubpoa.org.ar/busca-tu-cachorro/listado-de-servicios-y-nacimientos>). La dificultad del avance genético con base solamente en el fenotipo del individuo reafirma que la selección sería mucho más efectiva basada en el valor de cría, o sea si la selección genotípica reemplazara a la selección fenotípica. En Australia comenzó a aplicarse este método en 1980 basado en el índice PennHIP de dis-tracción, antes descrito, teniendo en cuenta el puntaje individual del perro, el de todos los medios hermanos paternos y maternos y el de toda su progenie, si la había. Sobre más de 5.200 Ovejeros Alemanes, en la generación 7 más del 97% tenía caderas calificadas como Excelente (Leighton *et al.*, 2019). En Alemania, la SV comenzó a aplicar la selección basada en *EBV* en 1998, tomando en cuenta al individuo, sus padres y su progenie más un factor de ponderación que incluye factores genéticos, de género (hembra o macho), de ambiente y de heredabilidad que permiten corregir la información fenotípica. Para cada ejemplar se obtiene un número de Zuchtwert (HD ZW) o estimación del valor de cría para DCF, que es público y permite a los criadores elegir un reproductor (<https://www.sv-doxs.net/>). En esta raza se calcula que la selección basada

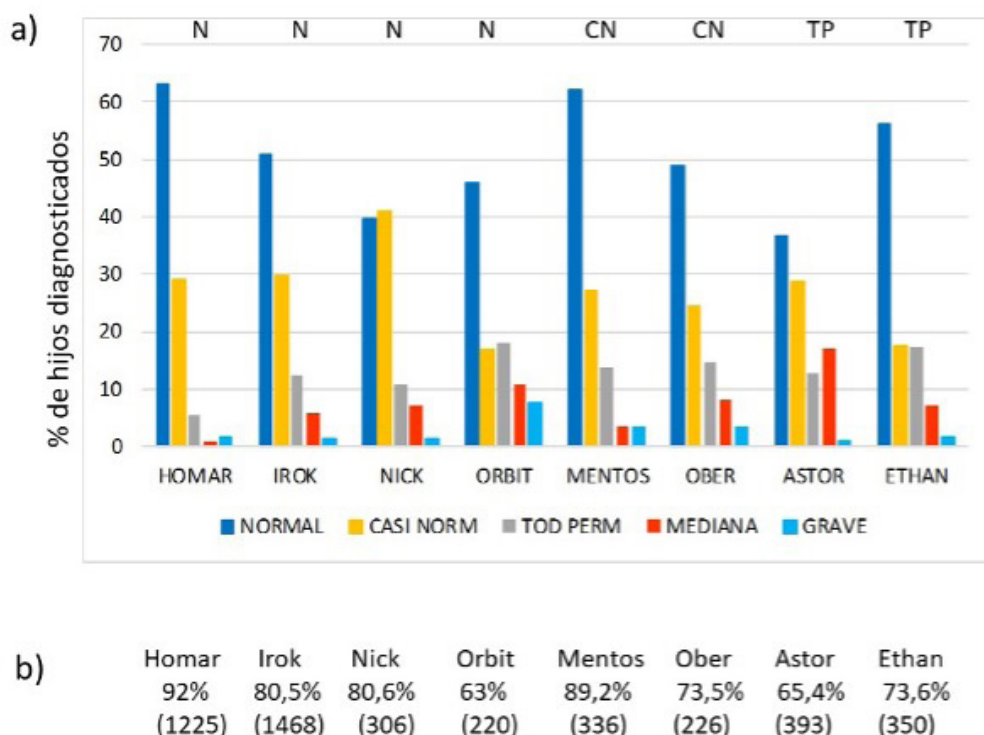


Figura 2. a) Clasificación de la descendencia de reproductores con más de 50 hijos diagnosticados. Datos tomados del Club Argentino de Criadores del Perro Ovejero Alemán, POA (<http://clubpoa.org.ar/estadisticas/>). Sobre cada reproductor figura su propia calificación del grado de displasia coxo-femoral (DCF): N= Normal, CN= Casi Normal, TP= Todavía Permitido; b) Porcentaje de hijos Normal y Casi Normal correspondiente a cada reproductor. Entre paréntesis figura el número de hijos diagnosticados.

en EBV ha sido tres veces más efectiva que la selección fenotípica en términos de progreso genético (Stock *et al.*, 2011; Soo y Worth, 2015). Este hecho es importante porque Alemania tiene una población superior a 450.000 perros registrados y exporta reproductores a todos los países. Suecia y Finlandia también han implementado la selección basada en EBV en la raza Ovejero Alemán desde 2012 (Hedhammar, 2020).

