

发育性髋节发育不良相关基因的系统研究

祁凯¹, 韦宜山^{2*}

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学第二附属医院儿童骨科医学中心, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月30日

摘要

发育性髋关节发育不良(Developmental Dysplasia of the Hip, 简称DDH)是一种涉及髋关节结构异常和功能障碍的疾病, 然而其具体发病机制及原因仍不清楚。其发病特征在于以髋关节发育不良为基础, 导致关节囊松弛, 股骨近端继发畸形, 在髋臼对股骨头覆盖不良的情况下, 逐渐出现股骨头脱位或半脱位于髋臼之外的下肢畸形。髋臼变浅以至于对股骨头覆盖降低是DDH引发髋关节不稳定进而引发青少年和青年期骨关节炎的重要原因。遗传和环境因素在DDH的发病机制中起重要作用。其发病机制和易感性相关基因尚未阐明。我们评估了PubMed数据库中索引的各种遗传学研究。我们分析了纳入研究的基本信息, 并总结了DDH相关的突变位点, 动物模型实验, 与DDH相关的表观遗传学变化。

关键词

发育性髋关节脱位, 遗传学, 基因测序

A Systematic Study of Genes Associated with Developmental Dysplasia of the Hip

Kai Qi¹, Yishan Wei^{2*}

¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Children's Orthopedic Medical Center, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 30th, 2024

Abstract

Developmental Dysplasia of the Hip (DDH) is a disease that involves structural abnormalities and

*通讯作者。

文章引用: 祁凯, 韦宜山. 发育性髋节发育不良相关基因的系统研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2891-2897.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441369

functional impairments of the hip joint. However, its specific pathogenesis and causes are still unclear. The characteristic of its onset is based on developmental dysplasia of the hip joint, leading to laxity of the joint capsule and secondary deformities of the proximal femur. In the case of poor coverage of the femoral head by the acetabulum, lower limb deformities gradually appear with dislocation or semi dislocation of the femoral head outside the acetabulum. The shallowness of the acetabulum to the extent of reduced coverage of the femoral head is an important cause of hip instability caused by DDH, leading to osteoarthritis in adolescents and youth. Genetic and environmental factors play important roles in the pathogenesis of DDH. The pathogenesis and susceptibility related genes have not yet been elucidated. We evaluated various genetic studies indexed in the PubMed database. We analyzed the basic information included in the study and summarized the mutation sites related to DDH, animal model experiments, and epigenetic changes related to DDH.

Keywords

Developmental Dislocation of the Hip Joint, Genetics, Gene Sequencing

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

DDH, 此前也被称为“先天性髋关节发育不良(CDH)”, 是世界范围内最常见的新生儿骨骼发育障碍之一[1]。DDH 涉及多种髋关节多个髋关节结构的病变包括: 髋臼形态异常、关节囊松弛性增强、股骨头与髋臼的相对位置异常, 导致髋关节半脱位甚至全髋关节脱位以及关节不稳定[2]。随着对婴幼儿进行早期髋关节超声筛查的普及和手术技巧的改进, 大部分 DDH 患儿都能得到早期诊断和常规有效的治疗。避免了髋关节脱位的疾病进展, 从而获得一个功能及结构上相对正常的髋关节[3]。但仍有许多儿童存在残留畸形, 如再脱位、缺血性股骨头坏死、经治疗后仍存在残余髋臼发育不良, 随后可能发展为成人骨关节炎。后续相关治疗将给患者及其家庭带来巨大负担。

许多研究表明, 遗传、环境、机械因素、臀位、羊水过多、巨大儿和婴儿襁褓都 DDH 的发生中起着重要作用[4]。DDH 通常会影响到一个家庭中的多个个体, 并持续几代人, 已经有研究发现, 在具有多个成员患有 DDH 的家庭中, 以及在单卵双胞胎的情况中, 遗传因素对于 DDH 的发病风险具有显著影响[5]。一项开展于国内的大型队列研究证明, 亚洲人群中 DDH 的兄弟姐妹复发风险较高, 女性兄弟姐妹的风险是男性兄弟姐妹的两倍[6]。这强调了遗传原因是 DDH 发展中的主导因素的证据。

