



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM GENÉTICA

**Tendência na Produção Científica em Estudos de Citogenética em
Canídeos: Uma Abordagem Cienciométrica.**

Goiânia

2019

IURY RODRIGUES DE ALMEIDA

**Tendência na Produção Científica em Estudos de Citogenética em
Canídeos: Uma Abordagem Cienciométrica.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação
Mestrado em Genética – MGene da Pontifícia
Universidade Católica de Goiás, como parte das
exigências para a obtenção do título de Mestre em
Genética.

Orientador: Dr. Alex da Silva Cruz

A447t Almeida, Iury Rodrigues
Tendência na produção científica em estudos de citogenética
em canídeos : uma abordagem cienciométrica / Iury
Rodrigues de Almeida.-- 2019.
86 f. : il.

Texto em português, com resumo em inglês
Dissertação (mestrado) - Pontifícia Universidade Católica
de Goiás, Goiânia, 2019
Inclui referências: f. 55-67

1. Citogenética. 2. Caníneos - Citogenética. I. Cruz,
Alex Silva da. II. Pontifícia Universidade Católica
de Goiás - Programa de Pós-Graduação em Genética -
28/03/2019. III. Título.

CDU: Ed. 2007 -- 575(043)
599.742.1(043)

ATA COMPLEMENTAR Nº 150/2019

MESTRADO EM GENÉTICA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

DISCENTE: IURY RODRIGUES DE ALMEIDA

DEFENDIDA EM 28 DE MARÇO DE 2019 e Aprovado **COM CONCEITO** A

O título foi alterado () não () sim _____

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Alex Silva da Cruz
Presidente- PUC Goiás


Profa. Dra. Flávia Melo Rodrigues
PUC Goiás


Profa. Dra. Alliny das Graças Amaral
UEG

Ao meu saudoso pai Wácery de Almeida e para minha
família, dedico.

v

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter permitido de forma continuada, entender a minha formação em Ciências Biológicas Licenciatura, para o nível de Pós-graduação em Mestre em Genética. Para mim, esta formação significa escrever um importante momento da minha história e assim permitindo que eu possa lapidar a minha prática profissional como professor, disponibilizando aos meus estudantes a extensão do meu aprendizado.

Agradeço ao meu amado pai Wácery de Almeida (*in memoriam*), por sua devoção, amor, carinho e além, por ter imprimado em mim a vontade de trilhar a conquistar grandes feitos, sempre seguindo seus ensinamentos.

Agradeço à toda a minha família principalmente à minha avó Maria Lizete Dias, minha irmã Joyce Rodrigues, minha mãe Lair Rodrigues e a minha namorada Marília Marquez pelo constante apoio, principalmente nos momentos em que eu tive que me ausentar para focar nos meus estudos. Mas afirmo de bom grado que o motivo desta ausência além de ser importante para mim, foi focado na esperança que esta nova formação possa refletir em nossa perspectivas profissionais, impactando na minha melhoria de atuação como professor e até mesmo financeira, o que vai ramificar para todos vocês.

Ao meu querido orientador professor Dr. Alex Silva da Cruz, o qual me acompanhou desde a graduação. Apresento a você uma grande gratidão pelos seus ensinamentos. Desejo que eu possa tornar exemplo de alguém como o senhor é exemplo para mim e para muitos outros.

Agradecer a professora Dra. Flávia Melo Rodrigues pela sua generosidade e atenção dentro e fora da vida acadêmica. Sempre de forma gentil e educada esteve disponível para ajudar na construção desta dissertação. E como uma professora importante na minha formação, seguirei sendo cordial e gentil com todos os que me pedirem ajuda e a ti, professora Flávia, pude ver de forma clara como isso é importante.

Agradeço aos professores, aos colegas de turma e aos colegas do Replicon, pela amizade, vivência e tarde prazerosas de conversas e estudos, o que muito contribuiu para o meu aprendizado.

Assim finalizo agradecendo a CAPES/PROSUP pela bolsa oferecida. Espero que saiba que formaram mais um mestre e se empenham sempre a realizar sempre os sonhos dos cientistas desse nosso país.

“ A persistência é o caminho do êxito. ”

Charlie Chaplin (1915)

Sumário

1. Introdução	09
2. Objetivos	11
3. Revisão de Literatura	12
3.1. Marcos importantes que corroboraram com o surgimento da citogenética.....	12
3.2. Metodologias para o estudo da citogenética	14
3.2.1. Cultura celular para análise de cromossomos	14
3.2.1.1. Cultura dos linfócitos T em curto prazo	17
3.2.2. Técnicas de bandeamento e coloração	18
3.2.3. Cariótipo	19
3.2.4. Hibridização <i>In Situ</i> por Fluorescencia	20
3.2.5. Microarranjos cromossômicos	22
3.3. Citogenética aplicada a canídeos	22
3.3.1. Cariótipo canino	23
3.3.2. Mapeamento do genoma canino	25
3.3.3. Evolução dos canídeos	26
3.3.4. Citogenética clínica em cães	28
3.4. Cienciometria	29
4. Materiais e Métodos	31
4.1. Definição dos artigos a serem incluídos na análise	31
4.1.1. Termos descritivos aplicados para a seleção dos artigos	31
4.1.2. Critérios para a inclusão e exclusão dos artigos	31
4.2. Coleta dos dados quantitativos das publicações	32
4.3. Definições e delimitações de abordagens temáticas relevantes	32
4.4. Análises e tratamento dos dados	32
5. Resultado e Discussão	34
6. Conclusão	53
7. Referências	55
Apêndice 1	68
Anexo 2	84

Resumo

A citogenética surge para estudar a natureza dos cromossomos, dividida em duas áreas, a clássica baseada em bandeamentos cromossômicos e a molecular baseada em sondas fluorescência. A citogenética em canídeos teve grandes avanços nos últimos anos devido aos interesses em pesquisas na investigação de doenças hereditárias principalmente na área da oncologia. O objetivo da presente dissertação foi avaliar a tendência das publicações científicas sobre citogenética de canídeos usando a base de dados *Web of Science* por meio de análise cienciométrica. Os dados foram obtidos através da plataforma ISI Web of Science entre dos anos de 1974 a 2018 utilizando as palavras “canídeos”, “citogenética” e “cromossomos” como termos de pesquisa. Os artigos selecionados foram coletados os dados e feitas análises quantitativas e testes de exato de fisher e correlação de Spearman. Os dados foram tabulados e analisados por meio de estatística descritiva. Foram selecionados 210 artigos entre os anos de 1974 a 2018 sendo que 2011 foi o ano com mais publicações. Os Estados Unidos seguido da Polônia foram os países com maior número de autorias somando 35% das publicações. O número de autores por artigo variou de 1 a 20 e Switonski M. foi o autor com mais publicações. Observando as coautorias e autorias, temos Pozan University como a maior colaboradora nessa área e a Inglaterra o país com mais publicações. Cerca de 1384 palavras chave foram utilizadas e destas a palavra *Dog* foi utilizada em 8,2% dos artigos. Entre os canídeos estudados, os cães domésticos foram mais expressivos usado como metodologia em 79% dos artigos. Destes 42% eram SRD e entre os cães de raça o destaque foi para a raça Beagle em 5,9% artigos. Entre as metodologias citogenéticas utilizadas pelos autores, a técnica FISH foi a mais utilizada em 40,2% dos trabalhos seguida da técnica de cariotipagem (28,4%) e bandeamento (24,5%). 21,4% dos artigos trataram problemas na área da oncologia canina sendo a área observada mais expressiva. A quantidade de estudos na área da citogenética em cães ainda é pequena, mas a semelhança entre esses animais com os seres humanos, fazem surgir cada vez mais pesquisas para achar respostas para cânceres humanos utilizando como modelo os cães.

Palavras-chave: Cães. Genética. Artigos Científicos. Estado da Arte.

Abstract

Cytogenetics arises to study the nature of chromosomes, divided into two areas, the classical based on chromosomal bundles and the molecular-based fluorescence probes. Cytogenetics in dogs has made great strides in recent years due to research interests in the investigation of hereditary diseases mainly in the area of oncology. The objective of this dissertation was to evaluate the trend of scientific publications on cytogenetics of canids using the Web of Science database by means of *cienciométrica* analysis. Data were obtained through the ISI Web of Science platform from 1974 to 2018 using the words "canids", "cytogenetics" and "chromosomes" as search terms. The selected atlases were collected data and made quantitative analyzes and fisher exact tests and Spearman correlation. Data were tabulated and analyzed using descriptive statistics. 210 articles were selected from 1974 to 2018, with 2011 being the year with the most publications. The United States followed by Poland were the countries with the highest number of authorships accounting for 35% of the publications. The number of authors per article varied from 1 to 20 and Switonski M. was the author with more publications. Looking at the co-authorships and authorships, we have Pozan University as the largest collaborator in this area and England the country with the most publications. About 1384 keywords were used and of these the word Dog was used in 8.2% of the articles. Among the canids studied, domestic dogs were more expressive used as methodology in 79% of the articles. Of these 42% were SRD and among the dogs of race the highlight was for the Beagle breed in 5.9% articles. Among the cytogenetic methods used by the authors, the FISH technique was the most used in 40.2% of the works followed by karyotyping technique (28.4%) and banding (24.5%). 21.4% of the articles dealt with problems in the area of canine oncology being the most expressive area observed. The number of studies in the area of cytogenetics in dogs is still small, but the similarity between these animals and humans, makes more and more research to find answers to human cancers using the model dogs.

Keywords: Dogs. Genetics. Scientific articles. State of art.

1. INTRODUÇÃO

A Citogenética surgiu como uma ciência híbrida formada pela união entre a citologia e a genética, tendo como natureza o estudo dos cromossomos, isolados ou em conjunto, condensados ou distendidos, tanto no que se refere na sua morfologia, organização, função, quanto também a sua variação e evolução (LACADEMA, 1996; BRAMMER, 2007).

Inicialmente, a Citogenética como ciência foi dividida em duas áreas (BREEN, 2008): (a) A citogenética clássica, baseada na análise do material genético em divisão celular mitótica, principalmente na fase de metáfase, onde a molécula de DNA encontra-se condensada. (b) A citogenética molecular, caracterizada, sobretudo, pelo emprego de sondas fluorescentes complementares a uma sequência alvo do DNA não necessitando que o material genético esteja em divisão celular.

A citogenética molecular consiste em técnicas para visualização de sequências definidas de DNA, em preparações celulares, através da hibridização se sequências complementares chamadas de sondas (PARDUE & GALL, 1969). O objetivo é a verificação se a célula, ou tecido, possui essa sequência específica de nucleotídeos ou conhecer sua exata localização na célula ou no cromossomo (ROGATO & RAINHO, 2000)

Como ferramenta auxiliar à citogenética, as técnicas de bandeamento cromossômico expandiram os horizontes no campo da citogenética e sua primeira aplicação se deu no pareamento cromossômico, possibilitando compreender melhor as alterações cromossômicas que se estabelecem em cada genótipo (GUERRA, 1988)

Especificamente a citogenética de canídeos avançou significativamente a partir do ano 2000, estimulada principalmente pelo interesse em cães (*Canis Lupus familiaris*) na investigação de doenças hereditárias (FERGURSN-SMITH et al. 2007). Contudo, os trabalhos citogenéticos com canídeos apresentam um alto nível de dificuldade, destacando: (a) Complexidade em se estabelecer um correto pareamento cromossômico orientado por bandeamentos específicos, por exemplo o do cão, apresentando aproximadamente 2,4 Gb de DNA dividido em 78 cromossomos, sendo que 38 pares são autossômicos e classificados como acrocêntricos e um par sexual heterogamético XY para machos e XX para fêmeas (BREEN, 2008).

Os estudos comparativos entre genomas estão fornecendo uma grande quantidade de informações e correlações no contexto de saúde única, sobretudo ao fato que cães compartilham doenças, herdadas ou esporádicas, com os seres humanos (OSTRANDER &

WAYNE, 2005). A maioria das doenças genéticas hereditárias que acometem os canídeos, principalmente o cão doméstico, é causada por mutações em genes específicos ortólogos aos genes humanos (OSTRANDER & GINIGIR, 1997).

Além dos cães, outros canídeos como as raposas, lobos e cão guaxinins, foram estudados por meio de técnicas citogenéticas, na busca de entender os seus genomas e a filogenia e evolução dessa família de canídeos (OSTRANDER, 2007).

Para mensurar a propagação do conhecimento científico e o fluxo da informação surge na antiga União Soviética e ganha força na Hungria o termo *cienciometria* (VANTI, 2002). Essa metodologia auxilia avaliar a importância de um determinado tema e demonstrar as tendências e contribuições, cientistas e países em relação ao avanço científico e tecnológico (STREHL & SANTOS, 2002).

Dessa forma foi realizado uma quantificação das produções científicas da família *Canidae*, na busca de entender a natureza das pesquisas citogenéticas realizadas nesse grupo.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

O objetivo da presente dissertação foi avaliar a tendência das publicações científicas sobre citogenética de canídeos usando a base de dados *Web of Science* por uma análise cienciométrica no período de 1974 a 2018.

2.2 Específicos

- Analisar quantitativamente as publicações científicas acerca da citogenética em canídeos em periódicos indexados a base de dados *Web of Science*;
- Descrever as tendências dos estudos analisados em função dos objetivos e achados científicos que justifiquem o emprego da citogenética em canídeos.
- Avaliar os Fatores de Impacto dos periódicos em que os artigos foram publicados.
- Quantificar as produções do tipo artigo de revisão e do tipo original.
- Demonstrar o numero de artigos por décadas de acordo com os países de origem.
- Testar as associações entre o ano das publicações com o numero de autores e entre o numero de citações e o numero de autores.
- Quantificar e analisar as palavras chaves utilizadas pelos autores.
- Demonstrar os artigos e autores mais citados entre os trabalhos selecionados.
- Determinar quais espécies dentro da família de canídeos que compuseram os estudos de citogenética
- Determinar dentro da espécie *Canis lupus familiares*, quais raças são mais frequentes em estudos citogenéticos indexados a plataforma *Web of Science*.
- Identificar as metodologias citogenéticas utilizadas em trabalhos usando canídeos.
- Inferir os objetivos principais das pesquisas nos artigos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Marcos importantes que corroboraram com o surgimento da citogenética

De modo geral, a citogenética é o campo da genética que estuda todos os aspectos que envolvem os cromossomos, tais como: sua estrutura, composição e papel na evolução e quando oportuno, o desenvolvimento de doenças. Esta ciência foi constituída no final do século XIX para o início do século XX, com o avanço na melhoria de lentes e sistemas de microscopias ópticos que com o passar do tempo foram evoluindo de rudimentares para otimizados (SOARES-SCOTT, 2005).

No ano de 1882 foram publicadas as primeiras ilustrações dos cromossomos humanos pelo citologista e professor Walter Flemming, que também referiu a parte corável do núcleo como cromatina (CAPERSSON, T. 1979). Após 5 anos, Von Waldeyer (1888) sugeriu a palavra “cromossomo”, em referência as palavras gregas “corpo colorido” (LEVITSKY, 1924).

A partir da redescoberta dos trabalhos de Mendel em 1900, Sutton formulou a Teoria Cromossômica da Herança, que alinhava as áreas da genética e da citologia em uma área comum denominada citogenética (SUTTON, 1903).

Outro marco importante, relativo ao início da citogenética, foi decorrente a trabalhos de diversos autores, impulsionados em decorrência da melhoria dos sistemas de microscopia óptica, objetivaram a determinação do número correto dos cromossomos humanos (GUERRA, 1988). Assim, foram apresentados diversos resultados, como descrito por Winiwarter et al. (1912), sugerindo que os homens e mulheres apresentavam em suas células 47 e 48 cromossomos, com o mecanismo de determinação sexual XX/X0. Já Painter et al. (1923), propôs que nos humanos apresentavam 2 cromossomos sexuais, X e Y, e um total de 48 cromossomos.

Nesse contexto, o termo cariótipo foi sugerido por Levitsky (1924), com o objetivo de propor um modelo para a representação ordenada dos cromossomos. Contudo, devido à dificuldade na visualização dos cromossomos, a quantidade de 48 cromossomos para a espécie humana se manteve e foi também observada por outros pesquisadores (WINIWARTER, 1926) (HSU, 1952).

De acordo com os próprios autores como “*um erro laboratorial*”, Hsu & Pomerat (1953) observaram que ao lavarem as lâminas com solução hipotônica e não em solução

isotônica, perceberam que poderia aumentar o tamanho celular, o que possibilitou uma maior separação dos cromossomos, contribuindo com os resultados que com o passar do tempo se tornaram mais confiáveis e corretos.

Ford & Hamerton (1955) reportaram um pré-tratamento das células com colchicina, o qual permitiu paralisar o fuso mitótico e assim obter células no estágio de divisão celular desejado. Entretanto, somente no ano de 1956, Tiijo & Levan (1956) concluíram em seus achados que as células humanas, ao invés de apresentarem 48 cromossomos, de fato apresentavam 46 cromossomos. Porém, no mesmo ano, Ford & Hamerton (1956) confirmaram estes resultados, deixando em contatação aproximadamente 30 anos de informação incipiente.

Os estudos foram se tornando cada vez mais promissores e focaram a investigação e a associação de síndromes aberrações cromossômicas. Em destaque, as síndromes cromossômicas: (a) Síndrome de Down, descrita por Lejeune em 1959, como uma trissomia envolvendo um dos menores pares de cromossomo, o 21. (b) A Síndrome de Turner, descrita por Ford em 1959, onde mulheres apresentavam somente 45 cromossomos com apenas um único X. (c) A Síndrome de Klinefelter foi relatada por Jacobs e Strong (1959), onde homens apresentavam um número a mais na quantidade do cromossomo sexual X, totalizando um cariótipo com 47 cromossomos.

A partir da década de 60, outras anormalidades cromossômicas foram sendo relacionadas com síndromes. Patau (1960) descreveu uma anomalia, onde duas crianças apresentavam uma trissomia dos cromossomos 13. No mesmo ano, Edward relatou outra trissomia envolvendo os cromossomos 18.

Eventos envolvendo a perda de uma parte de material genético também foi relacionada a algumas síndromes como observado por Lejeune em 1964, que relatou três recém-nascidos com a síndrome Cri-Du-Chat, e permitido por técnicas citogenéticas, foi determinado que esses indivíduos apresentavam uma deleção no braço curto do cromossomo 5.

Um importante marco para o desenvolvimento da Citogenética foi decorrente aos estudos de Casperson (1970) e Caperson et al. (1971) inicialmente envolvia o uso de um sistema de coloração de material genético com compostos fluorescentes derivados de quinicrina e posteriormente foi apresentado um padrão de bandeamento para cada par dos cromossomos humanos.

Contudo, a técnica descrita por Casperson (1970) e em Caperson et al. (1971) apresentava algumas dificuldades, como a fluorescência, que se apagava após um curto espaço de tempo e o custo para a produção desta coloração (ARRIGHI & HSU, 1971). Então, foi descrito por Drets e Shaw (1971) um novo método de produção de bandeamento cromossômico utilizando coloração Giensa, facilitando a utilização da citogenética em diferentes abordagens.

Impulsionada por avanços tecnológicos na área, um grande número de síndromes e anomalias foram relacionadas a aneuploidias, deleções, translocações, inversões, mosaicismos, inserções e rearranjos (HOCKELMAN, 1993). Dessa forma, a partir da possibilidade em se identificar regiões menores do material genético, surgiu a citogenética molecular, caracterizada, sobretudo, pela técnica de hibridização fluorescente *in situ*. A partir dessa técnica e de outras derivadas dela, um grande avanço ocorreu na área de Citogenética, sendo assim capaz de responder a diferentes questões que acometem o material genético não apenas nos seres humanos, mas também em outras espécies (FERGUSON-SMITH, 2005).

3.2 Metodologias para o estudo da Citogenética

Na realização das análises cromossômicas, considerando técnicas mais simples, abrangendo também técnicas mais complexas, a observação dos cromossomos de animais, na grande maioria dos casos, é dependente de protocolos metodológicos que cursam com processos de cultivo celular (ROGATTO & RAINHO, 2000).

3.2.1 Cultura de células para análise de cromossomos

As técnicas de análise Citogenética tem o objetivo de analisar um conjunto de cromossomos que compõe determinada célula ou segmentos específicos de cromossomos, com o intuito de visualização de um cariótipo ou para permitir a identificação de algum tipo de alteração cromossômica que irá suceder em algum tipo de anomalia genética (PEREIRA, et al. 2011).

Entretanto, o cultivo *in vitro* de células apresenta algumas diferenças ao comparado com o sistema *in vivo*, mesmo considerando protocolos que estejam otimizados o mais próximo da realidade. As principais diferenças são (VERMA & BABU, 1995): (a) células que *in vivo* crescem em um modelo tridimensional, *in vitro* encontram em um meio que favorece seu espalhamento, (b) cultivos *in vivo* envolvem também a proliferação de diferentes células,

o que não ocorre em cultivo *in vitro* com o uso de meios específicos e, (c) o cultivo *in vitro* substitui o uso de animais em algumas pesquisas, apresentando vantagens como homogeneidade da amostra e controle do ambiente quando comparado ao uso de animais.

De acordo com a origem do tecido, as células necessitam ou não de interação entre elas. As células oriundas de tecido duro dependem de ancoragem, e assim são classificadas como células aderentes. Esse tipo de célula precisa de adesão em uma superfície de contato para que se dê o início a proliferação. O tipo de células influencia no tipo de garrafa de cultura que será utilizado. Para as células aderentes a garrafa deve apresentar uma carga negativa que medeia a produção de proteína de adesão (ROGATTO & RAINHO, 2000).

Entretanto as células que não necessita de interação ou ancoragem para se multiplicar e sobreviver, são conhecidas como células não aderentes. Essas células são de origem hematopoiética, de linhagens transformadas ou de tecido tumoral (ROGATTO & RAINHO, 2000).

Para o sucesso ou bom andamento das pesquisas relacionadas à cultura de células o ambiente e o profissional que realizar as culturas deve seguir práticas e EPIs (Equipamentos de Proteção Individual) adequados para que não contaminem o material dessa forma o trabalho deve ser realizado nas cabines de fluxo essencialmente limpas (CARVALHO & RECCO-PIMENTEL, 2001).

Eagle (1995), foi um dos primeiros pesquisadores a estudar as necessidades de nutrição para cultivo de células de mamíferos, dessa forma conseguiu definir um meio mínimo essencial para o crescimento celular destas linhagens, conhecido como meio mínimo essencial de Eagle.

Para que as células continuem se desenvolvendo, é necessário ter disponível as mesmas condições do corpo em que foram retiradas, para que sejam supridas as necessidades metabólicas, energéticas e estruturais, portanto, são adicionados diversos compostos em um meio de cultura (EAGLE, 1955).

Deste modo é necessário antes de iniciar um experimento com cultura de células é pesquisar protocolos na literatura e bancos de dados para escolher um meio de cultura adequado, pois a proporção de cada nutriente consumido por diferentes rotas do metabolismo celular depende do estado metabólico das células (CRUZ *et al.*, 1999)

Para esses trabalhos alguns requisitos são básicos para a condução das investigações, como a água que é essencial nos meios de cultura e no intuito de evitar a contaminação, é indicado o uso de água ultrapura, mas devido seu custo, a água deionizada é utilizada no preparo dos meios (GUERRA, 2002).

Outro importante requisito para o crescimento celular ocorra o pH deve estar entre 7 a 7,6 se mantendo dentro desses números devido a utilizações de soluções tampões que resiste às variações do pH. (CARVALHO & RECCO-PIMENTEL, 2001).

O controle microbiológico do meio é essencial evitando a proliferação de bactérias e fungos, assim é necessário o uso de antibióticos e fungicidas para controlar a contaminação microbiológica (GUERRA, 2002).