Hacia una Selección genómica

Desde 2004 se dispone de la secuencia de un genoma canino de referencia (Ostrander y Wayne, 2005; https://research.nhgri.nih.gov/dog_genome/) abriendo la posibilidad de identificar los genes responsables de la DCF (Guo *et al.*, 2011). Cada raza investigada ha mostrado diferentes mutaciones asociadas con la displasia (Zhou *et al.*, 2010; Oberbauer *et al.*, 2017). El uso de distintas escalas para el fenotipado y el escaso número de perros diagnosticados con respecto a la población general han

dificultado el análisis de los genes involucrados (Stock *et al.* 2011).

Janutta *et al.* (2006) encontraron evidencia de un gen mayor, con escasa influencia ambiental, responsable del desarrollo de DCF en el Ovejero Alemán. Estos autores estudiaron 20 familias de Ovejeros Alemanes durante varias generaciones, incluyendo más de 8.500 perros, encontrando que el modelo que mejor ajustó a los datos fue una combinación de genes mayores con poligenes. Esto explicaría la dificultad en erradicar esta dolencia. Los primeros estudios de asociación del genoma completo (GWAS) en la raza se realizaron en Alemania, ya que la SV dispone de estudios radiográficos, muestras de ADN y registros completos de pedigrí de un gran número de ejemplares. Marshall y Distl (2007) hallaron QTL asociados con la DCF en nueve de los 39 pares de cromosomas (Tabla 3). Posteriormente, 19 QTL pudieron relacionarse con distintos genes candidatos (Fels y Distl, 2014; Fels *et al.* 2014). Diez de esos genes están relacionados entre sí y constituyen una red asociada a la formación de hueso y cartílago. Otro gen

Tabla 3. QTL y genes candidatos asociados con fenotipos de displasia coxo-femoral descritos por el método de FCI en el Ovejero Alemán.

Origen y tamaño de la población analizada	Cromosomas (CFA) donde mapean los QTL	Genes candidatos posicionales con SNP dentro de los QTL hallados	Referencia
Alemania (459)	1, 3, 4, 8, 9, 16, 19, 26, 33	n/a	Marshall y Distl, 2007
Alemania (834)	3, 9, 26, 33, 34	<i>PGM2</i> , <i>PCNP</i> , <i>TRIO</i> , <i>EPHA3-6</i> , <i>SEMA5A</i> , <i>SLCGA3</i> , <i>FGF12</i>	Fels <i>et al.</i> , 2014
Alemania (1035)	19, 24, 26, 33, 34	<i>SRC</i> , <i>KSR2</i> , <i>TRIO</i>	Fels y Distl, 2014
Finlandia (750)	1, 9, 25, 28	<i>NOX3</i> , <i>ARID1B</i> , <i>NOG</i> , <i>NANOS1</i>	Mikkola <i>et al.</i> , 2019a
Finlandia (531)	1, 9	<i>NOX3</i> , <i>ARID1B</i> , <i>RNF43</i>	Mikkola <i>et al.</i> , 2019b
Reino Unido (180) y Suecia (402)	9, 21	<i>MED13</i> , <i>PLEKHA7</i>	Wang <i>et al.</i> , 2021

**Figura 3.** Esquema de los pasos a seguir para obtener el valor de cría (GEVB) necesario para realizar una selección genómica en contra de la displasia coxo-femoral (DCF) en la raza Ovejero Alemán. La ecuación predictiva daría valores a cada uno de los fenotipos de DCF, desde Normal a Grave.