本文通过在在数据库(Pubmed)中检索以下关键词: 发育性/先天性髋关节发育不良、遗传学、基因测序。评估了与 DDH 相关的病例对照研究、队列研究、家族研究以及综述文章。介绍当前文献中关于导致 DDH 的基因的证据。

2. DDH 发生相关基因的群体研究

2.1. CX3CR1

CX3CR1 基因位于 3 号染色体(3p22.2)上[7], 由其编码的受体 CX3CL1, 这种受体在先天免疫系统的细胞中表达, 参与炎症反应的过程。其次, CX3CR 基因也会在间充质干细胞(MSC)中表达, 由于其影响着 MSC 的迁移与软骨表面的分化, 髋臼的正常形成, 故对于骨骼整体的健康成长极为关键。因此, CX3CR1

基因如果表达异常,可能会干扰髌臼软骨的正常成熟过程,从而对髌关节的健全发展产生负面影响[8]。Feldman 等人在一个 DDH 多代家族的遗传研究中,使用连锁分析和全外显子测序,发现所有受 DDH 影响的家族成员在 3 号染色体上共同拥有一个 2.61 兆碱基对(Mb)的突变区域。在这个区域内,一个特定的遗传变体,即 rs3732378 (标记为 CX3CR1 基因的一个变体),导致了 CX3CR1 基因编码的受体中的苏氨酸变为甲硫氨酸,这会改变蛋白质的折叠方式、稳定性或者与其他分子的相互作用,从而影响蛋白质的功能。这个家族的 DDH 病例显示出常染色体显性遗传模式,但存在不完全外显性,这意味着即使某些家族成员没有表现出 DDH 的症状,他们也可能携带致病的基因变异。为了进一步探究 CX3CR1 基因与 DDH 之间的潜在联系,研究人员开展了一项病例对照的关联性研究。这项研究的目的是确认 CX3CR1 基因内的两个变异是否与 DDH 的风险有关联,为此,研究团队对 689 名 DDH 患者和 689 名健康个体进行了基因分型分析,以便比较两组间在这两个单核苷酸多态性(SNPs)的分布差异,从而评估它们对 DDH 风险的影响,结果显示与 DDH 相关的两个 SNPs——rs3732378 和 rs3732379——在基因型和等位基因的分布上,在 DDH 患者群体与健康群体之间展现出了明显的区别。这一发现进一步强化了 CX3CR1 基因可能是导致 DDH 的一个病因因素的假设。在对一个沙特家族中四个患有发展性髌关节发育不良(DDH)的个体进行的 Sanger 测序研究中,研究人员对一系列与 DDH 可能有关的基因进行了测序。除了在 CX3CR1 基因中发现了一个特定的变异(rs3732379)之外,在其余已知基因的测序都没有发现任何致病性变异。这个变异在之前报道的一个犹太家族中也被发现,并且与 DDH 的发生有关。然而,在沙特家族的一个受影响的孩子中并没有发现这个变异,这意味着在这个家族中, CX3CR1 基因的突变并没有在所有受影响的家族成员中一致地出现[9],这可能表明该突变并不是导致这个家族中 DDH 病例的主要原因。这个变异体对蛋白质功能的影响并不明显。此外,这个变异在一般人群中的高频率表明,它可能不是高度外显的致病变异,而可能是 DDH 表型的修饰因子。2020 年,一项验证性实验显示,在交替突变中,只有 CX3CR1 中的 rs3732378 多态性与 DDH 相关[10]。