Tratando de um complexo de proteínas úteis para a nutrição e adesão celular, o soro é um suplemento que estimula o transporte de glicose, fosfato e aminoácidos e aumenta a permeabilidade das membranas. Os soros mais utilizados são de origem bovina, sendo um suplemento mais efetivo para a multiplicação celular, devido a elevada quantidade de fatores de crescimento e às baixas concentrações de imunoglobulinas (MORAES et al., 2008)

O comportamento das células durante o processo de cultura apresentar um padrão de crescimento sigmoidal (figura 1) denominada como curva de crescimento (KEAGLE, 2005). Esse processo pode ser observado em quatro etapas:

- a) **Fase lag:** Intensa atividade metabólica, com duração variada de acordo com a densidade celular, mas sem ocorrer proliferação celular.
- b) **Fase log:** Maior variabilidade e atividade metabólica, também chamada de exponencial, as células nessa fase estão em constante e máxima multiplicação.
- c) **Fase estacionária:** Devido a competição pelo meio, o número de células novas é igual ao número de células que morrem. Essa fase pode ser adiada se o meio for renovado.
- d) **Fase de declínio:** Ocorre quando o meio não supre as necessidades das células e ocorre um grande número de morte celular.

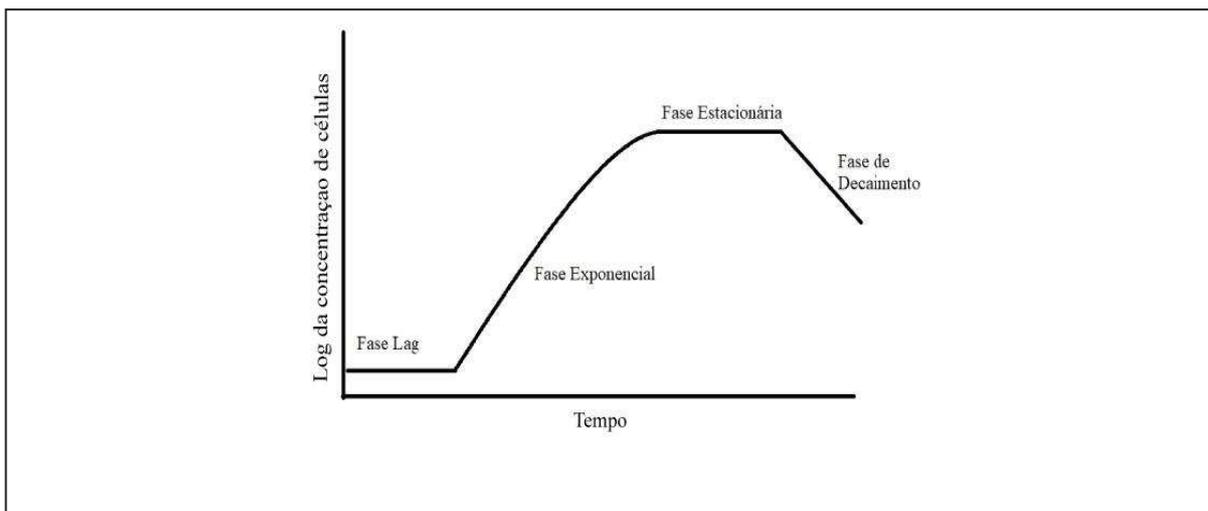


Figura 1 – Curva padrão de crescimento de células normais. Adaptado de Castilho *et al.* (2006)

O entendimento das fases do crescimento, apresentadas por células em processos de cultura são importantes para direcionar a manutenção ou na paralisação do ciclo celular (ROGATTO & RAINHO, 2000). Além disso, a otimização do método e sua transferência entre diferentes espécies são dependentes do conhecimento da curva de crescimento celular (KEAGLE, 2005).

A escolha do tecido ou tipo celular influencia no manejo e protocolos a serem utilizados. Devido a isso, o sangue é o tecido mais utilizado para diagnóstico citogenético em humanos e para outros animais (CARVALHO & RECCO-PIMENTEL, 2001).

Algumas características apresentadas por este tecido favorecem sua escolha (ROGATTO & RAINHO, 2000), como por exemplo: (a) requer menos cuidados quando comparados a outros tecidos, sobretudo sua manutenção, (b) Facilidade de coleta, observada na maioria dos animais, e (c) facilidade de adaptação de protocolos para outras espécies. Entre os diferentes tipos celulares observados no sangue, os Linfócitos T, destacam-se por serem rústicos, resistentes e responsivos quando estimulados em cultivo celular (GUERRA & SOUZA, 2002), dessa forma esses são amplamente usados em protocolos para a obtenção cromossômica.

3.2.1.1 Cultura de Linfócitos T em curto prazo

A cultura de Linfócitos T em curto prazo descrita por Fenech e Morley (1985) para análise cromossômica é um processo formado pelas seguintes etapas:

- a) Inicialmente é feito a coleta do sangue periférico em seringas heparinizadas;

- b)** Após, as células serão semeadas, em uma câmara de fluxo laminar, em meio de cultura (que contém nutrientes, suporte celular basal, soro fetal bovino, estreptomicina, fitohemaglutinina e penicilina);
- c)** A suspensão celular é incubada em estufa com 5% de CO² e à 37 °C de temperatura, durante 24 ou 72 horas;
- d)** Após a incubação, deve-se adicionar a colchicina ao meio de cultura, esta substância afeta o comportamento da cromatina, interrompendo o ciclo de divisão na fase de metáfase, dessa forma, os cromossomos, quando observados com auxílio de microscópio, se apresentarão espaçados (preferencialmente) e gradualmente maiores. O tempo de atuação da colchicina pode variar entre 1 a 2 horas;
- e)** Em seguida, o meio passa por centrifugação para a retirada da substância aplicada anteriormente, o meio de cultura é sujeito a um tratamento com solução hipotônica, geralmente composta por KCL, objetivando o aumento de tamanho do núcleo celular, permitindo que os cromossomos fiquem livres no núcleo;
- f)** Após a centrifugação, o meio de cultura será sujeito a sucessivas lavagens com uma solução fixadora (metanol), com o objetivo de eliminar eventuais resíduos celulares;
- g)** Goteja-se a suspensão (após centrifugação e lavagem) em uma lâmina de vidro, com o auxílio de uma pipeta Pasteur, a uma determinada altura da lâmina, permitindo uma melhor distribuição dos cromossomos, permitindo que fiquem separados, para uma melhor visualização. Esse processo é chamado de preparação cromossômica;
- h)** Finalizada a preparação cromossômica, cora-se as lâminas para visualização dos cromossomos. A coloração de Giemsa é a mais frequente opção para ser usada em práticas citogenéticas;

3.2.2. Técnicas de bandeamento e coloração

Existem muitas maneiras para preparar e corar lâminas para análise de cromossomo, sendo que para a escolha da técnica dependerá dos objetivos desejados e dos recursos disponíveis (GUERRA, 1988).

Até na década de 70 os cromossomos eram corados com corantes que tinham afinidade pela cromatina, mas só era possível diagnosticar aneuploidias devido os cromossomos serem corados uniformemente (WALKER, 1999).

Na atualidade as técnicas de coloração foram divididas em duas: que produzem bandas ao longo do cromossomo e as que marcam regiões específicas. A eficiência da técnica que produzem bandas depende da condensação dos cromossomos. Os menos condensado possibilita a visualização de mais bandas. Um bandeamento de alta resolução corando cromossomos na prometáfase permite a visualização é em torno de 850 bandas enquanto uma resolução moderada com os cromossomos em metáfase, o numero de bandas gira em torno de 500 (KEAGLE, 2005).

A primeira técnica de marcação foi o bandeamento Q, onde as bandas são obtidas da utilização de corantes fluorescentes, os fluorocromos. Essa marcação permite estudar polimorfismos da intensidade de fluorescência na região pericentromérica dos cromossomos 1, 3, 4 e 16, regiões satélites e pericentroméricas dos cromossomos acrocêntricos, além de detectar a presença do cromossomo Y (ALBANI & JONES, 1989). Mas a fluorescência não é permanente, trazendo desvantagens para essa técnica, pois é necessária uma rápida avaliação das lâminas e uso de microscópio de fluorescência (VERMA, 1985).

De acordo com Morais (2007) a técnica mais utilizada nos laboratórios de rotina é o bandeamento G. Essa técnica utiliza a enzima Tripsina e a coloração com Giemsa produzindo bandas escuras e claras possibilitando a identificação dos pares cromossômicos. As regiões ricas em sequências de nucleotídeos AT formam as bandas escuras, sendo que as sequências de GC formam as bandas claras (GARDNER, 2012). Diferente do bandeamento Q, esse apresenta uma durabilidade na coloração e um baixo custo, possibilitando uma análise mais detalhada das metáfases (VERMA, 1985).

Oposto dos padrões produzidos pelos bandeamentos Q e G, a técnica de bandeamento Reversa (bandeamento R), necessita de um tratamento das lâminas com vários tampões em alta temperatura seguido pela coloração com Acridina laranja ou Giemsa. As bandas ricas em GC serão fluorescentes e escuras possuindo uma grande quantidade de genes ativos, já as bandas ricas em AT serão opacas e claras (KEAGLE, 2005).

Quando as técnicas de bandeamento Q, G e R não responde ao objetivo traçado, deve-se utilizar as técnicas que marcam regiões específicas do cromossomo (GARDNER, 2012)

Para corar a região de heterocromatina constitutiva utiliza a técnica de bandeamento C que permite em cromossomos humanos especificamente, marcar regiões polimórficas pericentricas dos cromossomos 1, 9 e 16 e a porção distal do braço longo do cromossomo Y. Para que possa formar as bandas C utiliza o Hidróxido de Bário ou Alcalis para desnaturar a molécula de DNA e quando a mesma ao se renaturar, as regiões em que tem a presença de

DNA repetitivo se juntam mais rápido formando bandas. Essa técnica é útil para detecção de cromossomos dicentricos e para distinguir os pares dos cromossomos 8 e 9, por esses serem bastantes semelhantes quando corados através do bandeamento G (RIED *et al.*, 1998).

Pelo protocolo de coloração pela prata é possível observar as Regiões Organizadoras de Nucléolos. Também conhecida essas regiões como RONS, nelas estão localizados genes responsáveis pela produção de RNAs ribossômicos que sintetizam todas as proteínas das células. Mas para que as RONS apresentem afinidade pela prata, essas regiões devem estar transcricionalmente ativas (SHAFFER *et al.*, 2012).

3.2.3. Cariótipo

O cariótipo é uma representação do conjunto de cromossomos de uma espécie caracterizado pelo número, forma e tamanho dos cromossomos (GUERRA & SOUZA, 2012). Pode ser representado a partir de imagens ou esquemas fornecendo informações a respeito da organização dos cromossomos (GUERRA, 1988).

O ideograma é a representação esquematizada que utiliza valores médios da posição dos centrômeros e o tamanho de cada cromossomo (KAVALCO, 2002).

O cariótipo pode ser representado por fotografias bem detalhadas das metáfases. Conhecido como Cariograma (figura 2), essa representação necessita que os cromossomos estejam bem corados e individualizados. A partir da imagem gerada da metáfase, os cromossomos são reordenados e os homólogos são emparelhados e enumerados por ordem de tamanho e posição centromérica (GUERRA, 1988).

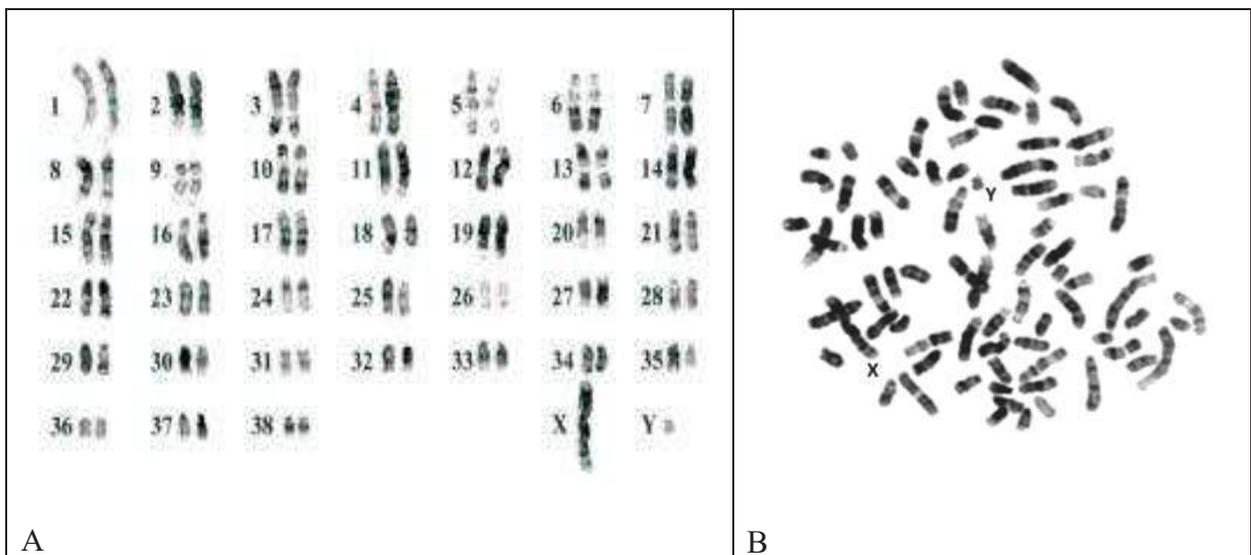


Figura 2 – A. Cariograma de um cão doméstico organizado em 38 pares de acordo com os padrões de bandas. B. Cromossomos metafásicos do cão doméstico. Disponível em: <https://www.akc.org/expert-advice/dog-breeding/genetics-for-dog-breeders/>. Acesso em 04 de fevereiro de 2019.

3.2.4. Hibridização *In Situ* por Fluorescência

Derivado do inglês *fluorescent in situ hybridization* (FISH), essa metodologia consiste em detectar determinadas sequencias de DNA, avaliar o número ou a organização de um cromossomo *in situ* (READ & DONNAI, 2007).

Pardue e Gall nos anos de 1969 descreveram essa técnica, marcando a transição da era da citogenética clássica para a da citogenética. Baseado no fato de que o DNA é formado por das fitas complementares, que são facilmente desnaturadas e renaturadas. No momento do processo de renaturação das fitas, sondas inseridas ao meio, serão hibridizadas em regiões homólogas dentro da célula, permitindo a localização precisa (MORAIS, 2007)

Quando descrita em 1969, Pardue e Gall utilizavam sondas marcadas radioativamente. Atualmente a detecção é realizada por fluorocromos, uma molécula que quando excitada por comprimentos de luzes específicas florescem (VERMA, 1995).

A técnica envolve a preparação de laminas, isolamento e marcação da sequência desejada de DNA e a hibridização dos cromossomos. Para que seja possível visualizar as regiões hibridizadas com a sonda, é necessário associar um corante a sonda e uma outra cor ao restante do material genético (Figura 3) (ROGATTO & RAINHO, 2000).

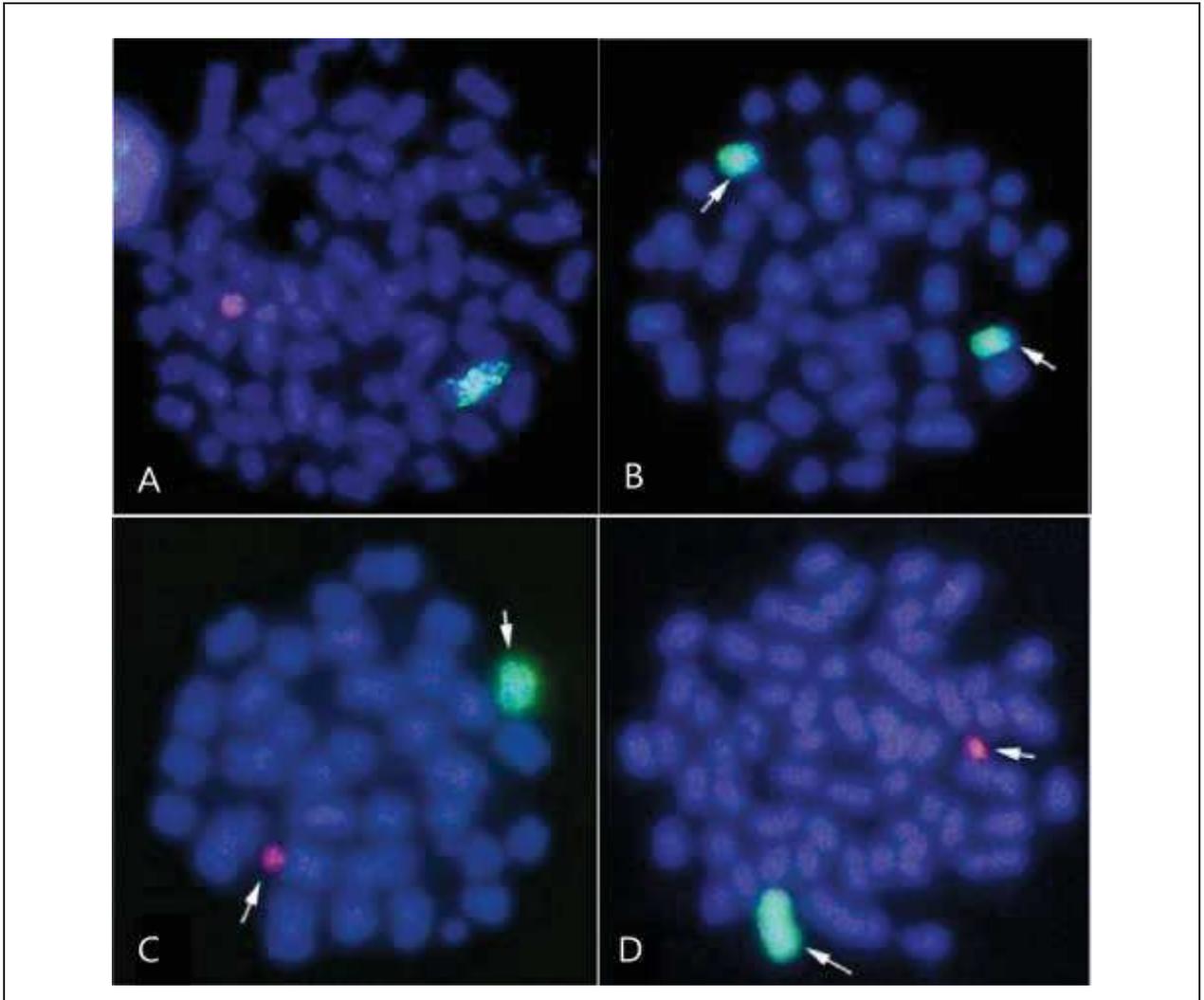


Figura 3 – Sinais de fluorescência resultantes da hibridação de sondas moleculares específicas nos cromossomos sexuais no: (A) Cão doméstico; (B) Raposa do Ártico; (C) Raposa Vermelha; (D) Guaxinim Chinês.

A tecnologia FISH pode atender a várias regiões do genoma. Utilizando sondas específicas para cromossomos individuais ou regiões gênicas, os marcadores podem identificar rearranjos cromossômicos (CHEN, et al., 2007).

A utilização dessa técnica apesar de ser melhor que as técnicas de coloração clássicas, ainda assim sua utilização é limitada pela necessidade de um alvo específico com base em uma região genômica suspeita de um diagnóstico clínico (KAVALCO, 2004).

3.2.5. Microarranjos cromossômicos

A técnica de microarranjos cromossômicos atende ao genoma inteiro simultaneamente, pois é representado em lâminas contendo seguimento de DNA que representa todo o material genético (COULTER, et al., 2011). Com essa técnica é possível detectar de forma ampla ganhos e perdas relacionadas ao número de cópias, através do

processo de hibridização de duas amostras para devidos microarranjos (BALDWIN, et al., 2008).

Outra alternativa, é a utilização de polimorfismos de nucleotídeos único, os SNP. A representatividade e a intensidade relativa dos alelos em diferentes regiões do genoma indicam se o cromossomo ou a região específica está presente ou ausente na dosagem apropriada (DAN, et al., 2012).

As técnicas com microarranjos vêm apresentando resultados revelando vários tipos de alterações genômicas que não foi possível pelo bandeamento G (DEBATISSE, et al., 2012).

A metodologia de microarranjos fornece apenas o número relativo de cópias de sequência do DNA, mas limita a informação de que essas cópias foram translocadas ou rearranjadas. São reveladas também variações pequenas no número de cópia, que não se sabe o significado clínico. Esses achados estão sendo documentados, mas muito parecem ser variações de cópias benignas, ressaltando a natureza única de cada genoma e enfatizando o desafio de diagnóstico para o que pode ser considerado um cariótipo normal e o que parece ser patogênico (GREEN et al., 2013)

3.3 - Citogenética aplicada a canídeos

Entre muitos métodos para estudar a variações genéticas estão as análises citogenética. Esse tipo de análise apresenta uma enorme dificuldade quando se trabalha com canídeos, principalmente por apresentarem um grande número de cromossomos (Tabela 1), pequenos e em grande maioria acrocêntricos (BRENN, 2008).

Tabela 1 – Espécies da família Canidae e seus respectivos números de cromossomos

Espécies	Nome popular	2n
<i>Canis familiaris</i>	Cão doméstico	78
<i>Canis lupus</i>	Lobo	78
<i>Cuon alpinus</i>	Cão selvagem asiático	78
<i>Cerdocyon thous</i>	Cachorro do mato	74
<i>Alopex lagopus</i>	Raposa do ártico	50
<i>Vulpes velox</i>	Raposa veloz	50

<i>Vulpes vulpes</i>	Raposa vermelha	34 + B's
<i>Vulpes corsac</i>	Raposa das estepes	36
<i>Fennecus zerda</i>	Feneco	64
<i>Nycteruetes procyonoides</i>	Cão Guaxinim	38 + B's
<i>Urocyon cinereiargenteus</i>	Raposa cinzenta	66

B's: NIE, et al. 2003; GRAPHODATSKY, et al. 2001.

3.3.1 - Cariótipo Canino

Estudos de células meióticas determinaram a presença de 78 cromossomos nas células do cão (MINOUCHI, 1928) e confirmado mais tarde por Gustavsson (1964) usando linfócitos periféricos cultivados. O cariótipo compreende 38 pares de autossômicos acrocêntricos, um grande cromossomo submetacêntrico X e um pequeno cromossomo Y metacêntrico (Figura 4).

O cromossomo 1 do cão tem 125Mb de tamanho e é, portanto, menor que o cromossomo humano 12. Exceto os cinco primeiros cromossomos, todos são menores que o cromossomo 18 humano (LINDBLAD-TOH et al., 2005).

O genoma canino permite a identificação precisa apenas dos cromossomos sexuais, 1 e 38 em virtude do seu tamanho e morfologia (LINDBLAD-TOH et al., 2005).

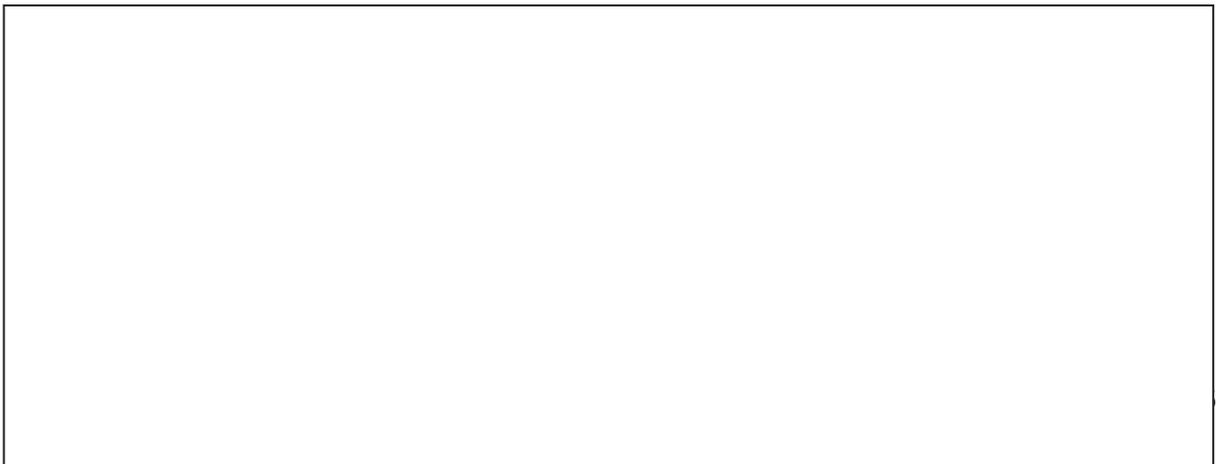




Figura 4 – Metáfases caninas com um cariótipo 78, XX (BREEN, 2008).