en el cromosoma 24 asociado a las diferencias entre perros libres de DCF y afectados con grados C a E (Tabla 2), está relacionado con la formación de hueso (Fels y Distl, 2014). Mikkola *et al.* (2019a) encontraron dos SNP en el cromosoma canino (CFA) 1 y otros dos en el CFA 9 cuyos alelos se corresponden con fenotipos libres o leves de DCF, o bien con fenotipos de DCF moderada a severa. En el CFA 9 uno de ellos coincide con el gen *NOG*, que codifica una proteína necesaria para el desarrollo del tubo neural y para la condrogénesis, osteogénesis y formación de articulaciones en el embrión. *NOX3* en

el CFA 1 es un gen candidato para la degradación del cartílago articular. Las variantes en el CFA 1 se asociaron a la presencia o ausencia de signos radiográficos de osteoartritis, mientras que loci en los CFA 9 y 28 se correspondieron con signos de incongruencia de la articulación de la cadera (Mikkola *et al.*, 2019b). Sin embargo, asociaciones entre distintos fenotipos de displasia y numerosos SNP en poblaciones de Ovejeros Alemanes del Reino Unido, Suecia y Finlandia confirman la naturaleza genética compleja de la DCF, con múltiples loci asociados al rasgo (Wang *et al.*, 2021). Cuatro SNP con

asociación significativa con la DCF resultaron comunes a varias razas estudiadas (entre ellos, dos en los CFA 1 y 26 descritos en el Ovejero Alemán, Tabla 3) pero muchas más asociaciones significativas con SNP se encontraron dentro de cada raza (Mikkola *et al.*, 2021) confirmando la arquitectura genética compleja de la DCF y del genotipo de todos los genes relacionados con ella en las diversas razas.

La selección genómica se basa en un análisis de ADN que provea ciertos marcadores en desequilibrio de ligamiento con genes asociados con la DCF. Ya que el análisis puede realizarse al nacimiento, la selección genómica representaría un avance comparada con la selección basada en *EBV* (Sánchez Molano *et al.*, 2014). En la raza Labrador se ha desarrollado un modelo basado en siete polimorfismos genéticos con alto valor predictivo para la detección temprana de la DCF; seis de estos SNP se han localizado en genes candidatos relacionados con el metabolismo de la matriz extracelular y con el metabolismo del hueso (Bartolomé *et al.* 2015) y coinciden con los genes candidatos hallados en el Ovejero Alemán por Fels y Distl (2014). También se ha investigado el tamaño de la población de referencia que permitiría aplicar la selección genómica en la raza Labrador (Edwards *et al.*, 2018).

El modelo predictivo de DCF desarrollado por Bartolomé *et al.* (2015) para la raza Labrador no ha sido probado en otras razas. Los QTL que influyen la DCF en el Ovejero Alemán han mostrado convergencia en su ubicación en diversos estudios. Disponer de marcadores en desequilibrio de ligamiento con esos genes permitiría caracterizar cada uno de los grados de DCF en una población de referencia y desarrollar una ecuación predictiva, que se aplicaría luego al diagnóstico de reproductores y camadas (Figura 3). La ecuación predictiva permitiría realizar un diagnóstico de DCF con base en los marcadores de ADN en una edad temprana, sin necesidad de esperar 12 meses para evaluar radiográficamente al ejemplar, y determinar su valor de cría genómico (*GEBV*). El reto que queda es la identificación de las mutaciones que colectivamente sustentan la DCF y la osteoartritis para entender la patogenia molecular de estas enfermedades. Cuando los genes que más significativamente influyen en esta dolencia sean localizados mediante marcadores moleculares, la selección genómica será una alternativa valiosa para la raza Ovejero Alemán.