2.2. ASPN

ASPN (Asporin)是一种属于小亮氨酸富含重复蛋白(Small Leucine-Rich Proteoglycan, 简称 SLRPs)家族的细胞外基质蛋白。对于维持和促进骨骼系统中软骨、肌腱和韧带的正常发育和维护至关重要。它在软骨形成以及肌腱和韧带的发育中扮演着重要角色[11]。ASPN 基因编码的是一种胞外基质软骨蛋白,属于 SLRPs 家族成员。这种蛋白在骨骼和关节的发育中起着关键作用。以往的研究已经证明, ASPN 能够与转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)结合,从而阻止 TGF- β 1 与其二型受体(TGF- β II 型受体)的正常互动。这种阻断作用会进一步抑制 TGF- β /Smad 信号通路的激活,这是 TGF- β 1 介导的一系列细胞内信号传递过程。因此, ASPN 通过这种机制抑制了 TGF- β 1 所促进的软骨形成过程[11] [12]。TGF Beta 1 是肌腱中周围软骨细胞和成纤维细胞的调节因子。因此肌腱和韧带的发育可能会受到抑制。ASPN (天冬氨酸)基因的功能性天冬氨酸重复多态性已经在中国汉族人群的病例对照研究中进行了调查,特别是 D13 和 D14 这两种等位基因,它们特别加剧了对 TGF- β 1 (转化生长因子- β 1)活性的抑制作用。这可能导致骨骼组成部分的发育延迟,并有可能引起关节脱位[11]。ASPN 基因的天冬氨酸重复多态性与髌关节发育不良(DDH)之间存在关联。这表明, ASPN 基因及其多态性,特别是涉及天冬氨酸重复区域的基因多态性,在骨骼疾病(包括骨关节炎和影响髌关节的疾病)的研究中具有重要意义。同时, Sekimoto 等人在 2017 年的研究中指出, ASPN 基因(位于 9q22.31 区域)的拷贝数变异减少,会对患者的影像学指标产生不利影响[12]。研究数据指出, ASPN 基因的遗传变异可能通过调节 TGF- β /Smad 和 BMP2/Smad 这两个关键的信号传导途径,对骨骼与关节的成长产生影响。这种影响可能会提高某些骨骼疾病的风险,例如发育性髌关节发育不良(DDH)。因此,对 ASPN 基因的多态性及其拷贝数变异的研究对于揭示骨骼和关节疾病的成因具有关键性的作用。

2.3. COL1A1

COL1A1 基因负责编码胶原蛋白类型 I 的 $\alpha 1$ 链, 这种蛋白质是构成肌腱、韧带和关节囊等结缔组织的关键成分。Feldman 等人在 2010 年的研究表明, COL1A1 基因的突变可能导致肌腱、韧带和关节囊的松弛, 这可能会影响关节的稳定性[13]。进一步的研究, 特别是 Zhao 等人在 2013 年进行的一项涉及 154 名患有散发性 DDH 的女性患者的病例对照研究中, 在 DDH 患者中检测到 COL1A1 基因启动子区域存在着三种变异体, 但 180 名健康对照中没有检测到任何变异[14]。证明 COL1A1 基因总变异率较高可能是国内女童 DDH 发生的原因。因此, COL1A1 基因被认为是导致发育性髋关节发育不良(DDH)的一个新的可能性病因基因。除了 COL1A1, 其他与编码胶原蛋白相关的基因突变, 例如 COL2A1 (12p12)和 COL11A2 (6q10), 也被认为是 DDH 的潜在风险因素[15]。

2.4. HOX

HOX 基因家族包含 39 个相关基因, 这些基因编码高度保守的转录因子, 其负责调节细胞增殖和分化, 对脊椎动物的骨骼发育至关重要[13] [16]。这些基因被归类为四个不同的基因组群, 分别是 HOXA~D。位于 HOXD 基因组群 5'端的基因(如 HOXD9 至 HOXD13), 在骨骼和四肢的形成过程中起着至关重要的作用[13]。HOXD 基因组群包含九个基因, 它们位于染色体 2 的 q24.1~q33.1 区域, 这包括 HOXD1、HOXD3、HOXD4 以及从 HOXD8 到 HOXD13 的基因。HOXD9 基因特别重要, 它在胚胎发育的早期阶段就开始发挥作用, 在骨骼和肢部的形成中发挥关键作用[13]。影响包括髋关节在内的多个骨骼结构的形成, 这可能会进而改变髋臼的形态、股骨头凹槽的发育状况以及头臼定位。因此, HOXD9 基因的某些变异可能通过影响髋关节的形态发育, 增加了 DDH 的风险[16]。