Uma variedade de cariótipo com bandas para cão foi publicada nos últimos 40 anos, mas os padrões de bandas cromossômicas não oferecem discriminação suficiente para descrever o cariótipo dos canídeos com confiança (BREEN, 2008).

Nos anos 90 foi criado um Comitê no Workshop DogMap para propor uma nomenclatura cromossômica do cariótipo canino para ser aceita universalmente. Pela citogenética convencional o Comitê conseguiu identificar os cromossomos 1 até o 21, definindo que um cariótipo padronizado completo exigiria o uso de reagentes citogenéticos moleculares (SWITONSKI, 1996).

Em 2000 a Sociedade Internacional de Genética Animal propôs o sistema de numeração de todos os cromossomos caninos no Workshop DogMap (Tabela 2) (LINDBLAD-TOH et al., 2005).

Tabela 2 – Nomenclatura e tamanho físico dos cromossomos caninos.

Cromossomo	Tamanho em Mb	Cromossomo	Tamanho em Mb
CFA 01	125	CFA 21	54
CFA 02	88	CFA 22	64
CFA 03	94	CFA 23	55
CFA 04	91	CFA 24	50
CFA 05	91	CFA 25	54
CFA 06	80	CFA 26	42
CFA 07	83	CFA 27	48
CFA 08	77	CFA 28	44
CFA 09	64	CFA 29	44
CFA 10	72	CFA 30	43
CFA 11	77	CFA 31	42
CFA 12	75	CFA 32	41
CFA 13	66	CFA 33	34
CFA 14	63	CFA 34	45
CFA 15	67	CFA 35	29
CFA 16	62	CFA 36	33
CFA 17	67	CFA 37	33
CFA 18	58	CFA 38	26
CFA 19	56	CFA X	126
CFA 20	61	CFA Y	27

Fonte: (LINDBLAD-TOH *et al.*, 2005). CFA – *Canis familiares*.

3.3.2 - Mapeamento do genoma canino

Com a padronização da nomenclatura dos cromossomos, o uso da tecnologia FISH abriu a porta para ser realizado o mapeamento do genoma canino.

No primeiro mapa do genoma integrado do cão realizado por Breen (2001), 266 clones de cosmídeo onde cada um continha um marcador microssatélite polimórfico foram utilizados para definir suas localizações citogenética. Distribuído por todos os cromossomos, esses clones serviram como pontos citogenéticos importantes e permitiram que 1800 marcadores integrasse o mapa Híbrido Radiológico (RH) do genoma canino bem como os subsequentes 3.279 (GUYON, 2003) e 4.249 (BEEN, 2004) marcadores, relatando a localização precisa de 1000 clones de cromossomos artificiais bacteriano (BAC).

Com o desenvolvimento de reagentes a citogenética molecular, tornou-se possível o desenvolvimento de uma biblioteca BAC. O RPCI-81 (LI, 1999) foi construído a partir de um Doberman Pinscher e representa 8,1! da cobertura do genoma com um tamanho médio de inserção de 155kb.

Especificamente para estudos citogenéticos moleculares, clones da biblioteca BAC RPCI-81 foram usados para gerar painéis de sondas FISH específicos. Um conjunto de 41

clones foi descrito por Thomas (2003) que pode ser usado para identificar conclusivamente cada cromossomo canino de acordo com a posição de cada clone no cromossomo correspondente.

Uma segunda biblioteca BAC de cães CHORI-82 foi construída a partir de uma fêmea Boxer, que representa 10% da cobertura do genoma canino e contém 198.000 clones com um tamanho médio de inserção de 172kb (THOMAS *et al.*, 2007).

Como acontece em outras espécies a disponibilidade de clones BAC que estão integrados no genoma lançou a citogenética molecular canina em uma nova arena. As observações de aberrações cromossômicas podem ser rapidamente relacionadas com aberrações de regiões específicas da sequência do genoma (THOMAS *et al.*, 2007).

3.3.3. Evolução dos canídeos

O cão doméstico pertence aos Canidae, uma família que divergiu de outras famílias de carnívoros de 50 a 60 milhões de anos atrás (Figura 5). Estudos citogenéticos das 34 espécies existentes dessa família revelaram uma considerável variação no número e na morfologia dos cromossomos (WAYNE, 1993; BININDA-EMONDS *et al.*, 1999; GRAPHODATSKY *et al.*, 2001; OSTRANDER, 2007).

A arquitetura cariotípica dos Canidae varia de $2n = 34$ nas Raposas Vermelhas (*Vulpes vulpes*) a $2n = 78$ nos canídeos semelhantes aos lobos incluindo os cães domésticos (*Canis familiares*). A família passou por uma taxa relativamente alta de evolução cariotípica e oferece uma excelente oportunidade de usar a avaliação citogenética, tanto a convencional quanto a molecular, para avaliar a evolução cromossômica (OSTRANDER, 2007).

Pinturas cromossômicas de cromossomos inteiros e comparações de bandas cromossômicas foram realizadas em numerosas espécies dentro dos Canidae. Além do cão doméstico, esses estudos envolveram principalmente os canídeos semelhantes a raposa, como a Raposa Vermelha (*Vulpes vulpes*, $2n = 34 + B [0 - 8]$), Cão Guaxinim Chinês (*Nyctereutes procyonoides*, $2n = 38 + B [0 - 8]$) e a Raposa Ártica (*Alopex lagopus*, $2n = 48 - 50$). Estes estudos sugerem um padrão de rearranjos de braço inteiro durante a especiação dentro dos Canidea (YANG, 1999; GRAPHODATSKY *et al.*, 2001; NIE, 2003).

Uma característica interessante dos cariótipos de várias espécies dentro dos canídeos é a presença dos cromossomos Bs, elementos supranumerados presentes além do cariótipo padrão (MUÑOZ PAJARES, 2011). O número de cromossomos Bs em cada célula pode variar entre diferentes tecidos, indivíduos e populações devido a sua instabilidade mitótica e a

existência de mecanismos específicos de acumulação que atual durante a gametogênese (JONES & HOUBEN, 2003).

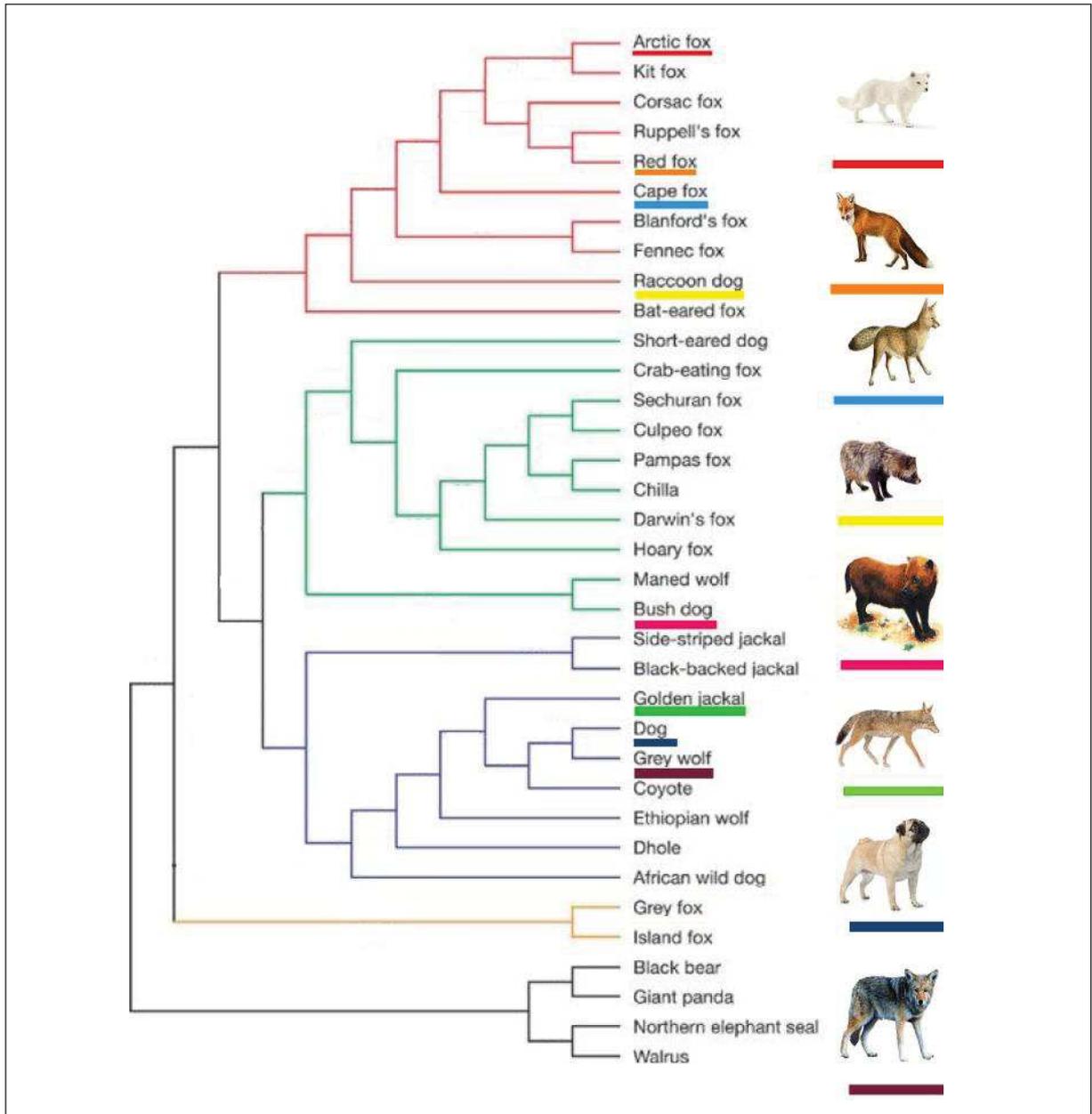


Figura 5 – Filogenia das espécies da família Canidae (LINDBLAD-TOH *et al.*, 2005).

No nível molecular, os cromossomos Bs são geralmente enriquecidos com sequencias repetidas em tandem, elementos nucleares intercalados, sequencias teloméricas intersticiais, agregados de DNA ribossomal e outros (STITOU, 2000).

Acreditava-se que esses cromossomos eram inertes, más foi localizado um proto oncogene KIT nos cromossomos Bs do Cão Guaxinim Chinês e Japonês e da Raposa Vermelha (YUDKIN, 2007). KIT codifica uma tirosina quinase da superfície celular

específica para o fator de crescimento de mastócitos/ células tronco, o que é crítico para a proliferação e diferenciação celular das células germinativas primordiais (ROSKOSKI, 2005).

3.3.4 – Citogenética Clínica em cães

As Investigações citogenéticas em cães se tornou uma área de grande impacto, principalmente para criadores que possuem problemas de fertilidade entre seus *pedigrees*, para veterinários e para os próprios donos de cães (REIMANN BERG, 2012).

A anomalia cromossômica mais comum relatada em amostras não oncológicas envolve os cromossomos sexuais. Há três décadas atrás, a citogenética convencional foi usada para investigar cães com distúrbios do desenvolvimento sexual e revelou que vários possuíam aneuploidias no cromossomo X (79, XXY) ou eram quimeras (78, XX/ 78, XY) (MLLINK & BSMA, 1989). Tanto a citogenética convencional quanto a molecular foram utilizadas para diagnósticos em cadelas inférteis que apresentaram aneuploidias no cromossomo X (SCHELLING, 2001).

Análises citogenéticas moleculares de cães apresentando Distrofia Muscular de Duchene (DMD) foi revelado que, como em humanos, tais casos apresentados tinham uma pequena exclusão de uma região no Xp21, contendo o gene DMD canino (SCHATZBERG, 1999).

A medicina veterinária forneceu uma riqueza de informações sobre a apresentação clínica e patológicas de números cancros caninos. Apesar de milhões de anos de evolução divergente, o alto grau de similaridade entre os humanos e os cães, também se estende às suas sequencias genômicas (LINDBLAD – TOH, 2005). Como animais de estimação, os cães são expostos às mesmas influencias ambientais que os seres humanos, por isso existem consideráveis semelhanças fisiopatológicas compartilhadas por muitas formas de câncer humano e canino (WITHROW & VAIL, 2006).

No estudo de malignidade hematopoiética canina foi demonstrado que células isoladas de tumores humanos e caninos de malignidade comparáveis, compartilham várias alterações citogenéticas evolutivamente conservadas (BREEN & MODIANO, 2008).

As dificuldades associadas a identificação de cromossomos normais de cães são exacerbadas quando tais cromossomos sofrem alterações estruturais e, portanto, a avaliação do complexo cariótipo do tumor canino usando bandeamento G ou DAPI sozinhos, não são uma opção realista (BEEN, 2008).

O desenvolvimento de reagentes para a citogenética molecular canina permitiu análises direta de genomas de tumores caninos por FISH. O uso de sondas permite uma avaliação rápida das características numéricas e estruturais dos cromossomos de células tumorais (MILNE, 2004) .

A análise CGH baseada em matriz foi desenvolvida para a aplicação em cães com base no uso de produtos da PCR iniciados por *primers* degenerados de clones BAC caninos, cada um dos quais foi atribuído a uma localização citogenética precisa utilizando análise FISH. O uso dessa técnica demonstrou uma oportunidade de melhoria significativa na resolução bem como na produção de amostras de câncer canino (THOMAS, 2007).

O uso de matrizes BAC integradas permite uma rápida tradução de aberrações citogenéticas para aberrações de sequencias do genoma. A identidade de alterações citogenéticas recorrentes em cancros caninos deve levar à descoberta dessas alterações que estão associadas ao diagnóstico e prognóstico e, assim, abri a porta para a citogenética clínica se tornar um componente de rotina de manejo clínico de cães com câncer (THOMAS, 2007).

3.4 – Cienciometria

A publicação os resultados das pesquisas científicas é um compromisso que os cientistas são compelidos a cumprir (MERTON, 1957). De acordo com Okubo (1997) a publicação dos resultados tem três objetivos: (a) divulgação das descobertas científicas, (b) resguardar as descobertas científicas e (c) alcançar a fama.

Nos últimos anos, acompanhando a expansão da ciência e da tecnologia, tornou-se cada vez mais a necessidade de avaliação desses avanços e de determinar os desenvolvimentos alcançados pelas diversas disciplinas do conhecimento (VANTI, 2002).

Em um ramo do conhecimento, a avaliação permite dignificar o saber quando métodos sistemáticos e confiáveis são utilizados para mostrar a sociedade como tal saber vem-se desenvolvendo e de qual maneira vem contribuindo para resolver os problemas que se apresentam dentro de sua área de abrangência (TORRINHO, 1939)

A cienciometria surge na antiga URSS e Europa Oriental e empregado principalmente na Hungria (VANTI, 2002). Os primeiros autores a utilizar esse termo foi Dobrov e Karenoi em 1969, em uma publicação do All-Union Stitut for Scientific and Techical Information. Originalmente considerava-se esse termo a medição do processo informático (SPINAK, 1996), alcançando notoriedade em 1977 com o início das publicações

da revista *Sciometrics*, editada originalmente na Hungria e atualmente na Holanda (TAGUE-SUTCKIFFE, 1992).

A cienciometria é o estudo dos aspectos quantitativos da ciência enquanto uma disciplina ou atividade econômica, sendo um segmento da sociologia da ciência, aplicada no desenvolvimento de políticas científicas (MACIAS-CHAPULA, 1998).

Para Callon et al (1998) a cienciometria se aplica ao tratamento e gerenciamento das informações formais provenientes de bases de dados científicas ou técnicas. Essa metodologia pode ser utilizada como (a) o uso do número de publicações e citações como auxílio para avaliar o desempenho científico e (b) na tomada de decisões quanto a distribuição de recursos financeiros (SPINAK, 1996).

Packera (2012) diz que a comunidade científica reconhece a necessidade desse tipo de qualificação da pesquisa ou de sua repercussão, sendo utilizados os métodos da cienciometria para avaliar os impactos de revistas, artigos e pesquisadores.

4. Materiais e Métodos

Os dados usados por esta análise Cienciométrica são inerentes a artigos indexados no banco de dados *Thomson Reuters Web of Science* através da plataforma ISI do *Web of Science* disponibilizada pela plataforma CAFE CAPES/PROXY PUC Goiás. A opção pela plataforma ISI do *Web of Science* foi justificada pelo seu sistema integrado de busca, um exigente padrão para inclusão de artigos em sua coleção e registros completos dos periódicos que iniciaram no ano de 1974.

Para o levantamento retrospectivo de dados bibliográficos, foi considerado o período de 1 de janeiro de 1974 até 31 de dezembro de 2018, contemplando todo o registro bibliográfico da base literária *Web of Science* até o ano de 2018, observando artigos científicos completos que retratavam o emprego da citogenética em canídeos. Posteriormente a análise cienciométrica foi realizada seguindo as etapas:

- a) Definição dos artigos a serem incluídos na análise;
- b) Coleta dos dados quantitativos das publicações;
- c) Definição e delimitação de abordagens temáticas relevantes;
- d) Análise e tratamento dos dados.

4.1 Definição dos artigos a serem incluídos na análise:

4.1.1 Termos descritivos aplicados para a seleção dos artigos

Como ferramenta de busca ativa da *Web of Science*, foram usados aos termos: Canídeos, citogenética e cromossomos, em suas formas plural e singular, português, inglês e espanhol. Os termos descritivos foram usados em relação aos parâmetros disponíveis como ferramentas de busca ativa da base de dados.

4.1.2 Critérios para a inclusão e exclusão de artigos

- **Inclusão**
- Os trabalhos que apresentaram a investigação citogenética de animais da família Canidae (Canídeos);
- **Exclusão**
- Trabalhos que se apresentaram em duplicidade;
- Outros tipos de produção científica não sendo artigos completos e revisão, publicados em periódicos científicos;

- Artigos em desacordo com os critérios de inclusão.

4.2 Coleta dos dados quantitativos das publicações

Os dados quantitativos e/ou variáveis estudadas foram: número de artigos e de citações de cada artigo por ano de sua publicação; países de origens os artigos, colaborações internacionais que originaram os artigos, as palavras-chaves mais representativas, os artigos mais citados, os autores mais citados e os periódicos mais citados. Todos foram dados observados na própria plataforma ISI do *Web of Science*.

Os dados para as instituições envolvidas foram coletados a partir das informações presentes nos artigos considerando cada autor da publicação e em seguida, esses dados foram tabulados e uma contagem foi realizada para levantamento do número de autores por instituição. Para as análises das instituições envolvidas, foram consideradas apenas instituições acadêmicas, centros tecnológicos e ou inovações e laboratórios de diagnóstico clínico.

Para a informação dos países de origem dos artigos, foi realizada uma pesquisa dentro da base de dados (ISI), na qual foi identificado o país de origem para cada um dos periódicos. A seguir, foi realizada uma contagem para os países de publicação de cada artigo analisado.

Para a contagem do número de autores, foi realizada uma contagem do número de autores por artigo e esses dados foram cruzados com o ano de publicação de cada artigo analisado.

Para o fator de impacto (FI) dos artigos utilizados nas análises foi obtido a partir do *Journal Citation Reports* (JCR) publicado no ano de publicação do artigo analisado, disponível no site: [https://clarivate.com/blog/science-research-connect/the-\[1974 – 2018\]-jcr-release-is-here/](https://clarivate.com/blog/science-research-connect/the-[1974 – 2018]-jcr-release-is-here/). É importante ressaltar que o FI de um periódico científico é definido como a razão entre o número de citações feitas no corrente ano aos artigos publicados neste mesmo periódico nos últimos dois anos (PORTUGAL 2011).

4.3 Definição e delimitação de abordagens temáticas relevantes

Para a delimitação das abordagens e subabordagens a serem adotadas pela análise cienciométrica da produção científica encontrada, foi utilizada a produção bibliográfica como indicador dos resultados. A partir das publicações selecionadas, foram levantadas as informações, observados nos artigos encontrados, o objetivo e/ou finalidade do uso da

citogenética aplicada em canídeos. Esta observação foi realizada por meio da leitura dos resumos e quando necessário de todo o artigo.

4.4 Análise e tratamento dos dados

A análise de dados consistiu no teste de exato de fisher para a verificação da relação entre o FI e o tipo de documento das publicações e a médias de citações sobre citogenética de canídeos com o objetivo de detectar a associação do tipo de produção e sua quantidade de publicação e Correlação de Spearman nas associações entre fator de impacto, número de citações e autores. Para ambos adotamos o nível de significância 0.05, além disso, outras interpretações foram feitas também por análise de frequência simples e estatística descritiva.

Todos os dados deste estudo foram organizados em uma planilha de Excel[®] (Microsoft Corporation - USA, Office 2010). Em seguida, os dados foram tabulados e analisados por meio de estatística descritiva. Também houve a comparação de frequências das espécies estudadas com o número de publicações por ano. Adotou-se um nível de significância de 0.05 em todas as análises. As análises foram realizadas no programa SPSS 13.0 (Software IBM SPSS Statistics). Para o dimensionamento dos termos encontrados, foi usado a ferramenta Nuvem de palavras, disponível no site: www.wordcloud.com.

5. Resultados e discussão

Em função do levantamento das palavras-chave na base do *Web of Science* no período aberto (1945 – 2018) da plataforma foram identificados inicialmente 275 artigos entre os anos de 1974 a 2018, que ao serem submetidos aos critérios de inclusão e exclusão deste estudo, resultaram em 65 exclusões (23,63%), permanecendo para esta análise cientiométrica 210 artigos (Apêndice 1). Os artigos foram excluídos por utilizar outros modelos de animais para seus estudos, fugindo do objetivo desta pesquisa. Esse n é justificado devido o avanço da citogenética genômica deixando de lado a citogenética clássica.

Considerando a publicação dos artigos analisados de forma ano a ano, observou-se uma média de 4,70 ($\pm 4,40$) artigos publicados anualmente com uma mediana de 4 trabalhos. Neste contexto não foi observado na plataforma da *Web of Science*, artigos para os anos de 1975 a 1982 e 1987 a 1990. O número máximo de artigos foi observado em 2011 correspondendo a 15 publicações (Figura 6).