BIBLIOGRAFÍA

- Babá A., Lopes de Oliveira C., Yoshida G., Cavalcante Costa M., Bueno Ribeiro L., Souza Vasconcellos R. (2019) Heritability of hip dysplasia: Preliminary results for German Shepherd dogs in Brazil. *Prevent. Vet. Med.* 171: 104745. doi: 10.1016/j.prevetmed.2019.104745
- Bartolomé N., Segarra S., Artieda M., Francino O., Sánchez E., Szczypiorska M., *et al.* (2015) A Genetic Predictive Model for Canine Hip Dysplasia: Integration of Genome Wide Association Study (GWAS) and Candidate Gene Approaches. *PLoS ONE* 10(4): 0122558. doi: 10.1371/journal.pone.0122558
- Butler J., Gambino J. (2017) Canine Hip Dysplasia. *Diagnostic Imaging. Vet. Clin. Small Anim.* 47: 777–793. doi: 10.1016/j.cvsm.2017.02.002
- Edwards S., Woolliams J., Hickey J., Blott S., Clements D., Sánchez-Molano E., Todhunter R., Wiener P. (2018) Joint Genomic Prediction of Canine Hip Dysplasia in UK and US Labrador Retrievers. *Front. Genet.* 9:101. doi: 10.3389/fgene.2018.00101
- Fels L., Distl O. (2014) Identification and Validation of Quantitative Trait Loci (QTL) for Canine Hip Dysplasia (CHD) in German Shepherd Dogs. *PLoS ONE* 9(5): e96618. doi: 10.1371/journal.pone.0096618
- Fels L., Marschall Y., Philipp U., Distl O. (2014) Multiple loci associated with canine hip dysplasia (CHD) in German shepherd dogs. *Mamm. Genome* 25: 262–269. doi: 10.1007/s00335-014-9507-1
- Flückiger M. (2007a) How to take and read hip joint radiographs in a structured way. *Eur. J. Companion Anim. Pract.* 17(2): 133–134.
- Flückiger M. (2007b) Scoring radiographs for canine Hip Dysplasia - The big three organisations in the world. *Eur. J. Companion Anim. Pract.* 17(2): 135–140.
- Ginja M., Silvestre A., Gonzalo-Orden J., Ferreira A. (2010) Diagnosis, genetic control and preventive management of canine hip dysplasia: A review. *Veter. J.* 184: 269–276. doi: 10.1016/j.tvjl.2009.04.009
- Ginja M., Gaspar A., Ginja C. (2015) Emerging insights into the genetic basis of canine hip dysplasia. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 6: 193–202.
- Guo G., Zhou Z., Wang Y., Zhao K., Zhu L., Lust G., Hunter L., Friedenberg S., Li J. *et al.* (2011) Canine hip dysplasia is predictable by genotyping. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19: 420e429. doi: 10.1016/j.joca.2010.12.011
- Hedhammar A. (2020) Swedish Experiences from 60 Years of Screening and Breeding Programs for Hip Dysplasia—Research, Success, and Challenges. *Front. Vet. Sci.* 7: 228. doi: 10.3389/fvets.2020.00228
- James H., McDonnell F., Lewis T. (2020) Effectiveness of Canine Hip Dysplasia and Elbow Dysplasia Improvement Programs in Six UK Pedigree Breeds. *Front. Vet. Sci.* 6: 490. doi: 10.3389/fvets.2019.00490
- Janutta V., Hamann H., Distl O. (2006) Complex Segregation Analysis of Canine Hip Dysplasia in German Shepherd Dogs. *J. Hered.* 97(1): 13–20. doi: 10.1093/jhered/es128
- King M. (2017) Etiopathogenesis of Canine Hip Dysplasia, Prevalence, and Genetics. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 47(4): 753–767. doi: 10.1016/j.cvsm.2017.03.001
- Leighton E. (1997) Genetics of canine hip dysplasia. A Review. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210(10): 1474–1479.
- Leighton E.A., Holle D., Biery D., Gregor T., McDonald-Lynch M., Wallace M., *et al.* (2019) Genetic improvement of hip-extended scores in 3 breeds of guide dogs using estimated breeding values: Notable progress but more improvement is needed. *PLoS ONE*, 14(2): e0212544. doi: 10.1371/journal.pone.0212544
- Lewis T., Blott S., Woolliams J. (2013) Comparative analyses of genetic trends and prospects for selection against hip and elbow dysplasia in 15 UK dog breeds. *BMC Genetics*, 14: 16. doi: 10.1186/1471-2156-14-16
- Malm S., Fikse F., Egenvall A., Bonnett B., Gunnarsson L., Hedhammar A., Strandberg E. (2010) Association between radiographic assessment of hip status and subsequent incidence of veterinary care and mortality related to hip dysplasia in insured Swedish dogs. *Preven.*