为了探索 HOXD9 基因与 DDH 发展的关联性, 研究人员进行了一项针对中国汉族女性群体的病例对照研究。在这项研究中, 他们对 209 名患有 DDH 的中国汉族女性(包括单侧和双侧患者)和 173 名年龄相仿的健康女性进行了基因分型比较。研究团队专注于分析两个特定的单核苷酸多态性(SNPs), 以评估它们与 DDH 风险之间的可能联系, 结果发现只有一个 SNP (rs711819)在两组之间显示出显著差异[16]。该研究确定了 HOXD9 基因的一个 SNP (rs711819), 位于该基因的启动子区域, 并发现它与中国汉族女性 DDH 患者之间存在关联。这一发现指出, HOXD9 基因可能在 DDH 的发展过程中起到了促进作用。如果对更大样本量和不同人群的进一步研究以及功能研究将有助于了解 DDH 的发病机制。由于 HOXB9 和 COL1A1 均位于染色体 17 (17 q21)上, 所以可能共同影响 DDH 的发生[14]。进一步的研究发现, DDH 仅与 HOXB9 基因中 rs2303486 位点则有关, 并且显示出常染色体显性遗传模式[17]。值得注意的是, 这些发现仅在女性 DDH 患者中有所体现, 而在男性中并未观察到。

2.5. GDF5

生长分化因子 5 (GDF5)是转化生长因子- β (TGF-beta)超家族的一个成员。对于人体骨骼的形成、滑膜关节的发育、软骨内骨化、肌腱的维护起着至关重要的作用[18] [19]。动物实验表明, GDF5 (生长分化因子 5)在细胞中的表达有助于促进那些能够分化成软骨的间充质干细胞的集中聚集, 并且增强了这些细胞向软骨方向分化的信号传导[20]。在人类和小鼠中, GDF5 的编码突变可能导致一系列骨骼异常, 包括身材矮小、关节错位和畸形以及手指缺失[21]。在骨关节炎(OA)的背景下, GDF5 同样扮演着重要角色。多项研究已经展示了 GDF5 与 OA 之间的关联。作为关节软骨及其周围软组织的重要调节因子, GDF5 在发育性髋关节发育不良(DDH)的发病机制中扮演着重要角色。GDF5 基因表达的减少可能导致关节软骨细胞数量下降, 这可能是导致发育性髋关节发育不良(DDH)的一个可能因素。从此前的多项研究中, 可以总结出 GDF5 基因中的两个常见突变位点(即 rs143383 和 rs143384)与 DDH 相关[18] [19] [20] [22]。在

一项针对汉族人群的队列研究中, 研究人员对 338 名 DDH 患儿群体以及 622 名健康群体进行了基因分型分析。结果发现, SNP (rs143383) 与 DDH 的进展有着密切的关联[18]。这是首次发现 GDF5 与发育性髋关节易感性发育不良的明确关联。随后其他不同人群的研究中得到了验证。在法国的一项病例对照研究中, DDH 与两种基因型都有关联, 但与 rs143384 基因型的关联更为显著[19]。在英国的一项 DDH 全基因组关联研究中, 确定了 GDF5 启动子变异与 DDH 之间关联的重复证据(rs143384), 数据表明 rs143384 是主要变异体, rs143383 与 DDH 的关联弱两个数量级[20]。分析基因数据揭示了 GDF5 基因与发育性髋关节发育不良(DDH)的易感性之间存在联系。研究者们观察到 DDH 和髋关节骨关节炎共享某些遗传基础, 然而, 用于评估骨关节炎风险的多基因评分系统并不能预测 DDH 的状态, 这突显了这两种疾病在遗传特征上的复杂性。尽管基因型的差异可能与不同人群的特异性有关, 但这些差异是否在 DDH 的发病机制中发挥了决定性的作用, 目前仍在进一步的研究和探讨之中。

在 GDF5 中还存在着由于启动子区域甲基化导致的变异, Harsanyi 等人通过与对照组相比, 发现与健康对照组相比, DDH 患者软骨样本中 GDF5 的启动子区域被高甲基化。因此, 认为抑制该基因的表达可能与 DDH 的发病机制有关[23]。