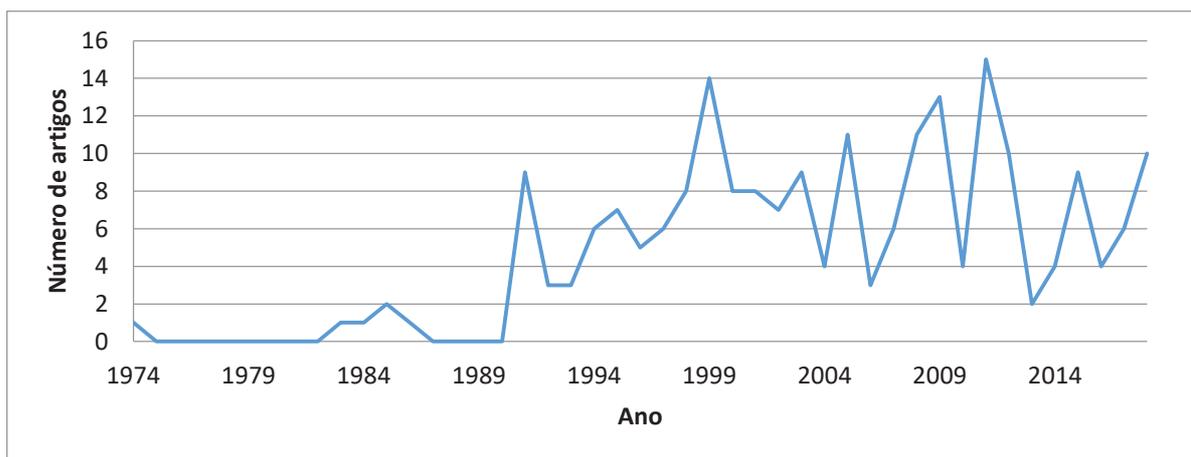


Figura 6. Número de artigos publicados no período de 1974 a 2018, indexados na plataforma ISI.

O aumento de publicações observado na figura 6 considerando os artigos indexados na plataforma ISI é um indicativo do aumento de pesquisadores interessados em citogenética em canídeos. Considerando que o número de publicações é uma das medidas mais utilizadas para quantificar o progresso e a evolução da ciência (STREHL, 2002), esse aumento de publicações, se deve a natural evolução das técnicas citogenéticas e o aumento do número de periódicos científicos (BERTHO & AL, 2000).

De acordo com Sancho (1990), o crescimento do conhecimento científico de uma área pode ser medido pelo aumento dos documentos gerados e publicados em periódicos recíprocos. O número de publicações é uma variável tradicionalmente usada como medida para quantificar o progresso e a evolução da ciência (VERBEEK, et al. 2002), contudo,

Scariot, et al., (2011); Cartes-Velasques, et al., (2015) e Haeffener, et al., (2015) relatam que ao qualificar uma área da ciência em função de seu número de artigos publicados só é pertinente para o acompanhamento da área em si, não sendo possível a comparação entre áreas diferentes. Estes autores reforçaram que o número de pesquisadores, o número de periódicos científicos e o número de editais para fomento de projetos científicos é variado entre as áreas o que impossibilita essa comparação.

Os trabalhos do tipo artigo originais são aqueles caracterizados como experimentais, orientados por metas e estratégias, na busca de novos conhecimentos e respostas sobre o funcionamento dos fenômenos e fatores observáveis (LEONEL, 2007). Dos 210 artigos analisados por esta cienciometria, 198 trabalhos são no formato de artigo de pesquisa completos, correspondendo 94,3% das publicações, seguido de 12 (5,7%) do tipo revisão de literatura. O elevado número de artigos de pesquisa completo demonstra que cientistas estão concentrando seus interesses nesse tipo de artigo, contribuindo com novas descobertas e para o avanço na área da citogenética de canídeos.

O fator de impacto dos artigos analisados foi medido através do índice SCImago Journal Rank (SJR) apresentado no momento da publicação do artigo. O JCR médio dos 210 trabalhos foi de 2,427. Na tabela 3 demonstra a classificação das publicações agrupadas pelo número de publicações em função da JCR médio e tipo de documento. Observamos que o tipo de documento não apresentou diferença significativa ($p=0,0761$) na distribuição do impacto apresentado pelos periódicos.

Tabela 3. Relação entre o fator de impacto e o tipo de documento das publicações sobre citogenética de canídeos

Tipo de documento	Fator de impacto		p^*
	$\leq 2,427$	$\geq 2,427$	
Artigo original	93 (91,1%)	105 (97,2%)	0,0761
Artigo de revisão	9 (8,9%)	3 (2,7%)	

Para o valor de fator de impacto (\leq e \geq) foi usado o valor médio dos fatores de impactos da produção = 2,427.

**Exato de Fisher.*

Os artigos do tipo relato de caso são definidos como trabalhos que tem um objetivo exploratório e descritivo de indivíduos (YIN, 2009). Já os trabalhos de revisão de literatura apresentaram a menor taxa de publicação, pois são artigos que consome um tempo elevado para a sua produção e de acordo com Moreira (2004), este tipo de produção é dependente do número artigos completos.

Foi avaliada a correlação existente entre o número de autores e o ano de publicação dos artigos (Figura 7). Observou-se uma correlação negativa entre estas duas variáveis onde os valores de máximo e de mínimo de autores foram 20 e 1 respectivamente. A média de autores foi de 4,9 ($\pm 2,8$). A correlação negativa apresentada nesta análise sugere um comportamento inversamente proporcional entre o número de autores e o ano de publicação.

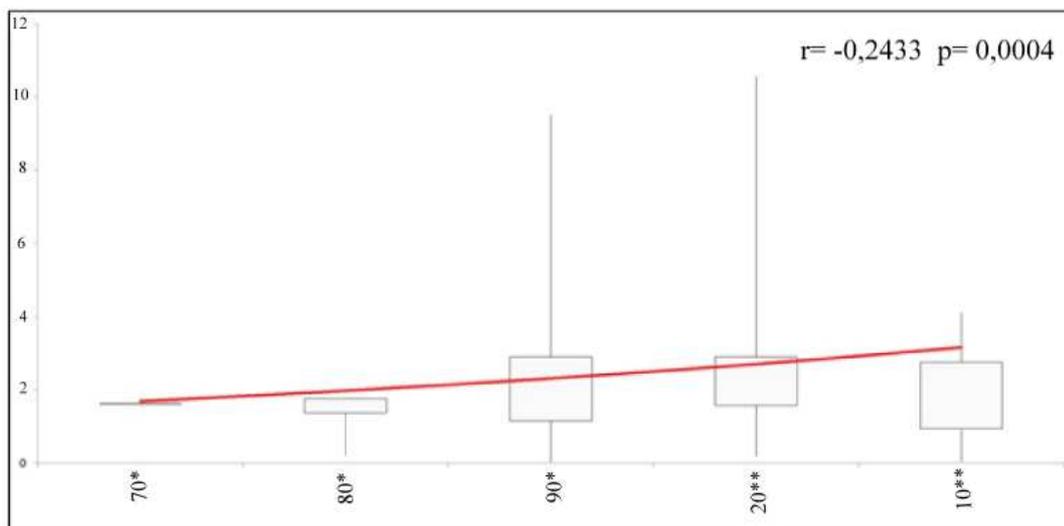


Figura 7. Correlação do número de autores das publicações analisadas com ano de publicação. Em vermelho, exponencial. * e ** Correspondem ao segundo e terceiro milênio DC.

Quando considerados o número de periódicos científicos, observou-se que um total de 86 periódicos diferentes publicaram sobre citogenética de canídeos. Destes, cinco periódicos apresentaram 60 publicações, correspondendo a 28,6% do total de artigos (Figura 8). O top 1 dos que mais publicaram foi o *Chromosome Research* que publicou 18 artigos. O periódico *Chromosome Research* apresenta em seu escopo a intenção clara de publicar trabalhos que envolveram caracterização estrutural de cromossomos de diferentes espécies.

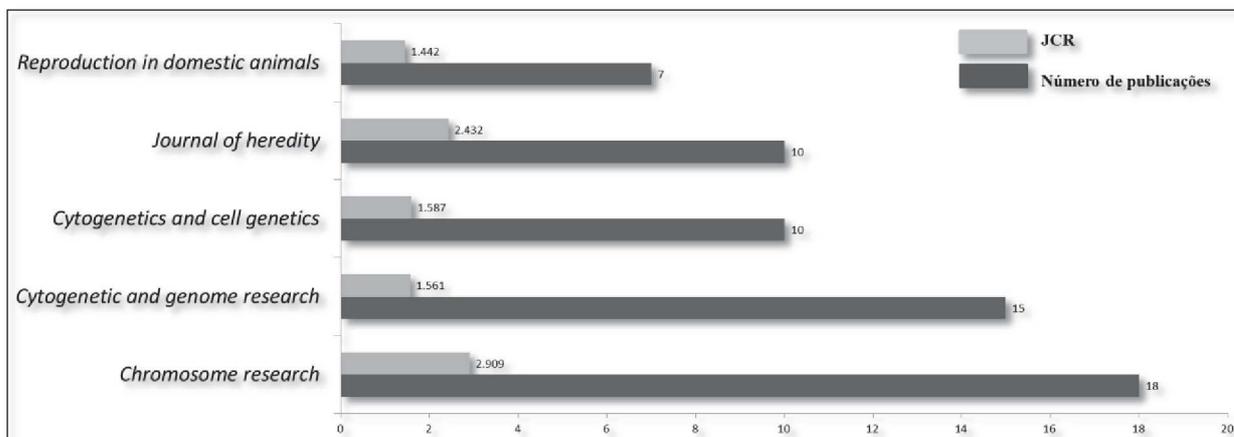


Figura 8. Ranking dos periódicos com maior número de publicações em citogenética de canídeos entre os anos de 1974 a 2018.

A produção global dos artigos no campo da citogenética de canídeos no período de 1974 a 2018 foi originada de 36 países diferentes. Os 15 países mais produtivos ao considerar o número de artigos dos 15 mais produtivos/número totais de artigos, dos 36 países observados, contribuiu com 189 para 210 publicações, durante o período analisado. Juntos, os 15 países produtivos representaram 90,0% das produções. A representação dos países e sua produção foi demonstrada na Figura 9, considerando os 15 países com o maior número (90%) de publicações analisadas no período de 1974 a 2018.

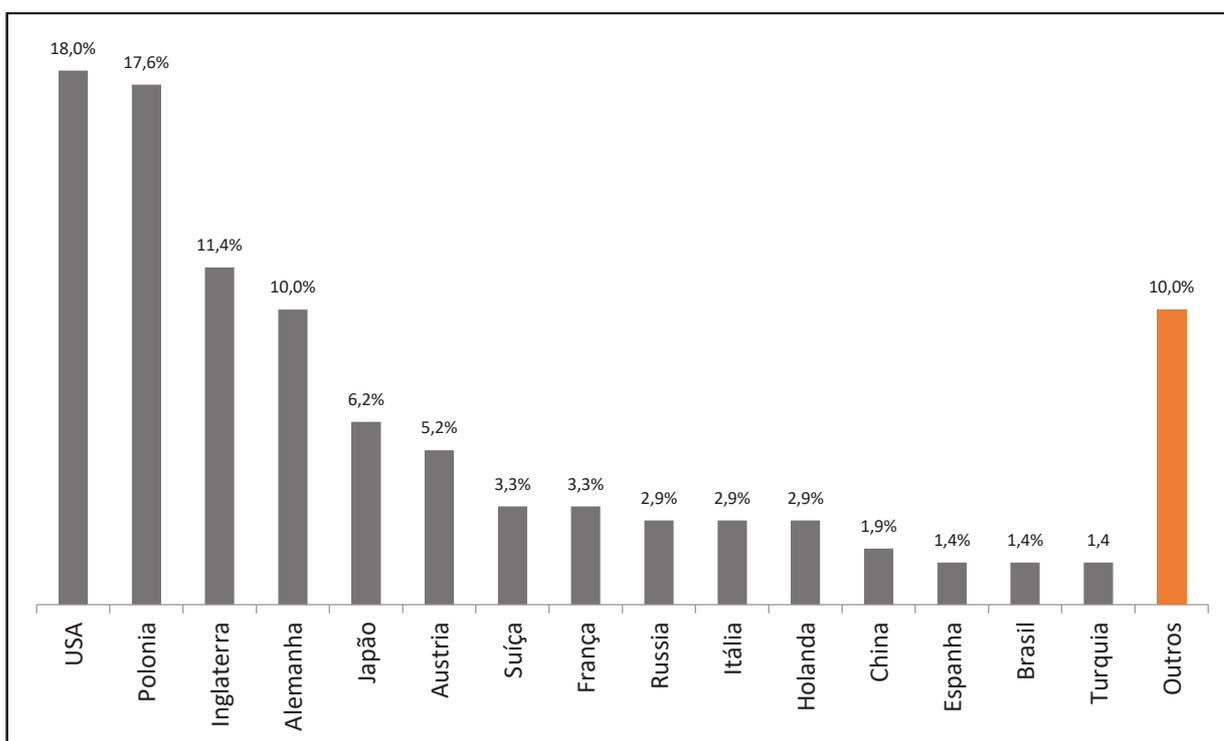


Figura 9. Frequência de países na publicação de artigos em citogenética em canídeos observados pela análise Cienciométrica no período de 1974 a 2018.

Adicionalmente, a relação dos 15 países de origem dos artigos que mais apresentaram publicações foi descrita na tabela 4. Foi considerada a classificação em ordem crescente, o país e o ano de publicação do artigo agrupados por décadas, abrangendo dos os anos de 1974 a 2018.

Tabela 4. Número de artigos publicados em citogenética em canídeos observados pela análise Cienciométrica no período de 1974 a 2018 distribuídos por década.

Classificação	País	Décadas					Total
		70 ^{*A}	80 [*]	90 [*]	00 ^{**}	10 ^{**}	
1	USA	0	0	17	10	11	38
2	Polônia	0	0	2	19	16	37
3	Inglaterra	0	0	9	15	0	24
4	Alemanha	0	0	7	9	5	21
5	Japão	0	4	4	1	4	13
6	Áustria	0	0	11	0	0	11
7	Suíça	0	0	2	5	0	7
8	França	0	0	3	3	1	7
9	Rússia	0	0	0	4	2	6
10	Itália	0	0	0	1	5	6
11	P. Baixos	0	0	2	3	1	6
12	China	0	1	0	1	2	4
13	Espanha	0	0	1	0	2	3
14	Brasil	0	0	1	0	2	3
15	Turquia	0	0	0	1	2	3
Total		0	5	59	73	52	189

* e ** Correspondem ao segundo e terceiro milênio DC.; A: Demonstra a falta de produção de artigos na década de 70 dos 15 países mais produtivos.

De acordo com o relatório *Science & Engineering Indicators*, publicado em 2018, destacou que os Estadunidenses mantiveram a liderança mundial em diferentes aspectos da produção científica, sobretudo o número de produções e a qualificação das produções medidas pelo JCR até o ano de 2016, e em 2017, sendo ultrapassado pela China. O motivo desta liderança foi atribuído aos investimentos em Ciência e Tecnologia (C&T) com uma média anual de US\$ 284,5 bilhões. Em nosso estudo, os Estados Unidos foi o país que mais produziu artigos em relação à citogenética de canídeos.

É importante relatar o considerável aumento da produção científica da China. Este país apresentou em 2006 aproximadamente 190 mil artigos publicados, saltando para 2017 com aproximadamente 426 mil trabalhos publicados, saindo de 16^o para a segunda posição mundial. Este aumento considerável na produção científica chinesa foi à evolução do investimento na área de C&T que o governo chinês destinou a este setor, saltando de US\$ 84,6 bilhões em 2006 para US\$ 408 bilhões 2017 (KLEBIS, 2018). Porém, o número de trabalhos científicos publicados pelos chineses foi de 4 (1,9%), ficando neste levantamento a 12^a posição.

Se comparado o dispêndio do Brasil com o maior valor investido observado entre os anos de 2003 a 2016 em C&T, este representa aproximadamente 5,0% do dispêndio médio dos EUA e 3,3% do valor médio chinês. O maior valor investido pelo Brasil em C&T foi de

US\$ 13,5 bilhões, contudo, ao relativizar este valor em função do número de pesquisadores apresentados pelo EUA, o Brasil apresenta um valor três vezes menor que os Estados Unidos. Em uma estimativa feita por Rathmann, et al., (2018) o valor de investimento em C&T brasileiro no ano de 2016 deveria ser aproximadamente de US\$ 37 bilhões para se equiparar ao valor investido dos países desenvolvidos.

Em relação ao número de autores dos artigos analisados, foi possível observar que o número total de autores foi de 701 (Figura 10) e o número médio de autores por artigo foi de 4,9 (Figura 11). O número mínimo e máximo de autor por artigo foi de 1 a 20 respectivamente. Adicionalmente, foi possível observar que a frequência dos 15 autores que mais participaram das publicações analisadas, que em conjunto totalizam 35,3%.

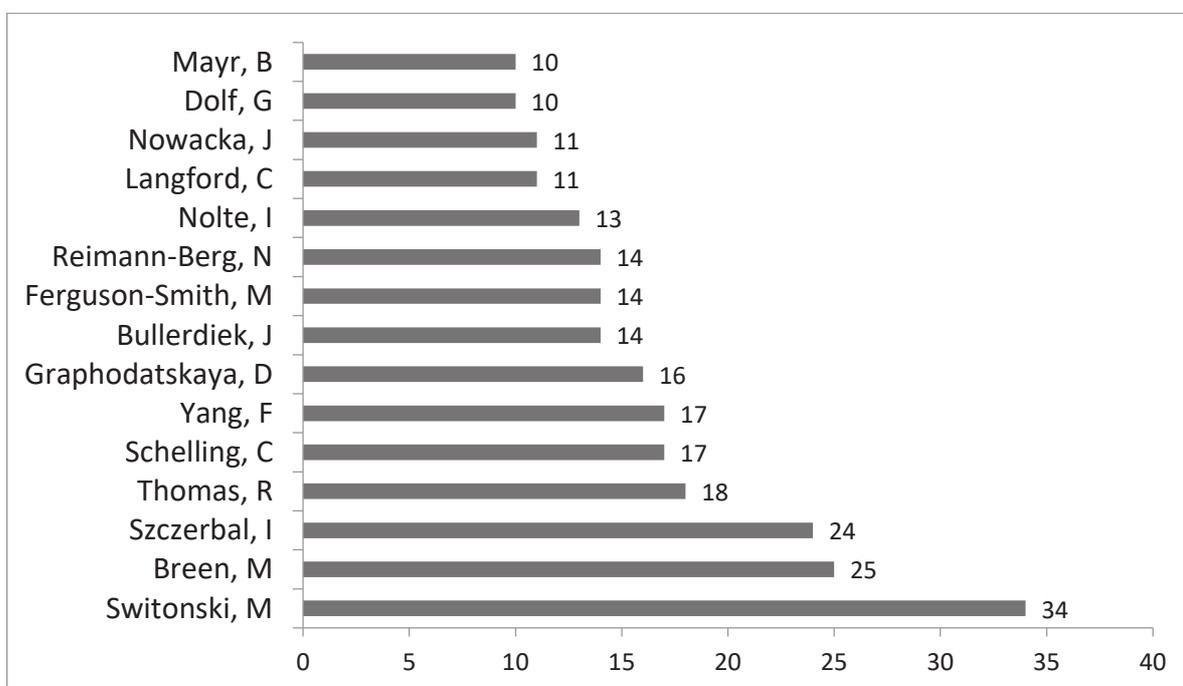


Figura 10. Ranque dos autores que mais publicaram sobre citogenética de canídeos. Foram considerados: autor principal e coautoria.

Observou-se que do total de autores, apenas 164 autores (23,3%) produziram dois ou mais artigos com uma média de 4,2 trabalhos, corroborando com o Modelo de Lotka que diz que diferentes pessoas contribuem para o progresso da ciência e que a proporção daqueles que fazem uma única contribuição é aproximadamente 60% (URBIZAGASTIQUI, 2008).

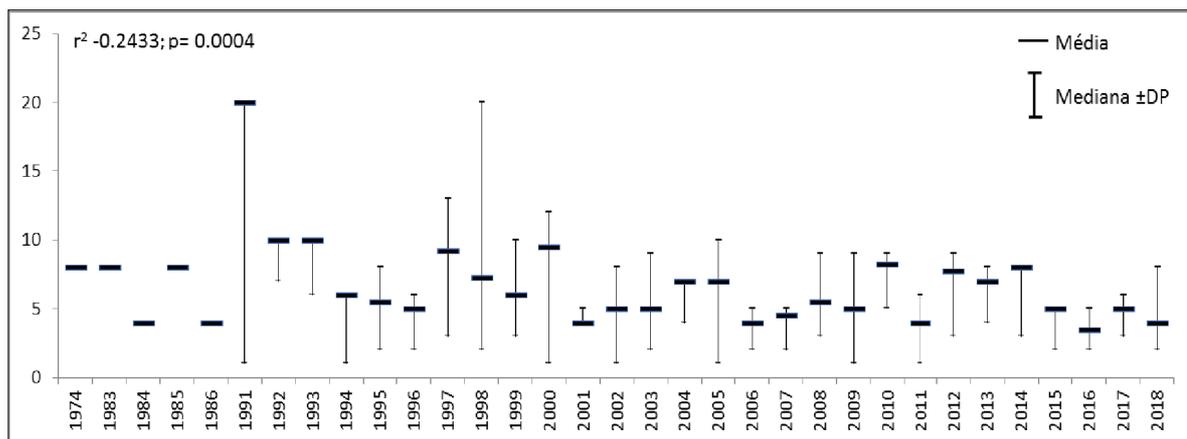


Figura 11. Box plot da relação ano X número de autores por artigos nos anos pesquisados.

O número de autores variou de 1 a 20, perfazendo uma média de 4,9 ($\pm 2,8$) autores por publicação. Esta correlação observada como negativa sugere o comportamento que artigos mais recentes tem menos autores, revelando uma tendencia da área em diminuir o número de autores nos artigos publicados com o passar do ano. É importante relatar que o ano de 1991 apresentou a publicação com o maior numero de autores, o que poderia estar influenciando nesta tendencia apresentada.

Quando analisada a relação entre a quantidade de citações e o número de autores observamos uma correlação significativa onde indica que os artigos que contém um menor numero de autores está correlacioando com um maior numero de citações (Figura 12)

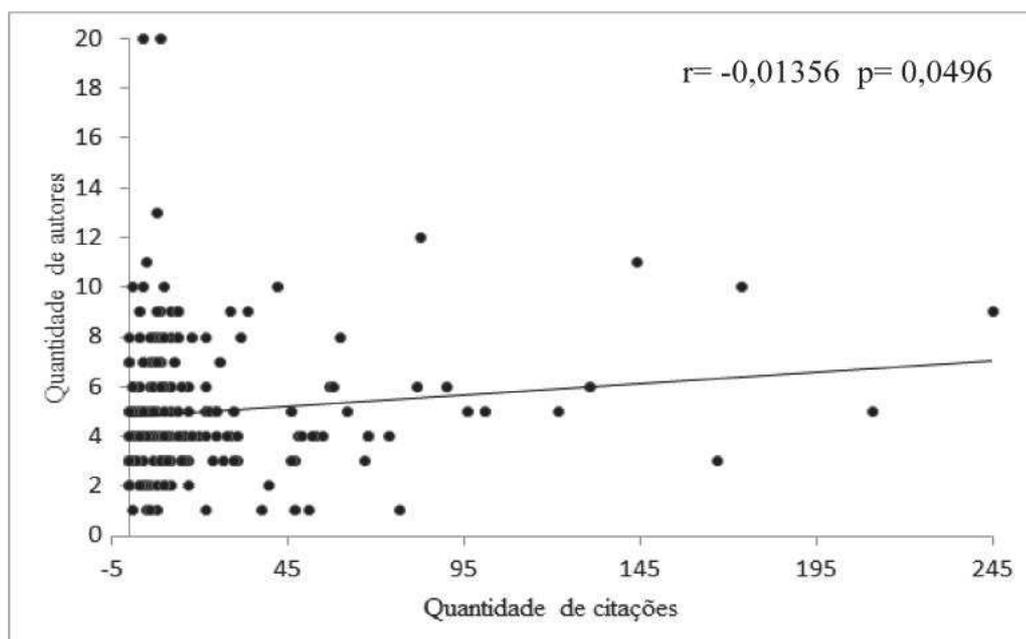


Figura 12. Correlação do número de autores das publicações analisadas com o Fator de Impacto dos artigos analisados.