- Veter. Med. 93: 222–232. doi: 10.1016/j.prevetmed.2009.09.017
- Marschall Y., Distl O. (2007) Mapping quantitative trait loci for canine hip dysplasia in German Shepherd dogs. *Mamm. Genome* 18:861–870. doi: 10.1007/s00335-007-9071-z
- Mikkola L., Holopainen S., Lappalainen A., Pessa-Morikawa T., Augustine T., Arumilli M., *et al.* (2019a) Novel protective and risk loci in hip dysplasia in German Shepherds. *PLoS Genet.* 15 (7): e1008197. doi: 10.1371/journal.pgen.1008197
- Mikkola L., Holopainen S., Pessa-Morikawa T., Lappalainen A., Hytönen M., Lohi H., Iivanainen A. (2019b) Genetic dissection of canine hip dysplasia phenotypes and osteoarthritis reveals three novel loci. *BMC Genomics*, 20: 1027. doi: 10.1186/s12864-019-6422
- Mikkola L., Kyöstiä K., Donner J., Lappalainen A., Hytönen M., Lohi H., Iivanainen A. (2021) An across-breed validation study of 46 genetic markers in canine hip dysplasia. *BMC Genomics*, 22: 68. doi: 10.1186/s12864-021-07375-x
- Oberbauer A., Keller G., Famula T. (2017) Long-term genetic selection reduced prevalence of hip and elbow dysplasia in 60 dog breeds. *PLoS ONE*, 12(2): e0172918. doi: 10.1371/journal.pone.0172918
- Ohlerth S., Geiser B., Flückiger M., Geissbühler U. (2019) Prevalence of Canine Hip Dysplasia in Switzerland Between 1995 and 2016—A Retrospective Study in 5 Common Large Breeds. *Front. Vet. Sci.* 6: 378. doi: 10.3389/fvets.2019.00378
- Ostrander E., Wayne R. (2005) The canine genome. *Genome Res.* 15: 1706–1716. doi: 10.1101/gr.3736605
- Reed A., Keller G., Vogt D., Ellersieck M., Corley M. (2000) Effect of dam and sire qualitative hip conformation scores on progeny hip conformation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217(5): 675–680.
- Sánchez-Molano E., Woolliams J., Blott S., Wiener P. (2014) Assessing the impact of genomic selection against hip dysplasia in the Labrador Retriever dog. *J. Anim. Breed. Genet.* 131: 134–145. doi:10.1111/jbg.12056
- Schnelle G. (1959) Congenital dysplasia of the hip in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 135(4): 234–235.
- Smith G., Biery D., Gregor T. (1990) New concepts of coxofemoral joint stability and the development of a clinical stress-radiographic method for quantitating hip joint laxity in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196: 59–70.
- Soo M., Worth A. (2015) Canine hip dysplasia: phenotypic scoring and the role of estimated breeding value analysis. *New Zealand Veter. J.* 63:2, 69–78. doi: 10.1080/00480169.2014.949893
- Stock K., Klein S., Tellhelm B., Distl O. (2011) Genetic analyses of elbow and hip dysplasia in the German shepherd dog. *J. Anim. Breed. Genet.* 128: 219–229.
- Wang S., Strandberg E., Viklund A., Windig J., Malm S., Lewis T., Laloë D., Leroy G. (2019) Genetic improvement of canine hip dysplasia through sire selection across countries. *Veter. J.* 248: 18–24. doi: 10.1016/j.tvjl.2019.03.009
- Wang S., Strandberg E., Arvelius P., Clements D., Wiener P., Friedrich J. (2021) Genome-wide association studies for canine hip dysplasia in single and multiple populations – implications and potential novel risk loci. *BMC Genomics*, 22: 636. doi: 10.1186/s12864-021-07945-z
- Wilson B., Nicholas F., Thomson P. (2011) Selection against canine hip dysplasia: Success or failure? *Veter. J.* 189: 160–168.
- Wilson B., Nicholas F., James J., Wade C., Tammen I., Raadsma H., Castle K., Thomson P. (2012) Heritability and Phenotypic Variation of Canine Hip Dysplasia Radiographic Traits in a Cohort of Australian German Shepherd Dogs. *PLoS ONE*, 7(6): e39620. doi: 10.1371/journal.pone.0039620
- Wilson B., Nicholas F. (2015) Canine hip dysplasia – towards more effective selection. *New Zealand Veter. J.* 63(2): 67–68. doi: 10.1080/00480169.2015.985562
- Zhou Z., Sheng X., Zhang Z., Zhao K., Zhu L., *et al.* (2010) Differential Genetic Regulation of Canine Hip Dysplasia and Osteoarthritis. *PLoS ONE*, 5(10): e13219. doi: 10.1371/journal.pone.0013219
- Zorko B., Ivanusa T., Pelc R. (2007) Progression of Hip Dysplasia in 40 Police working dogs. *Eur. J. Companion Anim. Pract.* 17(2): 145–148.