3. DDH 动物模型验证突变基因

大多数在动物模型中研究的易感基因与近期研究中探索的常见突变位点一致。Feldman 等人在 2017 年通过使用 micro-CT 分析 5 周龄和 8 周龄野生型和 CX3CR1 基因敲除小鼠(CX3CR1 KO)小鼠的髋部, 以测量髋臼直径和十个额外的尺寸参数。使用有负荷和无负荷的倾斜跑步机对八周龄的小鼠进行步态测试, 然后进行显微 CT 分析, 发现 CX3CR1 基因敲除小鼠表现出髋臼形态改变和步态受损[24]。Kiapour 等人在 2018 年的研究中使用了携带 Gdf5 失活突变的短肢(bp)小鼠模型来探讨 Gdf5 功能缺失对髋部形态发展的影响, 并利用两种转基因 Gdf5 报告 BAC 系列来评估 Gdf5 调控序列的空间和时间表达模式[21]。研究发现, 与携带一个功能性 Gdf5 基因的 bp/+ 小鼠相比, 纯合子 bp/bp 小鼠具有更短的股骨、更小的股骨头和颈、更大的 α 角度、更小的前突和更小的髋臼。然而, 这两项研究中均未在病理或运动学层面检查小鼠模型。Feldman 在 2018 年发表的一篇文章中描述了另一种可能的易感突变, 即在 DDH 患者家族中发现的 TENM3 基因, 报告称在敲入该基因的小鼠模型中观察到软骨过度发育, 由于解剖结构畸形可能导致髋臼覆盖不良, 从而触发 DDH [25]。此外, 一项在欧洲进行的家族研究提出 UFSP2 易感基因的 c.868 T > C 变异可能与 DDH 有关。为了研究这个基因, 研究人员将上述突变插入小鼠模型, 结果导致 UFSP2 蛋白酶活性显著下降, 这被认为与髋关节软组织发育密切相关[26]。在研究软骨细胞凋亡与 DDH 发病机制关系的研究中, WISP-2 基因在 DDH 大鼠模型中上调。随后的分析显示, 该基因的过表达导致软骨细胞凋亡增加, 这表明这种对软骨细胞生存能力的抑制效应参与了 DDH 的发病机制[27]。

4. 讨论

发育性髋关节发育不良(Developmental Dysplasia of the Hip, 简称 DDH), 其病理特征从轻微的髋关节韧带松弛到完全关节脱位不等。DDH 的发病机制复杂, 涉及多种因素, 这使得对其病因的理解成为一项挑战。为了探索影响发育性髋关节发育不良(DDH)的遗传因子, 研究人员开展了多种研究方法, 包括候选基因筛选关联研究(CGASs)、全基因组关联研究(GWASs)以及全基因组连锁分析(GWLAs), 以识别与 DDH 相关的遗传标记。这些研究已经识别出多个与 DDH 易感性有关的基因和位点。其中一些关键基因的作用不容忽视。这些基因涉及多个生物过程, 包括细胞外基质的构建(编码胶原蛋白 $\alpha 1$ (I) 链的 COL1A1 基因)、软骨的生成(ASPIN (天冬氨酸蛋白酶))、骨骼的发育(GDF5 (生长分化因子 5))以及细胞的增殖和分化(TGFB1 (转化生长因子 $\beta 1$))这些基因在 DDH 的遗传背景中扮演着重要角色。此外, 最新的研

究还表明, 在 DDH 的病理机制中, 除了遗传序列的直接变异外, 表观遗传修饰, 尤其是 DNA 甲基化, 也对基因表达的调控具有显著影响。DNA 甲基化是一种化学修饰, 通常发生在胞嘧啶的碳 5 位上, 这种修饰可以导致基因沉默, 即不表达或低表达。在 DDH 的背景下, 这种表观遗传变化可能影响关键基因的活性, 从而干扰正常的骨骼和软骨发育, 最终导致髋关节的结构和功能异常。DNA 甲基化的动态变化在胚胎发育过程中起着至关重要的作用, 它可以响应环境信号, 如营养状况、机械压力和激素水平, 进而影响基因的表达模式。在 DDH 的病例中, 特定的基因可能因为甲基化水平的改变而表现出异常的表达模式, 这可能涉及到与骨骼和软骨形成相关的多个信号通路和基因网络。因此, DNA 甲基化作为一种表观遗传标记, 可能在 DDH 的发病机制中发挥着调节器的作用, 通过影响基因的活性来塑造髋关节的发育轨迹。由于早期筛查和诊断的假阳性率较高, 大量病例仍然存在晚期。然而, 早期干预对预防 DDH 非常重要。根据这项研究, 了解 DDH 的遗传学将有助于疾病的早期甚至产前诊断, 这对于疾病的早期管理和通过遗传咨询进行预防至关重要。因此, 更高质量的研究和更敏感的突变位点仍然是 DDH 遗传学研究的重点。