O número de colaborações internacionais foi observado considerando o número de autores de cada artigo e respectivamente a apresentada pela filiação de cada um deles. Assim foi possível observar que os 210 artigos apresentaram a colaboração de 830 instituições ao total, sendo 320 diferentes com uma média de 3,9 instituições coautoras. O ranking das 15 de instituição coautoras (figura 13), juntas, foram responsáveis por 290 colaborações o que corresponde a aproximadamente 35%.

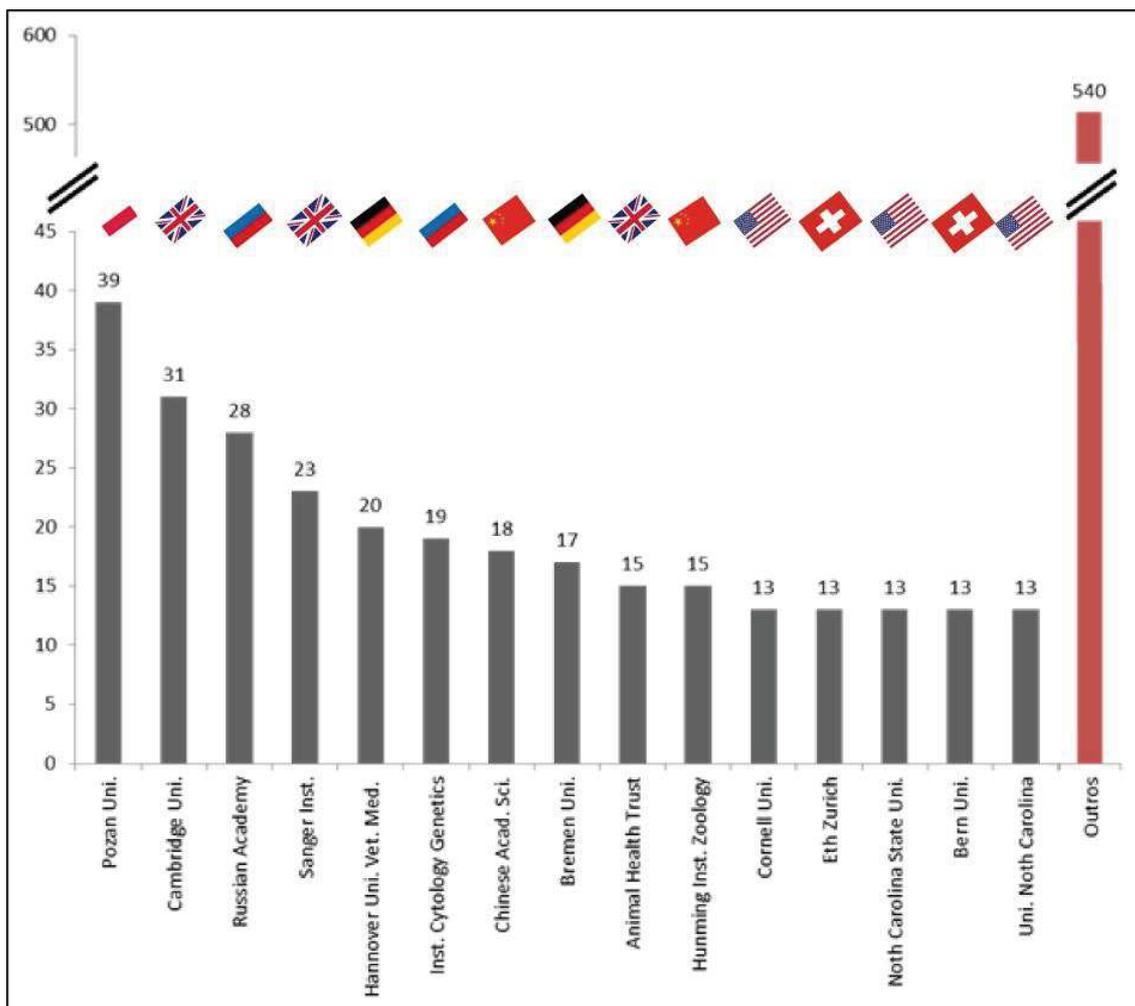


Figura 13. Ranking das Instituições que mais colaboraram nas pesquisas na área da citogenética dos canídeos nos anos de 1974 a 2018.

A colaboração internacional foi observada através da origem geográfica (país) das instituições coautoras (figura 14), dessa forma observou-se um total de 463 colaborações entre países. O top 15 países que apresentam o maior número de colaborações, juntos, representam 415 colaborações o que corresponde a 88,6%.

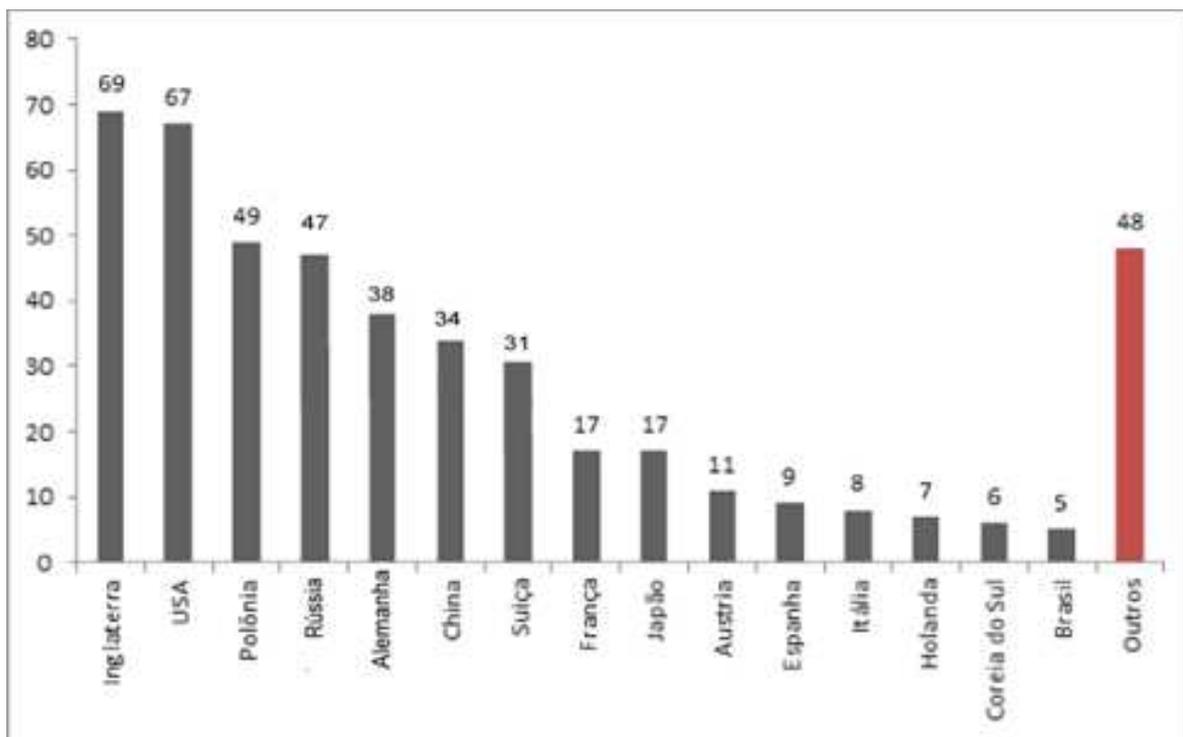


Figura 14. Ranking dos países que mais colaboraram nas pesquisas na área da citogenética dos canídeos nos anos de 1974 a 2018.

Um apontamento para embasar o comportamento de produzir trabalhos científicos de forma compartilhada em função de sua autoria e colaborações entre instituições está na busca pela transferência do conhecimento, de habilidades por meio do compartilhamento de trabalho com colegas de destaque pode promover o aumento da qualidade e visibilidade da pesquisa, reduções do tempo de produção, também a obtenção ou ampliação de financiamentos para as atividades de pesquisas e a nível de Brasil a natureza do setor de pesquisa vinculado a capacitação de estudantes de Pós-Graduação (VANZ, 2009).

O reflexo deste cenário é demonstrado pelas figuras 13 e 14 e seus respectivos resultados. Dentre os mecanismos responsáveis pela articulação das relações sociais entre a comunidade científica, as redes de coautorias são particularmente importantes, uma vez que são indicadores dos fluxos de conhecimento entre os pesquisadores e fazem parte das análises qualitativas vinculadas a internacionalização de pesquisadores e de programas de pós-graduação (PAN et al. 2012).

Um total de 1384 palavras compuseram as palavras-chaves dos 210 artigos analisados, destas, 634 (45,8%) palavras não se repetiram. Ao considerar a frequência das 15 palavras (figura 15) mais usadas no título dos artigos observou-se que 8,2% foi *Dog*, seguido de *karyotype* com 3,5%, *Red fox* com 1,8%, *Domestic* com 1,7%, *Evolution* com 1,6%,

Differentiation com 1,1%, *Familiaris* 1,0%, *Genome* 1,0%, *Canidae* com 0,9%, Fish com 0,9%, Map com 0,9%, *Standard karyotype* com 0,8 %, *B-Chromosomes* com 0,8%, Chromosomes com 0,7% e Canine com 0,7%. As 15 palavras mais frequentes totalizam 357 (25,8%) do total de palavras apresentadas como palavras-chaves. O número das 15 mais frequentes palavras chaves foi representado na figura 6 e o dimensionamento de todas as 1384 palavras-chave foi representado na figura 16.

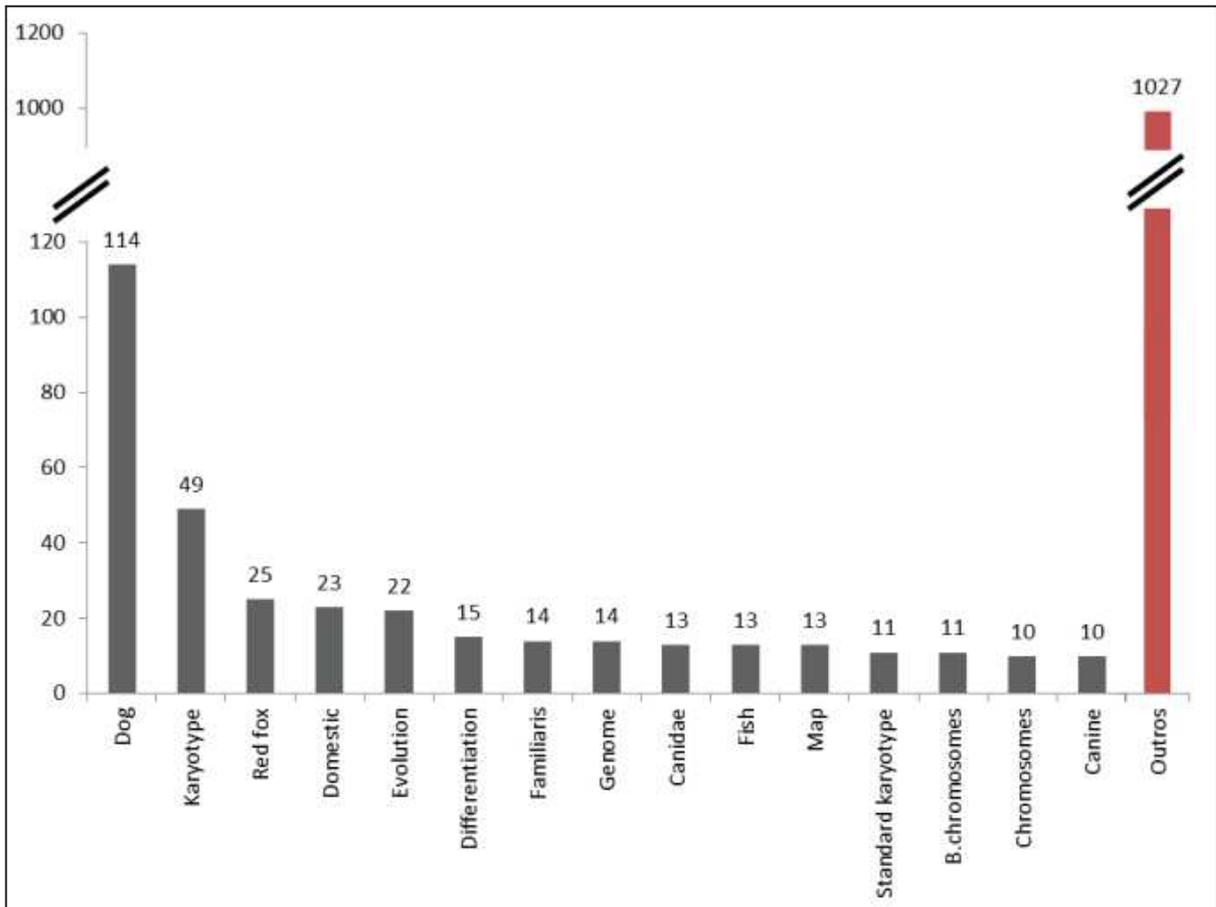


Figura 15. Ranking das palavras-chave utilizadas pelos autores da área da citogenética dos canídeos entre os anos de 1974 a 2018.

Tabela 5 – Os 15 artigos mais citados na área da citogenética de canídeos entre os anos de 1974 a 2018.

Título do artigo	Autor	Ano	Nº de citações
A complete comparative chromosome...	Yang F. et al.	1999	245
Chromosome-specific single-locus FISH...	Breen, M. et al.	2001	211
A linkage map of the canine genome	Mellersh, CS. et al.	1997	174
A second-generation genetic linkage...	Neff, MW. et al.	1999	167
Canine genetics comes of age	Ostrander, EA. et al.	2000	144
Variation of short tandem repeats...	Fredholm, M & Wintero AK	1995	131
Reciprocal chromosome painting...	Breen, M. et al.	1999	122
Report on the progress of standardization...	Switonski, M et al.	1996	101
Linkage analysis and comparative mapping...	Acland, GM. et al.	1998	96
The DAPI banded karyotype...	Breen, M. et al.	1999	90
A comparative chromosome map...	Graphodatsky, AS. et al.	2000	83
Origin, genetic diversity...	Wayne, RK. et al.	1999	82
Reciprocal chromosome painting...	Yang, FT. et al.	2000	77
Use os polymorphisms to determine...	Yu, C. et al.	1994	74
Chromosome-specific paints...	Langford, CF. et al.	1996	68
	Outros	-	2586

- Não avaliado.

Dos 210 artigos teve-se um total de 138 autores (primeiro autor) diferentes. O autor que apresentou o maior número de citações foi o Breen, M. com um total de 493 citações em 5 trabalhos, seguido por Yang, F. com 356 citações dividido em três trabalhos e Graphodatsky, A. com 322 citações com 6 trabalhos. Os 15 autores mais citados estão relacionados na tabela 6.

Tabela 6. Os 15 autores mais citados que publicaram na área da citogenética de canídeos entre os anos de 1974 a 2018.

Autor	Artigo	Ano	Nº de citações	Total de citações
Breen, M	FISH mapping and identification of canine ...	1999	42	493
	The DAPI banded karyotype of the domestic...	1999	90	
	Reciprocal chromosome painting reveals...	1999	122	
	Chromosome-specific single-locus FISH ...	2001	211	
	Canine cytogenetics - from band to basepair	2008	28	
Yang, F	A complete comparative chromosome ...	1999	245	356
	Reciprocal chromosome painting ...	2000	77	
	Chromosome identification and...	2000	34	
Graphodatsky, AS	A comparative chromosome map of the ...	2000	83	322
	Phylogenetic implications of the 38 ...	2001	68	
	The proto-oncogene C-KIT maps to canid..	2005	57	
	The genome diversity and karyotype...	2011	55	
	Phylogenomics of the dog and fox family..	2008	30	
	High-resolution GTG-banding patterns of ...	1995	29	
Thomas, R	'Putting our heads together': insights ...	2009	48	269
	Refining tumor-associated aneuploidy...	2011	47	
	Influence of genetic background on ...	2009	46	
	Construction of a 2-Mb resolution BAC ...	2005	40	
	A genome assembly-integrate.d dog 1 ...	2008	25	
	Molecular cytogenetic analysis of a ...	2001	25	
	Isolation and chromosomal assignment...	2003	18	
	Extensive conservation of genomic...	2009	12	
Zoo-FISH analysis of dog chromosome ...	1999	8		
Mellersh, CS	A linkage map of the canine genome	1997	174	174
Switonski, M	Report on the progress of standardiza...	1996	101	168
	Comparative Genomics of 3 Farm ...	2009	17	
	Chromosome polymorphism and ...	2003	15	
	Hereditary sex-reversal syndrome (78, ...	2004	9	
	Two cases of infertile bitches with ...	2003	7	
	Robertsonian translocation (8;14) in an ...	2003	3	
Neff,MW	A second-generation genetic linkage map of the domestic dog, <i>Canis familiaris</i>	1999	167	167
Ostrander, EA	Canine genetics comes of age	2000	144	144
Fredhomd, M	Variation of short tandem repeats ...	1995	131	131
Reimann, N	An extended nomenclature of the canine..	1996	67	100
	Trisomy 1 in a canine acute leucemia...	1998	16	
	Working with canine chromosomes:...	1999	10	
	Testicular tumor in an XXY dog	2008	10	
	Two New Cases of Polysomy 13 in ...	2011	8	
	Cytogenetic investigation of canine...	1999	7	
	Cytogenetic Analysis of CpG- ...	2011	1	
Acland, GM	Linkage analysis and comparative ...	1998	96	96
Wayne, RK	Origin, genetic diversity, and genome ...	1999	82	82
Yu, C	Use of ppolymorphisms to determine ...	1994	74	74
Mayr,B	Trisomy-1 in canine mammary tubular...	1993	13	69
	Cytogenetic, ras, and p53: Studies in...	1999	12	
	Characterization of complex karyotype...	1991	9	
	Analysis of complex cytogenetic ...	1992	9	
	Cytogenetic analyses of 4 solid tumors ...	1994	8	
	Cytogenetic characterizations of ...	1991	6	
	Characterization of complex karyotype ...	1991	5	
	Deleted chromosome 32 in mammary ...	1992	4	
	Cytogenetic characterization of a ...	1995	3	
	Chromosomal hypotriploidy in a canine ...	1995	0	
Lanford,CF	Chromosome-specific paints from a ...	1996	68	68

O número de citações apresentado na tabela 7 foi ajustado em relação ao ano de publicação. Este ajuste foi pensado com o objetivo de encontrar qual dos autores apresenta a

maior média anual de citações. Dessa forma, (Figura 17) observamos que o autor que apresenta a maior média anual de publicações foi Neff, MW com 8,8 citações ano.

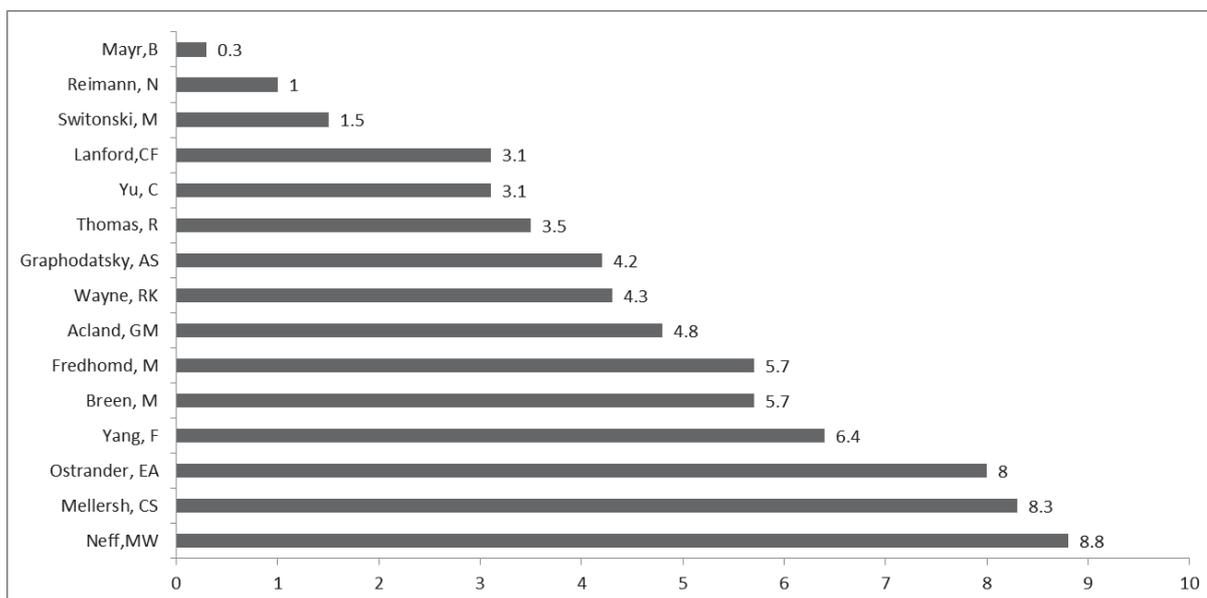


Figura 17. Valores de citações ajustado pelo ano da publicação.

Os 210 artigos selecionados trabalharam com 8 espécies de canídeos diferentes (Figura 18), sendo que o Cão doméstico (*Canis Lupus familiaris*) foi utilizado em 167 pesquisas, representando 79% dos artigos. A segunda espécie mais utilizada foi o Cão Guaxinim (*Nyctereutes procyonides*) em 34 artigos (16%), seguido da Raposa Vermelha (*Vulpes vulpes*) em 22 artigos (10%), Raposa do Ártico (*Alopex lagopus*) em 10 artigos, Lobo (*Canis lupus*) em 4 (1,9%), Raposa prateada (*Vulpes chama*) em 2 artigos e o Cachorro do Mato (*Cerdocyon thous*) e Chacal Asiático (*Canis anthus*) em 1 artigo cada. Dos artigos, 28 trabalharam com duas ou mais espécies de canídeos representando 13,3 % do total.

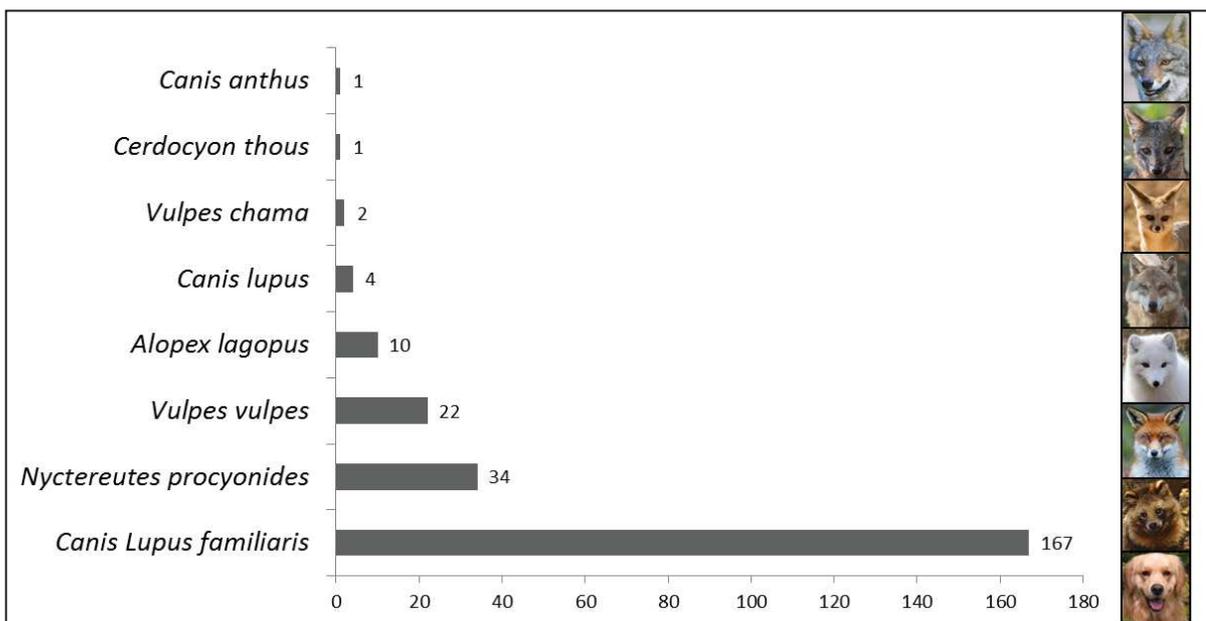


Figura 18. Espécies de canídeos estudadas nos 210 artigos analisados.

Os 167 artigos utilizaram 55 raças de cães doméstico como metodologia de trabalho sendo que 42% (91 artigos) das espécies eram Sem Raça Definida (SRD) ou não foram descritas pelo autor. A raça que teve maior número de estudos (Figura 19) foram os cães da raça Beagle em 10 trabalhos, seguido das raças Cocker Spaniel e Podle em 9 artigos, Pastor Alemão em 7, Yorkshire e Golden Retriever em 6 pesquisas, Schnauzer em 5, Labrador, Boxer, German Shepherd, Dachshund, Staffordshire e Bulldog em 4 artigos cada um e a raça Pinscher em 3 (Anexo 2). As outras 40 raças se enquadraram dentro de 44 artigos.

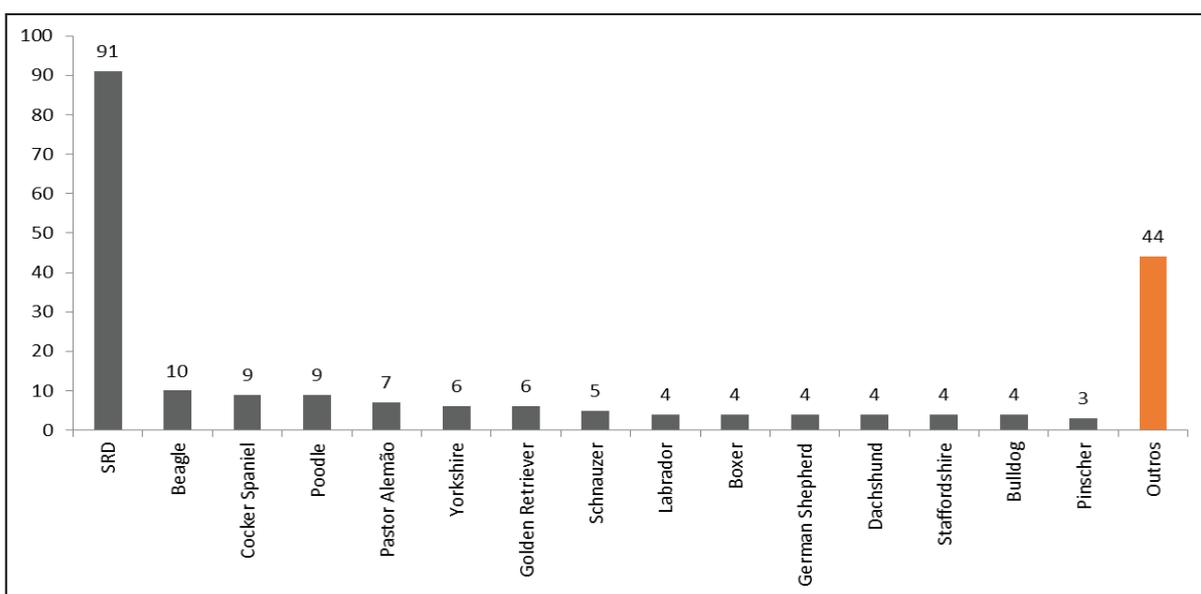


Figura 19. As 15 raças de cães doméstico mais utilizadas nos artigos de 1974 a 2018. Imagens das raças descritas estão disponibilizadas no Anexo 2.

O termo SRD (Sem Raça Definida) aplicado a cães abrange todos os animais que não possuem origem racial definida, considerando descendentes de cruzamentos entre raças puras ou mistas. Além disso, para a composição racial de cães e o estabelecimento de raças puras, exigem dos criadores a comprovação de cruzamentos via pedigree de duas gerações ancestrais para o reconhecimento de raça, ou seja, considerando um possível pedido de reconhecimento racial para uma determinada raça de cães, este não será concedido para uma F2 em que a F1 seja descendente de uma geração parental mista (PD, 2019). Esta estratégia de acompanhamento dos cruzamentos de raças de cães para análise de pedigree de cães para reconhecimento racial foi recomendada pela Confederação Brasileira de Cinofilia (CBKC) e foi considerada neste estudo para a atribuição do termo SRD para os cães sem identificação racial.

Seleções iniciais foram centradas no comportamento útil que o cão podia desenvolver, tais como caça, pastoreio, guarda e companhia e assim ao longo do tempo, por causa das mutações naturais, clima e preferência dos humanos, as raças se tornaram cada vez mais numerosas e especializadas. O registro de raças puras surgiu em maiores quantidades a partir da criação do Kennel Club em 1873 no Reino Unido, com finalidades de cinófila e cinológica (BKC, 2019)

Até o fim de 2018, são reconhecidos por diferentes organizações em todo mundo aproximadamente 350 raças caninas distintas, consideradas puras, oriundas de seleção, sendo o principal fator, o desenvolvimento ponderal e padrões de comportamento, sobretudo a docilidade para raças destinadas a companhia e traços de alerta para cães de vigília (HALFEN, et al. 2017).

Um fato interessante descrito no estudo de Santoro et al. (2018) foi a relação entre humanos e cães apresenta, a níveis similares e de diversidade de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), observados principalmente em cães de raças puras com aptidão de companhia. A similaridade e diversidade destes polimorfismos foi observada em genes ortólogos a espécie humana e foram associados a eventos catastróficos como guerras (Hiroshima e Nagasaki), Chernobyl, Fukushima e em momentos de depressão econômica.

Assim o número de artigos que utilizaram cães domésticos é elevado, pois, eles fornecem uma oportunidade excepcional para estudar características complexas que são relevantes para a biologia humana usando abordagens robustas que não seriam possíveis de ser estudadas em populações humanas (OSTRANDER & WAYNE, 2005).

As metodologias citogenéticas utilizadas pelos autores foi demonstrada na Figura 20. A técnica FISH foi a mais utilizada pelos os pesquisadores em 72 artigos, seguido da técnica de Cariotipagem em 51 e Bandeamento em 44. Outras técnicas em menor proporção foram utilizadas como o CGH em 9 artigos, RH em 2, e DAPI em 1 artigo.

Dentro dos trabalhos que utilizaram a técnica de bandeamento cromossômico a de Bandas G foram utilizadas em 54,5% dos trabalhos, seguido pelas bandas C em 22,7%, Q em 11,3%, R em 7% e NOR em 4,5%.

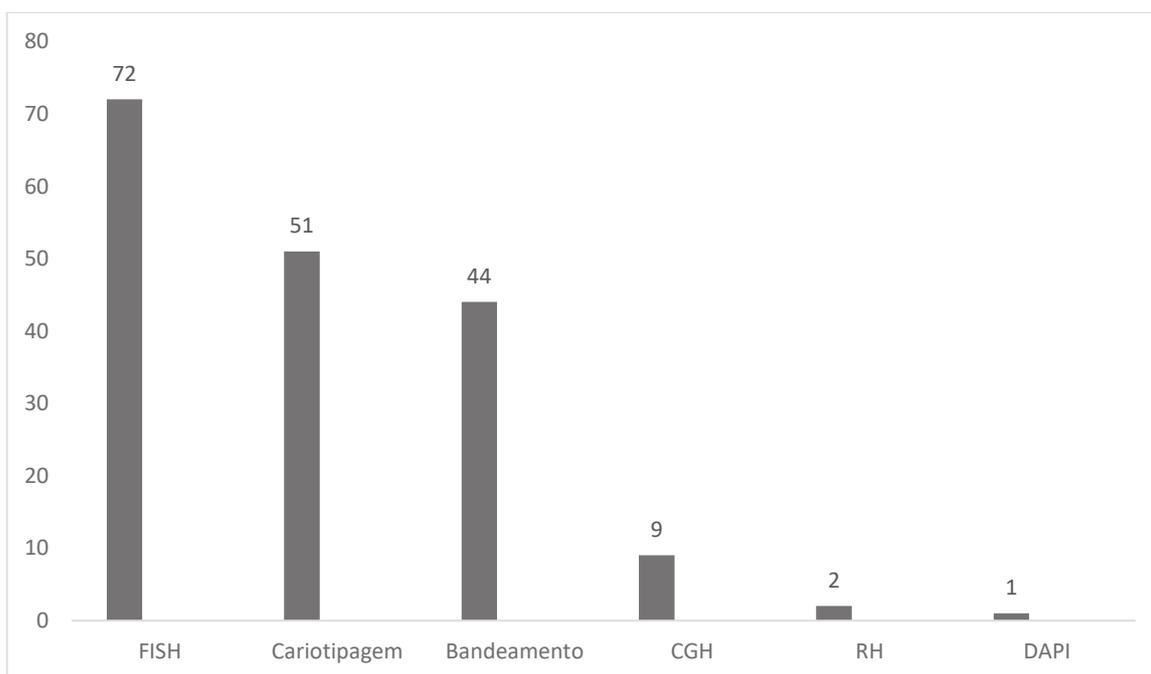


Figura 20. Metodologias citogenéticas utilizadas nos 210 artigos na área da citogenética de canídeos nos anos de 1974 a 2018.

FISH trata-se de uma metodologia sensível e específica sendo aplicada em diversas áreas, como na biologia do desenvolvimento, na citotaxionomia, melhoramento genético e citogenética clínica (GUERRA, 2004). O sequenciamento do genoma canino e sua posterior caracterização via Fish permitiu a introdução da técnica CGH baseado em Array para análises do genoma canino (MUELLER, et al 2007).

Já as técnicas de bandeamento permitiram a identificação de cromossomos de muitas espécies. Com a formação de bandas cromossômicas homologas, segmentos cromossômicos e rearranjos poderiam ser identificados (FERGUSO-SMITH & TRIFINOV, 2007). O método de bandas mais utilizados na citogenética clinica é o bandeamento G (Bandas Giensa) que

produz um padrão característico de bandas transversais escuras e claras nos cromossomos (OSTRANDER, 2000).

Os trabalhos foram separados de acordo com os objetivos e assim pode observar que em 45 artigos os pesquisadores relataram na área da oncologia canina, seguido por desordem dos cromossomos sexuais e mapeamento genético dos canídeos com 43 artigos cada. O desafio da cariotipagem foi feita em 33 artigos, seguido de 10 trabalhos que falaram sobre os cromossomos Bs das espécies dos canídeos e mais outros 10 que elucidaram sobre a filogenia desse grupo. 4 desses artigos eram pesquisas na área de célula tronco e os 22 restantes foram distribuídos em outras áreas. A Tabela 8, demonstra a quantidade de artigos por área de conhecimento.

Tabela 8 – Número de artigos por área de pesquisa.

Área de pesquisa	Nº de artigos	%
Oncologia canina	45	21,4
Desordem dos cromossomos sexuais	43	20,4
Mapeamento genético	43	20,4
Cariotipagem	33	15,7
Cromossomo B	10	4,8
Filogenia	10	4,8
Células tronco	4	2,1
Outros	22	10,4
Total	210	100

Análise das sequências nucleotídicas o DNA nuclear revelou que os membros da família Canidae estão intimamente relacionados (LINDBLAD-TOH, et al. 2005). No entanto o genoma Canidae foi submetido a muitos rearranjos cromossômicos durante sua evolução, principalmente fissões e fusões centric e tandem (FERGUSON-SMIT & TRIFONOV, 2007).

O número de cromossomos diploides dos canídeos varia de 34 na raposa vermelha a 78 no cão doméstico (GRAPHODATSKY, 2000). Pode haver cromossomos supranumericos no cão guaxinim e no genoma da raposa vermelha (NIE, et al. 2003). O número de cromossomos diploides também é polimórficos na raposa ártica ($2n = 48 - 50$), devido a frequente incidência de translocação robertsonianas nessa espécie (GRAPHODATSKY,

2000). Os membros mais primitivos dos canídeos modernos são a raposa cinzenta e o cão guaxinim, evidenciados pela presença de muitos segmentos cromossômicos com homologia ao genoma felino (FERGUSON-SMIT & TRIFONOV, 2007).

A história de estudar os cromossomos Bs surgiu em 1907 quando Edmundo Wilson trabalhando com hemípteros, notou aqueles que pareciam ser adicionais ao cariótipo principal. Considera que os Bs são os cromossomos que existem além dos cromossomos do cariótipo principal. Eles são geralmente enriquecidos em diferentes sequências repetidas que diferem em composição molecular ou número de cópias e elementos transponíveis (CAMACHO, et al. 2000; CAMACHO, 2004).

Acreditava-se que os cromossomos Bs em mamíferos eram inertes até a descoberta do proto-oncogene KIT nas raposas vermelhas e no cão guaxinim (GRAPHODATSKY, 2005).

Nos últimos anos o cão foi amplamente aceito e servido como modelo para doenças genéticas e tumores humanos, pois as doenças em ambas as espécies apresentam uma semelhança histológica e de comportamento biológica (OSTRANDER, et al. 2000). Entre eles, estão alguns tipos de câncer, como os osteossarcomas, carcinomas mamários, melanomas orais, carcinomas pulmonares e de próstata e linfomas não-Hodgkin (KNAPP & WATERS, 1997; MACEWEN, 1990; PAOLONI, et al. 2009; REIMANN-BERG, et al. 2011; THOMAS, et al. 2009; WINKLER, et al. 2006).

Como os cães nas civilizações ocidentais são frequentemente expostos as mesmas condições ambientais que os humanos e também estão sob boa vigilância médica é relativamente fácil obter dados comparáveis sobre o diagnóstico e tratamentos das respectivas doenças (MULLER, et al. 2012).

Em 2000, mais de 58% das 375 doenças genéticas caninas investigadas compartilhavam anormalidades clínicas e laboratoriais com os humanos (OSTRANDER, et al. 2000). No entanto, estudos citogenéticos em câncer canino são raros (REIMANN-BERG, et al. 2011).

6. CONCLUSÃO

Foi uma análise cienciométrica de publicações na plataforma ISI da *Web of Science* em função do uso da citogenética e canídeos, objetivando a percepção de tendências da literatura e produção científica, e assim, contribuindo para o estudo citogenéticos em espécies da família Canidae.

- Foram encontrados 210 artigos entre os anos de 1974 a 2018, sendo que o ano de 2011 o ano com maior número de publicações. Os artigos analisados foram escritos tanto no formato de pesquisa completo quanto de revisão não apresentando uma diferença significativa em relação ao valor médio do fator de impacto.
- Os artigos foram publicados em 86 periódicos destacando o *Chromosome Research* que mais publicou artigos na área da citogenética canina.
- Foi verificado que 36 países publicaram no campo da citogenética de canídeos e os Estados Unidos obteve o maior número de publicações nessa área sendo Switonski M. o autor que mais publicou tanto como autor principal como coautoria.
- Levando em considerações o ano das publicações e o número de autores foi observado uma correlação negativa onde ao passar dos anos o número de autores em publicações foi diminuindo.
- Foi possível observar também uma correlação significativa negativa entre a quantidade de autores das publicações com o Fator de Impacto das revistas, observando que quanto menor o número de autores maior é o número de citações.
- Tendo em vista as instituições autoras e coautoras a Poznan University teve um destaque com o maior número de publicações e a Inglaterra foi o país que mais teve publicações como autoria e coautoria juntas.
- Em virtude das palavras chaves mencionadas pelos autores a palavra dog foi a mais utilizada.
- Levando em conta o número de citações, o artigo de Yang F. et al de 1999 obteve o maior número de citações até a presente data e Breen M. foi o autor com o maior número de citações, mas ajustando em relação ao ano, Neff MW apresentou a maior média anual de citações.
- Pela observação dos aspectos analisados a espécie *Canis lupus familiaris* foi dentre os canídeos a espécie mais estudada e percebe-se que os cães SRD são os mais utilizados em pesquisa seguido da raça Beagle.

- Foi possível concluir que a técnica FISH foi a metodologia citogenética mais utilizada pelos pesquisadores. Tendo em vista os pesquisadores que utilizaram a técnica de bandeamento, dentre todas, a bandas G teve-se o seu destaque.
- Foi verificado o problema que instigaram os autores a pesquisar, assim foi possível afirmar que os autores trabalharam mais na área da oncologia canina.
- Sabe-se da importância dos cães no convívio social e mais recente nos campos de pesquisa, desta forma o número de trabalhos que utilizam esses canídeos ainda são poucos.

7. REFERENCIAS

1. ABRANTES, T. R.; WERNECL. G.; ALMEIDA, S. A. 2018. **Environmental factors associated with canine visceral leishmaniasis in an area with recent introduction of the disease in the State of Rio de Janeiro, Brazil.** *Cad. Saúde Pública* v. 34 n.1.
2. ALBANI S. M.; JONES G. H. 1984. **Synaptonemal complex-associated centromeres and meiocytes prepared by an improved surface-spreading technique.** *Exp. Cell Res.* v. 155 p. 588-592.
3. ARRIGHI F. E.; HSU T. C. 1971. **Localization of heterochromatin in human chromosomes.** *Cytogenetics.* v. 10, n. 2, p. 81-6.
4. BALDWIN E. K.; MAY L. F.; JUSTICE A. N.; et al. 2008. **Mechanisms and consequences of small supernumerary marker chromosomes.** *Am j Hum Genet.* v. 83, p. 398-410.
5. BARRETO T. F.; BARCELAR D. F.; ARAUJO M. H.; et al. 2017. **Soltem os Beagles: desvelando o dark side das organizações a partir da perspectiva da ética animal.** *Revista Brasileira de Estudos Organizacionais.* v. 4, n. 1, p. 279 – 319.
6. BININDA-EMONDS O. R.; GITTLEMAN J. L., PURVIS A. 1999. **Building large trees by combining phylogenetic information: a complete phylogeny of the extant Carnivora (Mammalia).** *Biol Rev Camb Phil Soc.* v. 74, p. 143–175.
7. BKD (Brasil Kennel Club). Disponível em: <https://www.brasilkennelclub.org.br/estatuto.html>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2019.
8. BRAMMER S. P. 2007. **Citogenética vegetal: da era clássica a era molecular.** Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/handle/doc/852541>. Acesso em: 20 de janeiro de 2019.

9. BREEN M.; HITTE C.; LORENTZEN T. D.; et al. 2004. **An integrated 4249 marker FISH/RH map of the canine genome.** *BMC Genomics*. v. 5, p. 65.
10. BREEN M.; JOUQUAND S.; RENIER C.; et al. 2011. **Chromosome-specific single-locus FISH probes allow anchorage of an 1800-marker integrated radiation-hybrid/linkage map of the domestic dog genome to all chromosomes.** *Genome Res.* v. 11, p. 1784–1795.
11. BREEN, M. 2008. **Canine Cytogenetics – from band to basepair.** *Cytogenet Genome.*
12. CALLON, M.; COURTIAL, J. P.; PENAN, H. 1995. **Cienciometría: la medición de la actividad científica - de la bibliometría a la vigilancia tecnológica.** Gijón. 110 p.
13. CARTES-VELASQUEZ, R. A., et al. 2015 **Methodological quality of therapy research published in ISI. Dental journals: preliminary results.** *J. Int. Dent. Med. Res.* v. 8, n. 2, p. 46-50.
14. CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. **A célula.** São Paulo: Ed. Manole, 2001, 287p.
15. CASPERSSON T.; ZECH L.; JOHANSON C. 1971. **Differential banding of alkylating fluorochromes in human chromosomes.** *Exp Cell Res.* v. 60, n. 3, p. 315-9.
16. CASPERSSON T.; ZECH L.; JOHANSSON C. 1997. **Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes.** *Exp Cell Res.* v. 60, n. 3, p. 315-9.
17. CASPERSSON T.; ZECH L.; JOHANSSON C.; et al. 1970. **Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents.** *Chromosoma.* v. 30, n. 2, p. 215-27.

18. CASTILHO, L. R.; CAVALCANTI, J. M.; OLIVEIRA, A. M.; et al. 2006. **Formulações de meios de cultivo isentos de soro animal quimicamente definidos e de meios de cultivo isentos de proteínas e de componentes de origem animal.** Pedido de Patente ao INPI: Privilégio e Inovação nº PI 06016553.
19. CHEN L.; LI J.; XU W.; et al. 2007. **Molecular cytogenetic aberrations in patients with multiple myeloma studied by interphase fluorescence in situ hybridization.** *Exp Oncol.* v. 29, n. 2, p. 116-20.
20. COULTER M. E.; MTLER D. T.; HARRIS D. J.; et al. 2011. **Chromosomal microarray testing influences medical management.** *Genet Med.* v. 13, p. 770-776.
21. CRUZ H. J.; FERREIRA A. S.; FREITAS C. M.; MOREIRA J. L.; et al. 1999. **Metabolic responses to different glucose and glutamine levels in baby hamster kidney cell culture.** *Appl. Microbiol. Biotechnol.* v. 51, p. 579 – 585.
22. DAN S.; CLIEN F.; CHOY K. W. 2012. **Prenatal detection of aneuploidy and imbalanced chromosomal arrangements by massively parallel sequencing,** *Plos One.* v. 7.
23. DE WINIWARTER H. 1912. **Études sur la spermatogenese humaine.** *Arch Biol.* v. 27, p. 91-89.
24. DE WINIWARTER H.; OGUMA K. 1926. **Nouvelles recherches sur la spermatogénèse humaine.** *Arch Biol.* v. 36, p. 99-166.
25. DEBATISSE M.; LE TALLEC B.; LETESSIER A.; et al. 2012. **Common fragile sites: mechanisms of instability revisited.** *Trends Genet.* v. 28, p. 22-32.
26. DOBROV, G. M.; KARENNOI, A. A. *The informational basis of scientometrics.* In: MIKHAILOV, A. I. (Ed.). **On theoretical problems of informatics.** Moscou : VINITI/FID, 1969. p. 165-191

27. DRETS M. E.; SHAW M. W. 1971. **Specific banding patterns of human chromosomes.** *Proc Natl Acad Sci.* v. 68, n. 9, p. 2073-7.
28. EAGLE, H., 1955, **Nutrition needs of mammalian cells in tissue culture.** *Science.* v.122, p. 501-504.
29. EDWARDS J. H.; HARNDEN D. G.; CAMERON A. H.; et al. 1960. **A new trisomic syndrome.** *Lancet* v. 1, p. 787-90.
30. ELAINE A; OSTRANDER E. A.; ROBERT K. 2005. **The canine genome.** *Genetic research.*
31. FENECH M.; MORLEY A. A. 1985. **Solutions to the Kinetic Problem in the Micronucleus Assay.** *Cytobios.* v. 43, p. 233-246.
32. FERGUSON-SMITH M. A.; TRIFONOV V. 2007. **Mammalian karyotype evolution.** *Nature Rev. Genet.* v.8, p.950-962.
33. FERGUSSON-SMITH M. A.; YANG F.; RENS W.; et al. 2005. **The impact of chromosome sorting and painting on the comparative analysis of primate genomes.** *Cytogenet Genome Res.* v. 108, p.112–121.
34. FORD C. E.; HAMERTON J. L. 1956. **A colchicine, hypotonic citrate, squash sequence for mammalian chromosomes.** *Stain Technol.* v. 31, n. 6, p. 247-51.
35. FORD C. E.; JONES K. W.; POLANI P. E.; et al. 1959. **A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome).** *Lancet.* v. 1, p. 711-3.
36. FORD, C. E.; HAMERTON, J. L. 1956. **The chromosomes of man.** *Nature.* v. 10, p. 178

37. GARDNER R. J. M.; SUTHERLAND G. R.; SHAFFER L. G. **Chromosomal abnormalities and genetic counseling**, ed 4, Oxford, England, 2012, Oxford University Press.
38. GRAPHODATSKY A. S.; YANG F.; O'BRIEN P. C.; et al. 2001. **Phylogenetic implications of the 38 putative ancestral chromosome segments for four canid species**. *Cytogenet Cell Genet.* v. 92, p. 243–247.
39. GREEN R. C.; REHM H. L.; KOBANE I. S. *Clinical genome sequencing*. In Ginsburg GS, Willard HF, editors: **Genomic and personalized medicine**, ed 2, New York, 2013, Elsevier, pp 102-122.
40. GUERRA, M. 2004. **FISH, Conceitos e aplicações na citogenética**. *Sociedade Brasileira de Genética*.
41. GUERRA, M.; SOUZA, M. J. **Como observar cromossomos**. Ribeirão Preto: Ed. Funpec, 2002, 131p.
42. GUERRA, M. **Introdução a citogenética geral**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara, 1988, 142p.
43. GUSTAVSSON I. 1964. **The chromosomes of the dog**. *Hereditas.* v. 51, p. 187–189.
44. GUYON R.; LORENTZEN T. D.; HITTE C.; et al. 2003. **A 1 Mb resolution radiation hybrid map of the canine genome**. *Proc Natl Acad Sci.* v. 100, p. 5296–5301.
45. HAEFFNER, C.; ZANOTTO, S. R.; GUIMARÃES, J. A. 2015. **Cultura dos indicadores em Ciência, Tecnologia e Inovação: panorama da produção científica nacional**. *Rev Eletron Jornalismo Cientif.*

46. HALFEN P. D.; OBA, P. M. DUARTE, C. N. et al. 2017. **Tutores de cães consideram a dieta caseira como adequada, mas alteram as fórmulas prescritas.** *Pesq. Vet. Bras.* v. 37, n. 12, p. 1453-1459.
47. HOCKELMAN, R. A. 1993. **More and more it seems, “It’s all in the genes.”** *Pediatr Ann.* v. 22, p. 272.
48. HSU T. C. 1952. **Mammalian chromosomes in vitro: The karyotype of man.** *J Hered.* v.43, n. 4, p. 167-72.
49. HSU T. C.; POMERAT, C. M. 1953. **Mammalian chromosomes in vitro: A method for spreading the chromosomes of cells in tissue culture.** *J Hered.* v. 44, n. 1, p. 23-9.
50. JACOBS P. A.; STRONG J. A. 1959. **A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism.** *Nature.* v. 183, p. 302-3.
51. JONES N. R.; VIEGAS W.; HOUBEN A. 2008. **A century of B chromosomes in plants: so what?** *Annals of Botany.* v. 101, p. 767 – 765.
52. KAVALCO, K. **A citogenética.** Disponível em: <http://www.biociencia.org.com.br>
Acesso em 20 de janeiro. 2019.
53. KEAGLE M. B.; GERSEN S. I. **The principle of clinical cytogenetics,** 2nd ed. Totowa, NJ, 2005. p. 63-79
54. KLEBIS D. 2018. **China é o país que produz mais.** *Jornal da Ciência.* Disponível em: <https://www.portaldodog.com.br/cachorros/racas-cachorros/sem-raca-definidasrd/artigo> Acesso em: 20 de janeiro de 2019.