参考文献

- [1] Wei, Y.S., Li, D.H., Liu, W.L., *et al.* (2016) Altered Chondrocyte Apoptosis Status in Developmental Hip Dysplasia in Rabbits. *Balkan Medical Journal*, **33**, 639-644. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2016.150557>
- [2] Bakarman, K., Alsiddiky, A.M., Zamzam, M., *et al.* (2023) Developmental Dysplasia of the Hip (DDH): Etiology, Diagnosis, and Management. *Cureus*, **15**, e43207. <https://doi.org/10.7759/cureus.43207>
- [3] Roof, M.A., Gibon, E., Rios-Ruiz, G., *et al.* (2021) Has There Been a Change in the Age of Presentation of Patients with DDH after the Implementation of a Dedicated Ultrasound-Screening Program? *Journal of Pediatric Orthopaedics*, **41**, 433-436. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001871>
- [4] Zamborsky, R., Kokavec, M., Harsanyi, S., *et al.* (2019) Developmental Dysplasia of Hip: Perspectives in Genetic Screening. *Medical Sciences*, **7**, Article 59. <https://doi.org/10.3390/medsci7040059>
- [5] Basit, S., Hannan, M.A. and Khoshhal, K.I. (2016) Developmental Dysplasia of the Hip: Usefulness of Next Generation Genomic Tools for Characterizing the Underlying Genes—A Mini Review. *Clinical Genetics*, **90**, 16-20. <https://doi.org/10.1111/cge.12755>
- [6] Li, L., Sun, K., Zhang, L., *et al.* (2013) Heritability and Sibling Recurrent Risk of Developmental Dysplasia of the Hip in Chinese Population. *European Journal of Clinical Investigation*, **43**, 589-594. <https://doi.org/10.1111/eci.12084>
- [7] Feldman, G.J., Parvizi, J., Levenstien, M., *et al.* (2013) Developmental Dysplasia of the Hip: Linkage Mapping and Whole Exome Sequencing Identify a Shared Variant in *CX3CR1* in All Affected Members of a Large Multigeneration Family. *Journal of Bone and Mineral Research*, **28**, 2540-2549. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1999>
- [8] Li, L., Wang, X., Zhao, Q., *et al.* (2017) *CX3CR1* Polymorphisms Associated with an Increased Risk of Developmental Dysplasia of the Hip in Human. *Journal of Orthopaedic Research*, **35**, 377-380. <https://doi.org/10.1002/jor.23294>
- [9] Basit, S., Alharby, E., Albalawi, A.M., *et al.* (2018) Whole Genome SNP Genotyping in a Family Segregating Developmental Dysplasia of the Hip Detected Runs of Homozygosity on Chromosomes 15q13.3 and 19p13.2. *Congenital Anomalies*, **58**, 56-61. <https://doi.org/10.1111/cga.12235>
- [10] Gumus, E., Temiz, E., Sarikaya, B., *et al.* (2021) The Association between *BMP-2*, *UQC1* and *CX3CR1* Polymorphisms and the Risk of Developmental Dysplasia of the Hip. *Indian Journal of Orthopaedics*, **55**, 169-175. <https://doi.org/10.1007/s43465-020-00235-y>
- [11] Shi, D., Dai, J., Zhu, P., *et al.* (2011) Association of the D Repeat Polymorphism in the *ASPN* Gene with Developmental Dysplasia of the Hip: A Case-Control Study in Han Chinese. *Arthritis Research & Therapy*, **13**, Article No. R27. <https://doi.org/10.1186/ar3252>
- [12] Sekimoto, T., Ishii, M., Emi, M., *et al.* (2017) Copy Number Loss in the Region of the *ASPN* Gene in Patients with Acetabular Dysplasia: *ASPN* CNV in Acetabular Dysplasia. *Bone & Joint Research*, **6**, 439-445. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.67.BJR-2016-0094.R1>
- [13] Feldman, G., Dalsey, C., Fertala, K., *et al.* (2010) The Otto Aufranc Award: Identification of a 4 Mb Region on Chromosome 17q21 Linked to Developmental Dysplasia of the Hip in One 18-Member, Multigeneration Family. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **468**, 337-344. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1073-6>
- [14] Zhao, L., Tian, W., Pan, H., *et al.* (2013) Variations of the *COL1A1* Gene Promoter and the Relation to Developmental