55. KNAPP D. W.; WATERS D. J. 1997. **Naturally occurring cancer in pet dogs: important models for developing improved cancer therapy for humans.** *Mol Med Today.* v.3, n. 1, p. 8–11.
56. LACADEMA J. R. **Citogenética.** Madri, 1996.
57. LEJEUNE J.; GAUTIER M.; TURPIN R. 1959. **Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children.** *C R Hebd Seances Acad Sci.* v. 248, n. 11, p. 1721-2.
58. LEJEUNE J.; LAFOUCADE J.; BERGER R.; et al. 1964. **Familial segregation of a 5-13 translocation determining partial monosomy and a trisomy of the short arm of the 5 chromosome: “cat cry” disease and its “recepocal”.** *C R Hebd Seances Acad Sci.* v. 8, p. 258.
59. LEVITSKY G. A. 1924. **The material basis of heredity.** *Kiev: State Publication Office of the Ukraine;*
60. LI R.; MIGNOT E.; FARACO J.; et al. 1999. **Construction and characterization of na eightfold redundant dog genomic bacterial artificial chromosome library.** *Genomics.* v. 58, p. 9–17.
61. LINDBLAD-TOH K. C. M.; WADE T. S.; MIKKELSEN E. K; et al. 2005. **Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog.** *Nature.* v. 438, p. 803–819.
62. MACEWEN E. G. 1990. **Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment.** *Cancer Metastasis Ver.* v. 9, n. 2, p. 125–136.
63. MACIAS-CHAPULA A.; 1998. **O papel da informetria e da cienciometria e sua perspectiva nacional e internacional.** *Ci. Inf.* v. 27, n. 2, p. 134-140.

64. MERTON, R.K. *Social and democratic social structure*. In: SOCIAL theory and social structure. New York: Free Press, 1957. p. 550-61. 2. OKUBO, Y. **Bibliometric indicators and analysis of research systems: methods and examples**. Paris: OCDE/GD, 1997.
65. MINOUCHI O. 1928. **The spermatogenesis of the dog, with special reference to meiosis**. *Jpn J Zoo*. v. 1, p. 255–268.
66. MORAES, A. M.; MENDONÇA, R. Z.; SUAZO, C. A. T. *Meios de Cultura para Células Animais*. In: Moraes, A.M.; Augusto, E.F.P.; Castilho, L.R. (eds), 69 **Tecnologia do cultivo de células animais: de biofármacos a terapia gênica**, capítulo 5, São Paulo: Editora Roca, 2008.
67. MORAES, A. P. *Utilização de marcadores cito-moleculares na identificação de cromossomos mitóticos em Citrus e Poncirus*. Tese (Doutorado em Biologia Vegetal) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007.
68. MORALES M. M. 2008. **Métodos alternativos à utilização de animais em pesquisa científica: mito ou realidade?** *Ciênc Cult*. v.60, n. 2, p. 33-6.
69. MOREIRA, W. 2012. **Revisão de Literatura e Desenvolvimento Científico: conceitos e estratégias para confecção**. *Janus*. Ano 1.
70. MULLER M. H.; REIMANN-BERG J. BULLERDIEK H. 2012. **Genetic characterization of dogs via chromosomal analysis and array-based comparative genomic hybridization**. *Schattauer*, p. 55.
71. MURLLER F., FUCHS B.; KASER-HOTZ B. 2007. **Comparative biology of human and canine osteosarcoma**. *Anticancer Res*. v. 27, n. 1, p. 155–164.
72. NIE W.; WANG J.; PEREMAN P.; et al. 2003. **Comparative chromosome painting defines the karyotypic relationships among the domestic dog, Chinese raccoon dog and Japanese raccoon dog**. *Chromosome Res*. v. 11, p. 735–740.

73. OSTRANDER E. A. 2007. **Genetics and the shape of dogs.** *Am Sci.* v. 95, p. 406–413.
74. OSTRANDER E. A.; GALIBERT F. PATTERSON D. F. 2000. **Canine genetics comes of age.** *Trends Genet.* v. 16, n.3, p.117–124.
75. OSTRANDER E. A.; GINIGER E. 1997. **Semper fidelis: What man's best friend can teach us about human biology and disease.** *Am. J. Hum. Genet.* v. 61, p. 475-480.
76. PAINTER T. S. 1923. **Studies in mammalian spermatogenesis.** *J Exp Zool.* v. 37, n. 3, p. 291-336.
77. PAN R. K.; KASKI K.; FORTUNATO S. 2012. **World Citation And Collaboration Networks: Uncovering The Role Of Geography In Science.** *Scientific Reports.* v. 2, p. 902.
78. PAOLONI, M.; DAVIS S.; LANA S. et al. 2009. **Canine tumor cross-species genomics uncovers targets linked to osteosarcoma progression.** *BMC Genomics.* v. 10, p. 625.
79. PARDUE, M. L.; GALL, J. G. 1969. **Molecular Hybridization to radioactive DNA to the DNA of cytological preparations.** *Proceedings of the National Academy of Sciences,* v. 61, p. 600-604.
80. PARKER H. G.; KIM L. V.; SUTTER N. B.; et al. 2004. **Genetic structure of the purebred domestic dog.** *Science.* v. 304, p. 1160-1164.
81. PATAU K.; SMITH D. W.; THERMAN E.; et al. 1960. **Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome.** *Lancet* v. 1, p. 790-3.

82. PD (Portal do Dog). Disponível em: <https://www.portaldodog.com.br/cachorros/racas-cachorros/sem-raca-definida-srd/>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2019.
83. PEREIRA, P.K.; LIMA, L.A.; MAGNANINI, M.M. et al. 2001 **Transtornos mentais maternos graves e risco de malformação congênita do bebê: uma metanálise.** v. 27, n. 12 p.2287 – 2298.
84. PEREIRA, P.K.; LIMA, L.A.; MAGNANINI, M.M. et al.. 2011. **Transtornos mentais maternos graves e risco de malformação congênita do bebê: uma metanálise.** *Cadernos de Saúde Pública.* v. 27, n. 12 p.2287 – 2298.
85. PETERS J. A. 1959. **Partial reproduction in: Classic Papers in Genetics.** *Prentice-Hall.* p.27 – 41
86. PETERS, J. A. 1959. **Partial reproduction in: Classic Papers in Genetics.** *Prentice-Hall.* p. 27-41.
87. PORTUGAL, M. J.; BRANCA, S.; RODRIGUES, M. 2001. **Dados de medida de fator de impacto das revistas científicas.** *Rev. Enf. Ref.,* v. serIII, n. 5, p. 211-215.
88. PORTUGAL, M. J.; BRANCA, S.; RODRIGUES, M. 2011. **Dados de medida de fator de impacto das revistas científicas.** *Rev. Enf. Ref.,* Coimbra , v. serIII, n. 5, p. 211-215,. Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0874-02832011000300022&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 17 jan. 2019.
89. RATHMANN, R.; HOFF, D. N.; SANTOS, O.; et al. 2018. **Evolução dos Investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento e o Registro de Patentes: Brasil Rumo a uma Nova Condição Competitiva no Cenário Internacional? XXIV Simposio de Gestão e inovação tecnológica.**

90. READ A.; DONNAI D. 2007. **New Clinical Genetics**. *Scion Publishing Limited, Oxfordshire*. p. 428.
91. REIMANN-BERG N.; WILLENBROCK S.; MURUA H. et al. 2011. **Two new cases of polysomy 13 in canine prostate cancer**. *Cytogenet Genome Res.* v.132, p. 16–21.
92. RIED, T.; SCHÖCK E.; NING Y.; et al. 1998. **Chromosome painting: a useful art**. *Hum Mol Genet.* v. 7, n. 10, p. 1619-26.
93. ROGATTO, S. R.; RAINHO, C. A. *Citogenética molecular*. In: ROGATTO, S. R. (Org). **Citogenética sem risco: Biossegurança e garantia de qualidade**. 1ª ed. Ribeirão Preto: Funpec. 2000, p. 133-152.
94. SANTORO, M. B.; BAHR ARIAS, M. V. 2018. **Complicações observadas em cães e gatos com doenças neurológicas**. *Pesq. Vet. Bras.* v. 38, n. 6, p. 1159-1171.
95. SCARIOT, R., et al. 2011. **A map of brazilian dental research in the last decades**. *Braz Oral Res.* v. 25, n. 3, p. 197-204.
96. Science & Enginering Indicators. 2018. Disponível em <https://www.nsf.gov/statistics/>
97. SHAFFER L. G.; MCGOWAN-JORDAN J.; SCHMID M. 2013. **An international system for human cytogenetic nomenclature**. *Basel*.
98. SPINAK, E. 1996. **Diccionario enciclopédico de bibliometría, cienciometría e informetría**. *Montevideo*. p. 245.
99. STREHL, A. 2002. **Cluster Ensembles – A Knowledge Reuse Framework for Combining Multiple Partitions**. *Journal of Machine Learning Research.* v. 3, p. 583-617.
100. STREHL, A.; CLUS E. 2002. **A Knowledge Reuse Framework for Combining Multiple Partitions**. *Journal of Machine Learning Research* . p. 583-617.

101. SUTTON , W.S. 1903. **The chromosomes in heredity.** *Biol. Bull.* v. 4, p. 231-251.
102. SUTTON, W.S. 1903. **The chromosomes in heredity.** *Biol. Bull.* v. 4, p. 231-251.
103. SWITONSKI M.; REIMANN N.; BOSMA A. A.; et al. 1996. **Report on the progress of standardization of the G-banded canine (*Canis familiaris*) karyotype.** *Chromosome Res.* v. 4, p. 306–309.
104. TAGUE-SUTCKIFFE, J. 1992. **An introduction to informetrics.** *Information Processing & Management.* v. 28, n. 1, p. 1-3.
105. THOMAS R.; BRIDGE W.; BENKE M. 2003. **Isolation and chromosomal assignment of canine genomic BAC clones representing 25 cancer related canine genes.** *Cytogenet Genome Res.* v. 102, p. 249–253.
106. THOMAS R.; DUKE S. E.; BLOOM S. K.; et al. 2007. **A cytogenetically characterized, genome- anchored 10 Mb BAC set and CGH array for the domestic dog.** *J Hered.* v. 98, p. 474–484.
107. THOMAS R.; WANG H. J. TSAI. P. C. 2009. **Influence of genetic background on tumor karyotypes: evidence for breedassociated cytogenetic aberrations in canine appendicular osteosarcoma.** *Chromosome Res.* v. 17, n.3, p. 365–377.
108. TORRINHA, F. **Dicionário português-latino.** Porto : Ed. Domingos, 1939. p. 1129.
109. TTJIO H. J.; LEVAN A. 1956. **The chromosome numbers of man.** *Hereditas.* v. 42, n. 1, p. 1-6.

110. URBIZAGASTEGUI, R. 2008. **A produtividade dos autores sobre a lei de Lotka.** *Ciência da Infor Ciência da Informação.* v. 37, n. 2, p. 87-102.
111. VANTI N. 2002. **Da bibliometria à webometria: uma exploração conceitual dos mecanismos utilizados para medir o registro da informação e a difusão do conhecimento.** *Ci.Inf.*, v. 31, n. 2, p. 152-162.
112. VANS, S. A. S. 2009. **As Redes De Colaboração Científica No Brasil (2004-2006).**" Teses De Doutorado, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul.
113. VERBEEK, A.; DEBACKERE, K.; LUWEL, M.; et al. 2002. **Measuring progress and evolution in science and technology - I: The multiple uses of bibliometric indicators.** *Int. J. Manag. Rev.* v. 4, n. 2, p. 179-211.
114. VERMA R. S.; BABU A. **A Human chromosomes: principles and techiques.** 2nd ed. New York: Me-Graw Hill, 1995.
115. WALKER, M. R.; RAPLEY, R. **Guia de rotas na tecnologia do gene.** São Paulo: Ed. Atheneu. 1999. p334.
116. WAYNE R. K. 1993. **Molecular evolution of the dog family.** *Trends Genet.* v. 9, p. 218–224.
117. WINKLER S.; REIMANN-BERG N.; MURUA H.; et al. 2006. **Polysomy 13 in a canine prostate carcinoma underlining its significance in the development of prostate cancer.** *Cancer Genet Cytogenet.* v. 169, n. 2, p. 154–158
118. YANG F.; O'BRIEN P. C.; MILNE B. S.; et al. 1999. **A complete comparative chromosome map for the dog, red fox, and human and its integration with canine genetic maps.** *Genomics.* v. 62, p. 189–202.
119. YIN, R. K. 2009. **Case Study Research: design and methods.** *Sage publication.*

120. YUDKIN D. V.; TRIFONOV V. A.; KUKEKOVA A. V.; et al. 2007. **Mapping of *KIT* adjacent sequences on canid autosomes and B chromosomes.** *Cytogenet Genome Res.* v. 116, p. 100–103.

Apêndice 1

Referências bibliográficas dos 210 artigos analisados nesta análise cienciométrica.

- ACLAND G. M.; RAY K.; MELLERSH C. S.; ET AL. 1998. **Linkage analysis and comparative mapping of canine progressive rod-cone degeneration (prcd) establishes potential locus homology with retinitis pigmentosa (RP17) in humans.** *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America.* v. 95
- ALAM M. R.; CHO Y. G.; CHO S. J. et al. 2007. **Male pseudohermaphroditism in dogs: three case reports.** *Veterinari Medicina.* v. 52.
- ANTHONY, RM; HOWELL, SA; LLOYD, DH; PINTER, L. 1994. **Application of DNA typing methods to the study of the epidemiology of the epidemiology of malassezia.** *Microbial Ecology In Health And Disease.* v.7.
- BAKLOUSHINSKAYA I.; MATVEEYSKY S. N.; ROMANENKO S. A.; et al.; 2012. **A Comparative Analysis of the Mole Vole Sibling Species *Ellobius tancrei* and *E. talpinus* (Cricetidae, Rodentia) through Chromosome Painting and Examination of Synaptonemal Complex Structures in Hybrids.** *Genome Research.* v.136.
- BARON, T; CAUX, C; DORE, JF.; 1994. **Long-term in-vitro growth of lymphoblastoid cells in the dog.** *Comparative Immunology Microbiology And Infectious Diseases.* v.17.
- BARON, T; RIGAL, D; BRYON, PA; et al. 1991. **Serial transplantation and characterization of a canine diffuse large cell lymphoma grafted in nude-mice.** *Anticancer Research.* v. 11.
- BECKER S. E.; THOMAS R.; TRIFONOV V. A.; et al. 2011. **Anchoring the dog to its relatives reveals new evolutionary breakpoints across 11 species of the Canidae and provides new clues for the role of B chromosomes.** *Chromosome Research.* v. 19.
- BEKLEMISHEVA V. R.; PERELMAN P. L.; LEMSKAYA N. A.; et al. 2016. **The Ancestral Carnivore Karyotype As Substantiated by Comparative Chromosome Painting of Three Pinnipeds, the Walrus, the Steller Sea Lion and the Baikal Seal (Pinnipedia, Carnivora).** *Plos One.* v. 11.

- BEUING, C.; SOLLER, J. T.; MUTH, M.; et al. 2008. **Genomic characterisation, chromosomal assignment and in vivo localisation of the canine High Mobility Group A1 (HMGA1) gene.** *Bmc Genetics.* v. 9.
- BIGLIARDI E.; PARMA P.; PERESSOTTI P.; et al. 2011. **Clinical, genetic, and pathological features of male pseudohermaphroditism in dog.** *Reproductive Biology And Endocrinology.* v. 9.
- BREEN M. 2008. **Canine cytogenetics - from band to basepair** . *Cytogenetic And Genome Research.* v. 120.
- BREEN M; BULLERDIEK J; LANGFORD, C. F.; 1999. **The DAPI banded karyotype of the domestic dog (Canis familiaris) generated using chromosome-specific paint probes** . *Chromosome Research.* v. 7.
- BREEN M; JOUQUAND S; RENIER C; et al. 2001. **Chromosome-specific single-locus FISH probes allow anchorage of an 1800-marker integrated radiation-hybrid/linkage map of the domestic dog genome to all chromosomes.** *Genome Research.* v. 11.
- BREEN M; LANGFORD C. F.; CARTER N. P.; et al. 1999. **FISH mapping and identification of canine chromosomes.** *Journal Of Heredity.* v. 90.
- BREEN M; THOMAS R; BINNS M. M; et al. 1999. **Reciprocal chromosome painting reveals detailed regions of conserved synteny between the karyotypes of the domestic dog (Canis familiaris) and human.** *Genomics.* v. 61.
- BRESCIANI C.; PARMA P.; DE LORENZI L.; et al. 2015. **A Clinical Case of an SRY-Positive Intersex/Hermaphrodite Holstein Cattle.** *Sexual Development.* v. 9.
- BUENO V. C.; WAYNE N. C. E.; BIANCA L.; et al. 2017. **Male Pseudohermaphroditism in Equine.** *Acta Scientiae Veterinariae.* v. 45.
- BUGNO-PONIEWIERSKA M.; WRONSKI M.; POTOCKI L.; et al. 2013. **The polymorphism of cytogenetic markers in the farm and wild-living raccoon dog (Nyctereutes procyonoides)** . *Annals Of Animal Science.* v.13.
- BUIJTELS J. J. C. W. M.; DE GIER J.; VAN HAEFTEN T.; et al. 2009. **Minimal External Masculinization in a SRY-negative XX Male Podenco Dog.** *Reproduction In Domestic Animals.* v. 44.
- CACERES S.; PENA L.; DE ANDRES P. J.; et al. 2015. **Establishment and Characterization of a New Cell Line of Canine Inflammatory Mammary Cancer: IPC-366.** *Plos One.* v. 10.
- CAI Z.; PETERSEN B.; SAHANA G.; et al. 2017. **The first draft reference genome of the American mink (Neovison vison).** *Scientific Reports.* v.7.
- CAMPOS M.; MORENO-MANZANO V.; Garcia-Rosello M.; et al. 2011. **SRY-Negative XX Sex Reversal in a French Bulldog.** *Reproduction In Domestic Animals.* v. 46.

- CANISSO I. F.; COFFEE L. L.; ORTVED K.; et al. 2014. **Bilateral Sertoli and Interstitial Cell Tumours in Abdominal Testes of a Goat with Polled Intersex Syndrome (PIS)**. *Reproduction In Domestic Animals*. v.49.
- CASSATA R.; IANNUZZI A.; PARMA P.; et al. 2008. **Clinical, cytogenetic and molecular evaluation in a dog with bilateral cryptorchidism and hypospadias**. *Cytogenetic And Genome Research*. v.120.
- CHRISTENSEN B. W. 2012. **Disorders of Sexual Development in Dogs and Cats**. *Veterinary Clinics Of North America-Small Animal Practice*. v.42.
- CONRAD K; DEPPE A; NEUMANN S; et al. 2001. **Characterization and chromosome assignment of the canine gamma-sarcoglycan gene (SGCG) to CFA 25q21 -> q23**. *Cytogenetics And Cell Genetics*. v.94
- COURTAY-CAHEN C.; GRIFFITHS L. A.; HUDSON R.; et al. 2007. **Extensive coloured identification of dog chromosomes to support karyotype studies: the colour code**. *Cytogenetic And Genome Research*. v.116.
- DE AMORIM M. DIEL; LERER A.; DURZI T.; et al. 2018. **Identification of ectopic ovotestis in a dog with XX ovotesticular, SRY-negative, disorder of sexual development**. *Reproduction In Domestic Animals*. v.53.
- DEBENHAM, S.; RICKETTS, P.; HOLMES, N. G.; et al. 2001. **Physical and linkage mapping of the canine phosphate carrier (SLC25A3) and apoptotic activating factor 1 (APAF1) genes to canine chromosome 15**. *Animal Genetics*. v.32.
- DEL CARRO, A. P.; ROSSET, E.; JOSSON-SCHRAMME, A.; et al. 2014. **First Description of Scrotal Testicles in a Dog Affected by 78, XX Testicular Disorder of Sex Development**. *Reproduction In Domestic Animals*. v.49.
- DICKENS, H. F; HOLMES, N. G; RYDER, E; et al. 1999. **Use of cosmid-derived and chromosome-specific canine microsatellites**. *Journal Of Heredity*. v.90.
- DINCHEV, V.; TOPASHKA-ANCHEVA, M.; GERASIMOVA, TS.; et al. 2009. **Comparable karyologic analysis of the karakachan dog within canis familiaris**. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. v.23.
- DUKES-MCEWAN, J; JACKSON, I. J.; 2002. **The promises and problems of linkage analysis by using the current canine genome map**. *Mammalian Genome*. v.13
- DUNN, K. A; THOMAS, R; BINNS, M. M; et al. 2000. **Comparative genomic hybridization (CGH) in dogs - Application to the study of a canine glial tumour cell line**. *Veterinary Journal*. v.160.
- DZIMIRA, S.; WYDOOGHE, E.; VAN SOOM, A.; et al. 2018. **Sertoli Cell Tumour and Uterine Leiomyoma in Miniature Schnauzer Dogs with Persistent Miüllerian Duct Syndrome Caused by Mutation in the AMHR2 Gene**. *Journal Of Comparative Pathology*. v.161.