- Dysplasia of the Hip. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, **17**, 840-843. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2013.0179>
- [15] Zhang, L., Xu, X., Chen, Y., *et al.* (2020) Mapping of Developmental Dysplasia of the Hip to Two Novel Regions at 8q23-q24 and 12p12. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 2799-2803. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8513>
- [16] Tian, W., Zhao, L., Wang, J., *et al.* (2012) Association Analysis between *HOXD9* Genes and the Development of Developmental Dysplasia of the Hip in Chinese Female Han Population. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **13**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-59>
- [17] Hao, Z., Dai, J., Shi, D., *et al.* (2014) Association of a Single Nucleotide Polymorphism in *HOXB9* with Developmental Dysplasia of the Hip: A Case-Control Study. *Journal of Orthopaedic Research*, **32**, 179-182. <https://doi.org/10.1002/jor.22507>
- [18] Dai, J., Shi, D., Zhu, P., *et al.* (2008) Association of a Single Nucleotide Polymorphism in Growth Differentiate Factor 5 with Congenital Dysplasia of the Hip: A Case-Control Study. *Arthritis Research & Therapy*, **10**, Article No. R126. <https://doi.org/10.1186/ar2540>
- [19] Rouault, K., Scotet, V., Autret, S., *et al.* (2010) Evidence of Association between *GDF5* Polymorphisms and Congenital Dislocation of the Hip in a Caucasian Population. *Osteoarthritis Cartilage*, **18**, 1144-1149. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.05.018>
- [20] Hatzikotoulas, K., Roposch, A., Shah, K.M., *et al.* (2018) Genome-Wide Association Study of Developmental Dysplasia of the Hip Identifies an Association with *GDF5*. *Communications Biology*, **1**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0052-4>
- [21] Kiapour, A.M., Cao, J., Young, M., *et al.* (2018) The Role of *Gdf5* Regulatory Regions in Development of Hip Morphology. *PLOS ONE*, **13**, e0202785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202785>
- [22] Sadat-Ali, M., Al-Habdan, I.M. and Bubshait, D.A. (2018) Genetic Influence in Developmental Dysplasia of the Hip in Saudi Arabian Children Due to *GDF5* Polymorphism. *Biochemical Genetics*, **56**, 618-626. <https://doi.org/10.1007/s10528-018-9864-7>
- [23] Baghdadi, T., Nejadhosseini, M., Shirkoobi, R., *et al.* (2019) DNA Hypermethylation of *GDF5* in Developmental Dysplasia of the Hip (DDH). *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **7**, e887. <https://doi.org/10.1002/mgg3.887>
- [24] Feldman, G., Offemaria, A., Sawan, H., *et al.* (2017) A Murine Model for Developmental Dysplasia of the Hip: Ablation of *CX3CR1* Affects Acetabular Morphology and Gait. *Journal of Translational Medicine*, **15**, Article No. 233. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1335-0>
- [25] Feldman, G., Kappes, D., Mookerjee-Basu, J., *et al.* (2019) Novel Mutation in Teneurin 3 Found to Co-Segregate in All Affecteds in a Multi-Generation Family with Developmental Dysplasia of the Hip. *Journal of Orthopaedic Research*, **37**, 171-180. <https://doi.org/10.1002/jor.24148>
- [26] Watson, C.M., Crinnion, L.A., Gleghorn, L., *et al.* (2015) Identification of a Mutation in the Ubiquitin-Fold Modifier 1-Specific Peptidase 2 Gene, *UFSP2*, in an Extended South African Family with Beukes Hip Dysplasia. *South African Medical Journal*, **105**, 558-563. <https://doi.org/10.7196/SAMJnew.7917>
- [27] Ji, X., Liu, T., Zhao, S., *et al.* (2020) *WISP-2*, an Upregulated Gene in Hip Cartilage from the DDH Model Rats, Induces Chondrocyte Apoptosis through *PPAR γ* *In Vitro*. *The FASEB Journal*, **34**, 4904-4917. <https://doi.org/10.1096/fj.201901915R>