- FIEGLER, H; KNABEL, M; FRANZ, M; et al. 2002. **Determination of donor-type chimerism using a semi-quantitative PCR-based method in a canine model for bone marrow transplantation.** Veterinary Immunology And Immunopathology. v.84.
- Filistowicz, A; Przysiecki, P; Zaton-Dobrowolska, M; et al. 2001. **Effect of karyotype polymorphism on reproduction of arctic fox (*Alopex lagopus* L.).** Czech Journal Of Animal Science. v.46.
- FREDHOLM, M; WINTERO, A.K. 1995. **Variation of short tandem repeats within and between species belonging to the canidae Family.** Mammalian Genome. v.6.
- GALIBERT, F; ANDRE, C; CHERON, A; et al. 1998. **The advantages of the canine model in human genetics.** Bulletin De L Academie Nationale De Medecine. v.182.
- GRAPHODATSKY, A; YANG, F; O'BRIEN, P. C. M; et al. 2001. **Phylogenetic implications of the 38 putative ancestral chromosome segments for four canid species.** Cytogenetics And Cell Genetics. v.92.
- GRAPHODATSKY, A. S.; PERELMAN, P. L.; SOKOLOVSKAYA, N. V.; et al. 2008. **Phylogenomics of the dog and fox family (Canidae, Carnivora) revealed by chromosome painting.** Chromosome Research. v.16.
- GRAPHODATSKY, A. S.; TRIFONOV, V. A.; STANYON, R.; 2011. **The genome diversity and karyotype evolution of mammals.** Molecular Cytogenetics. v.4.
- GRAPHODATSKY, AS; BEKLEMISHEVA, V. R; DOLF, G.; 1995. **High-resolution gtg-banding patterns of dog and silver fox chromosomes - description and comparative-analysis.** Cytogenetics And Cell Genetics. v.69.
- GRAPHODATSKY, A. S.; KUKEKOVA, A. V.; YUDKIN, D. V.; et al. 2005. **The proto-oncogene C-KIT maps to canid B-chromosomes.** Chromosome Research. v.13.
- GRAPHODATSKY, A. S.; YANG, F.; O'BRIEN, P. C. M.; et al. 2000. **A comparative chromosome map of the Arctic fox, red fox and dog defined by chromosome painting and high resolution G-banding.** Chromosome Research. v.8.
- GREGORY, S. P.; TROWER, N. D.; 1997. **Surgical treatment of urinary incontinence resulting from a complex congenital abnormality in two dogs.** Journal Of Small Animal Practice. v.38.
- GROPPETTI, D.; GENUALDO, V.; BOSI, G.; et al. 2012. **XX SRY-Negative True Hermaphroditism in Two Dogs: Clinical, Morphological, Genetic and Cytogenetic Studies.** Sexual Development. v.6.
- GRZES, M.; NOWACKA-WOSZUK, J.; SZCZERBAL, I.; et al. 2009. **A Comparison of Coding Sequence and Cytogenetic Localization of the Myostatin Gene in the Dog, Red Fox, Arctic Fox and Chinese Raccoon Dog.** Cytogenetic And Genome Research. v.126.

- GRZES, M.; SZCZERBAL, I.; FIJAK-NOWAK, H.; et al. 2011. **Two Candidate Genes (FTO and INSIG2) for Fat Accumulation in Four Canids: Chromosome Mapping, Gene Polymorphisms and Association Studies of Body and Skin Weight of Red Foxes.** Cytogenetic And Genome Research. v.135.
- HORSTING, N; WOHLSEIN, P; REIMANN, N;. 1999. **Cytogenetic analysis of three oropharyngeal malignant melanomas in dogs.** Research In Veterinary Science. v.67.
- Huang, J.; Zhao, Y.; Shiraigol, W.; et al. 2014. **Analysis of horse genomes provides insight into the diversification and adaptive evolution of karyotype.** Scientific Reports. v.4.
- IOHARA, K.; MURAKAMI, M.; TAKEUCHI, N.; et al. 2013. **A Novel Combinatorial Therapy With Pulp Stem Cells and Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Total Pulp Regeneration.** Stem Cells Translational Medicine. v.2.
- JUOPPERI, T. A.; BIENZLE, D.; BERNREUTER, D. C.; et al. 2011. **Prognostic Markers for Myeloid Neoplasms: A Comparative Review of the Literature and Goals for Future Investigation.** Veterinary Pathology. v.48.
- JURKA, P.; GALANTY, M.; ZIELINSKA, P.; et al. 2009. **Hypospadias in six dogs.** Veterinary Record. v.164.
- Kang, J. T.; Kim, H. J.; Oh, H. J.; et al. 2012. **SRY-positive 78, XY ovotesticular disorder of sex development in a wolf cloned by nuclear transfer.** Journal Of Veterinary Science. v.13.
- KARABAGLI, M.; KARAN, B.; UGURLU, U.; et al. 2017. **Bifid phallus with complete duplication and a separate scrotum in a German shepherd dog: a case report.** Veterinarni Medicina. v.62.
- KASAI, F.; O'BRIEN, P. C. M.; FERGUSON-SMITH, M. A. 2012. **Reassessment of genome size in turtle and crocodile based on chromosome measurement by flow karyotyping: close similarity to chicken.** Biology Letters. v.8.
- KELLER, R. C; SWITONSKI, M; JORG, H; et al. 1998. **Chromosomal assignment of two putative canine keratin gene clusters.** Animal Genetics. v.29.
- KLUKOWSKA, J; SZCZERBAL, I; WENGI-PIASECKA, A; et al. 2004. **Characterization and mapping of canine microsatellites isolated from BAC clones harbouring DNA sequences homologous to seven human genes.** Animal Genetics. v.35.
- KREMPLER, A; BREEN, M; BRENIG, B.; 2000. **Assignment of the canine paired-box 3 (PAX3) gene to chromosome 37q16 -> q17 by in situ hybridization.** Cytogenetics And Cell Genetics. v.90.
- KUEHNE, T.; MEISINGER, H.; SCHUETZE, E.; et al. 2018. **SRY-positive XY-ovotesticular disorder of sexual development (XY-OT-DSD) of a Yorkshire Terrier.** Kleintierpraxis. v.63.

- LANGFORD, C. F.; FISCHER, P. E.; BINNS, M. M.; ET AL. 1996. **Chromosome-specific paints from a high-resolution flow karyotype of the dog.** Chromosome Research. v.4.
- LANGSTON, A. A.; MELLERSH, C. S.; NEAL, C. L. et al. 1997. **Construction of a panel of canine-rodent hybrid cell lines for use in partitioning of the canine genome.** Genomics. v. 46.
- LI, Y. M.; ZHANG, Y.; ZHU, W. J.; et al. 2016. **Identification of polymorphisms and transcriptional activity of the proto-oncogene KIT located on both autosomal and B chromosomes of the Chinese raccoon dog.** Genetics And Molecular Research. v.15.
- LIM, D. J.; MULLINS, D. L.; STEVENS, P. S.; 1996. **Crossed ectopia of ovotestis in a case of true hermaphroditism.** Journal Of Pediatric Surgery. v.31.
- LUO, J.; SUHR, S. T.; CHANG, E. A.; et al. 2011. **Generation of Leukemia Inhibitory Factor and Basic Fibroblast Growth Factor-Dependent Induced Pluripotent Stem Cells from Canine Adult Somatic Cells.** Stem Cells And Development. v.20.
- MAEDA, J.; YURKON, C. R.; FUJISAWA, H.; et al. 2012. **Genomic Instability and Telomere Fusion of Canine Osteosarcoma Cells.** Plos One. v.7.
- MAKINEN, A. 1974. Exceptional karyotype in a raccoon dog. Hereditas. v. 78.
- MAKINEN, A.; ZIJLSTRA, C.; DE HAAN, N. A.; et al. 1997. **Localization of 18S+28S and 5S ribosomal RNA genes in the dog by fluorescence in situ hybridization.** Cytogenetics And Cell Genetics. v. 78.
- MAKUNIN, A. I.; ROMANENKO, S. A.; BEKLEMISHEVA, V. R.; et al. 2018. **Sequencing of Supernumerary Chromosomes of Red Fox and Raccoon Dog Confirms a Non-Random Gene Acquisition by B Chromosomes.** Genes. v.9.
- MARCINKOWSKA-SWOJAK, M.; SZCZERBAL, I.; PAUSCH, H.; et al. 2015 . **Copy number variation in the region harboring SOX9 gene in dogs with testicular/ovotesticular disorder of sex development (78,XX; SRY-negative).** Scientific Reports. v.5.
- MARSCHALL, Y.; DISTL, O.; 2010. **Current developments in canine genetics.** Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift. v.123.
- MARSCHALL, Y.; KUIPER, H.; WOHLKE, A.; et al. 2010. **Chimaerism in a female dog.** Praktische Tierarzt. v.91.
- MAX, A.; GRABIEC, A.; SACHARCZUK, M.; et al. 2012. **78,XX Testicular DSD Syndrome in a Mongrel Dog.** Reproduction In Domestic Animals. v.47.
- MAYR, B; BAUER, D; LOUPAL, G; 1995. Chromosomal hypotriploidy in a canine anaplastic carcinoma of the stomach. Wiener Tierarztliche Monatsschrift. v.82.

- MAYR, B; ESCHBORN, U; LOUPAL, G; et al.1991. **Characterization of complex karyotype changes in 2 canine bone-tumors.** Research In Veterinary Science. v.51.
- MAYR, B; ESCHBORN, U; LOUPAL, G; et al.1993. **Trisomy-1 in a canine mammary tubular adenocarcinoma, complex type.** Veterinary Pathology. v.30.
- MAYR, B; GILLI, H; SCHLEGER, W; et al. 1991. **Cytogenetic characterization of mammary-tumors in 2 domestic dogs.** Journal Of Veterinary Medicine Series A-Zentralblatt Fur Veterinarmedizin Reihe A-Physiology Pathology Clinical Medicine v.38.
- MAYR, B; KOFLER, H; SCHLEGER, W; et a.1991. **Characterization of complex karyotype changes in a canine thyroid adenoma.** Research In Veterinary Science. v.50.
- MAYR, B; KRAMBERGERKAPLAN, E; LOUPAL, G; 1992. **Analysis of complex cytogenetic alterations in 3 canine mammary sarcomas.** Research In Veterinary Science. v.53.
- MAYR, B; PLASSER, J; SCHLEGER, W; et al.1992. **Deleted chromosome 32 in mammary neoplasms in 2 domestic dogs.** Journal Of Small Animal Practice. v.33.
- MAYR, B; REIFINGER, M; BREM, G.; et al. 1999. **Cytogenetic, ras, and p53: Studies in cases of canine neoplasms (hemangiopericytoma, mastocytoma, histiocytoma, chloroma).** Journal Of Heredity. v.90.
- MAYR, B; REIFINGER, M; WEISSENBOCK, H; et al. 1994. **Cytogenetic analyses of 4 solid tumors in dogs.** Research In Veterinary Science. v.57.
- MAYR, B; SCHELLER, M; REIFINGER, M; et al. 1995. **Cytogenetic characterization of a fibroma and 3 hemangiopericytomas in domestic dogs.** British Veterinary Journal. v.151.
- MELLERSH, C. S; LANGSTON, A. A; ACLAND, G. M; et al. 1997. **A linkage map of the canine genome.** Genomics. v. 46.
- Melniczek, J. R; Dambach, D; Prociuk, U; et al. 1999. **Sry-negative XX sex reversal in a family of Norwegian Elkhounds.** Journal Of Veterinary Internal Medicine. v.13.
- MEYERSWALLEN, V. N.; 1993. **Genetics of sexual-differentiation and anomalies in dogs and cats.** Journal Of Reproduction And Fertility.
- MEYERSWALLEN, V. N; MACLAUGHLIN, D; PALMER, V; 1994. **Mullerian-inhibiting substance secretion is delayed in xx-sex-reversed dog embryos.** Molecular Reproduction And Development.v.39.
- MILNE, B. S; HOATHER, T; O'BRIEN, P. C. M.; et al. 2004. **Karyotype of canine soft tissue sarcomas: a multi-colour, multi-species approach to canine chromosome painting.** Chromosome Research. v.12.

- **MORAIS, C. S. D.; AFFONSO, P. R. A. M.; BITENCOURT, J. A.; et al. 2017. Cytogenetic aspects of a canine breast carcinosarcoma - a case report.** Genetics And Molecular Research. v. 16.
- **MORENOMILLAN, M; RODERO, A; ALONSO, F. J. et al. 1991. Contribution to the establishment of the r-banded karyotype in dogs.** Genetics Selection Evolution. v.23.
- **MORIELLEVERSUTE, E; VARELLAGARCIA, M.; 1994. Identification of common fragile sites in chromosomes of 2 species of bat (chiroptera, mammalia).** Genetics Selection Evolution. v. 26.
- **MORITA, M.; FUJITA, N.; ABE, M.; et al. 2018. Canine corneal epithelial cells possess a sustained proliferative capacity and generate a spontaneously derived cell line.** Experimental Eye Research. v. 171.
- **Moya-Salazar, J.; Verano-Zelada, M.; Vega-Vera, R.; 2018. Prevalence Of Chromosomal Alterations In Domestic Dogs (Canis Familiaris) With Neoplasms: A Prospective Study.** Revista De Investigaciones Veterinarias Del Peru. v.29.
- **MUELLER, C.; HUENIGEN, H.; PLENDL, J.; et al. 2018. SRY-negative 78,XX sex reversal syndrome in a Heide Terrier.** Kleintierpraxis. v. 63.
- **NAK, D.; GULTEN, T.; KARKUCAK, M.; et al. 2015. SRY-negative XX sex reversal in an English Cocker Spaniel: a case report.** Veterinarni Medicina. v. 60.
- **NAKASHIMA, M.; IOHARA, K.; 2017. Recent Progress in Translation from Bench to a Pilot Clinical Study on Total Pulp Regeneration.** Journal Of Endodontics. v.43.
- **NASH, W. G.; MENNINGER, J. C.; WIENBERG, J; et al. 2001. The pattern of phylogenomic evolution of the Canidae.** Cytogenetics And Cell Genetics. v. 95.
- **NEFF, M. W.; BROMAN, K. W.; MELLERSH, C. S.; et al. 1999. A second-generation genetic linkage map of the domestic dog, Canis familiaris.** Genetics. v. 151.
- **NIE, W.; WANG, J.; SU, W.; et al. 2012. Chromosomal rearrangements and karyotype evolution in carnivores revealed by chromosome painting.** Heredity. v. 108.
- **NIE, W.; WANG, J.; SU, W.; et al. 2009. Chromosomal rearrangements underlying karyotype differences between Chinese pangolin (Manis pentadactyla) and Malayan pangolin (Manis javanica) revealed by chromosome painting.** Chromosome Research. v.17.
- **NIE, W. H.; WANG, J. H.; PERELMAN, P.; 2003. Comparative chromosome painting defines the karyotypic relationships among the domestic dog, Chinese raccoon dog and Japanese raccoon dog.** Chromosome Research. v.11.
- **NOLTE, I; REIMANN, N; BULLERDIEK, J; et al. 1997. The relevance of cytogenetic investigations in canine leukaemia.** Tierarztliche Praxis. v.25.

- NOWACKA, J.; NIZANSKI, W.; KLIMOWICZ, M.; et al. 2005. **Lack of the SOX9 gene polymorphism in sex reversal dogs (78,XX; SRY negative)**. Journal Of Heredity. v.96.
- NOWACKA-WOSZUK, J.; SZCZERBAL, I.; SALAMON, S.; et al. 2014. **Testicular disorder of sex development in four cats with a male karyotype (38,XY, SRY-positive)**. Animal Reproduction Science. v.151.
- O'CONNOR, C. L.; SCHWEIZER, C.; GRADIL, C.; 2011. **Trisomy-X with estrous cycle anomalies in two female dogs**. Theriogenology. v.76.
- OH, H. J.; KIM, M. K.; JANG, G.; et al. 2008. **Cloning endangered gray wolves (Canis lupus) from somatic cells collected post-mortem**. Theriogenology. v.70.
- OLIVIER, M.; MEEHL, M. A.; LUST, G.; 1999. **Random amplified polymorphic DNA (RAPD) sequences as markers for canine genetic studies**. Journal Of Heredity. v. 90.
- OMEIR, R.; THOMAS, R.; TEFEREDEGNE, B.; et al. 2015. **A novel canine kidney cell line model for the evaluation of neoplastic development: karyotype evolution associated with spontaneous immortalization and tumorigenicity**. Chromosome Research. v.23.
- OSTRANDER, E. A.; GALIBERT, F.; PATTERSON, D. F.; 2000. **Canine genetics comes of age**. Trends In Genetics. v. 16.
- OZKUL, Y.; 2005. **Localization of C04107 marker, CTR1 and Wilson (ATP7B) BAC clones on dog chromosomes**. Turkish Journal Of Veterinary & Animal Sciences. v. 29.
- PARK, J. P.; 1996. **Shared synteny of human chromosome 17 loci in Canids**. Cytogenetics And Cell Genetics. v.74.
- PEPPERS, J. A.; WIGGINS, L. E.; BAKER, R. J.; 1997. **Nature of B chromosomes in the harvest mouse Reithrodontomys megalotis by fluorescence in situ hybridization (FISH)**. Chromosome Research. v. 5.
- PERELMAN, P. L.; BEKLEMISHEVA, V. R.; YUDKIN, D. V.; et al. 2012. **Comparative Chromosome Painting in Carnivora and Pholidota**. Cytogenetic And Genome Research. v. 137.
- PETER, A. T.; MARKWELDER, D.; ASEM, E. K.; 1993. **Phenotypic feminization in a genetic male dog caused by nonfunctional androgen receptors**. Theriogenology. v. 40.
- PIENKOWSKA, A; SCHELLING, C; OPIOLA, T; et al. 2002. **Canine 5S rRNA: nucleotide sequence and chromosomal assignment of its gene cluster in four canid species**. Cytogenetic And Genome Research. v. 97.
- PIENKOWSKA, A; SWITONSKI, M.; 1998. **Chromosomal localization and activity of nucleolar organizer regions in the dog (Canis familiaris)**. Genetics Selection Evolution. v.30.

- PIENKOWSKA, A; SZCZERBAL, I; MAKINEN, A; et al. 2002. **Brief report - G/Q-banded chromosome nomenclature of the Chinese raccoon dog, *Nyctereutes procyonoides procyonoides* Gray.** Hereditas. v.137.
- PIENKOWSKA-SCHELLING, A.; SCHELLING, C.; ZAWADA, M.; et al. 2008. **Cytogenetic studies and karyotype nomenclature of three wild canid species: maned wolf (*Chrysocyon brachyurus*), bat-eared fox (*Otocyon megalotis*) and fennec fox (*Fennecus zerda*).** Cytogenetic And Genome Research. v.121.
- PIENKOWSKA-SCHELLING, A; ZAWADA, M; SCHELLING, C.; 2005. **A canine X chromosome painting probe applied to four canid species: close relationship of a heterochromatic-like sequence between the dog and the blue fox.** Journal Of Animal Breeding And Genetics. v.122.
- PUJAR, S.; KOTHAPALLI, K. S. D.; GOERING, H. H. H.; et al. 2007. **Linkage to CFA29 detected in a genome-wide linkage screen of a canine pedigree segregating Sry-negative XX sex reversal.** Journal Of Heredity. v. 98.
- RAJA, K. N.; SARAVANAN, R.; DEVENDRAN, P.; et al. 2018. **Cytogenetic profile of Rajapalayam dog breed of southern India.** Indian Journal Of Animal Research. v.52.
- RAK, S. G.; DROGEMULLER, C.; KUIPER, H.; et al. 2002. **Cloning and chromosomal localization of MYO15A to chromosome 5 of the dog (*Canis familiaris*).** Chromosome Research. v.10.
- RAK, S. G.; DROGEMULLER, C.; KUIPER, H.; et al. 2002. **Comparative mapping of the canine diaphanous homologue 1 (*Drosophila*) gene (*DIAPH1*) to CFA2q23-q24.2.** Animal Genetics. v.33.
- RANDO, H. M.; FARRE, M.; ROBSON, M. P.; et al. 2018. **Construction of Red Fox Chromosomal Fragments from the Short-Read Genome Assembly.** Genes. v.9.
- REBBECK, C. A.; THOMAS, R.; BREEN, M.; 2009. **Origins And Evolution Of A Transmissible Cancer.** Evolution. v.63.
- REGNIER, A.; RAYMOND-LETRON, I.; PEIFFER, R. L. 2008. **Congenital orbital cysts of neural tissue in two dogs.** Veterinary Ophthalmology. v.11.
- REIMANN, N; BARTNITZKE, S; BULLERDIEK, J; et al. 1998. **Trisomy 1 in a canine acute leukemia indicating the pathogenetic importance of polysomy 1 in leukemias of the dog.** Cancer Genetics And Cytogenetics. v.101.
- REIMANN, N; BARTNITZKE, S; BULLERDIEK, J; et al. 1996. **An extended nomenclature of the canine karyotype.** Cytogenetics And Cell Genetics. v.73.
- REIMANN, N; BARTNITZKE, S; NOLTE, I; et al. 1999. **Working with canine chromosomes: Current recommendations for karyotype description.** Journal Of Heredity. v. 90.

- REIMANN, N; NOLTE, I; BONK, U; et al. 1999. **Cytogenetic investigation of canine lipomas**. *Cancer Genetics And Cytogenetics*. v. 111.
- REIMANN-BERG, N.; ESCOBAR, H. MURUA; KIEFER, Y.; et al. 2011. **Cytogenetic Analysis of CpG-Oligonucleotide DSP30 plus Interleukin-2-Stimulated Canine B-Cell Lymphoma Cells Reveals the Loss of One X Chromosome as the Sole Abnormality**. *Cytogenetic And Genome Research*. v.135.
- REIMANN-BERG, N.; WILLENBROCK, S.; ESCOBAR, H. et al. 2011. **Two New Cases of Polysomy 13 in Canine Prostate Cancer**. *Cytogenetic And Genome Research*. v.132.
- REIMANN-BERG, N.; ESCOBAR, H. M.; NOLTE, I.; et al. 2008. **Testicular tumor in an XXY dog**. *Cancer Genetics And Cytogenetics*. v.183.
- ROGALSKA-NIZNIK, N; SCHELLING, C; DOLF, G; 2000. **Localisation of three canine microsatellites on the arctic fox (*Alopex lagopus*) chromosomes**. *Veterinari Medicina*. v.45.
- ROGALSKA-NIZNIK, N; SZCZERBAL, I; DOLF, G; 2003. **Canine-derived cosmid probes containing microsatellites can be used in physical mapping of arctic fox (*Alopex lagopus*) and Chinese raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides procyonoides*) genomes**. *Journal Of Heredity*. v.94.
- RONNE, M.; 1992. **Putative Fragile Sites In The Horse Karyotype**. *Hereditas*. v.117.
- ROSS, J.; 2006. **Transmittable Tumors: Not The Devil's (Nor The Dog's) Advocate**. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* . v.5.
- ROTA, A.; CUCUZZA, A. S.; IUSSICH, S.; et al. 2010. **The Case of an Sry-Negative XX Male Pug With an Inguinal Gonad**. *Reproduction In Domestic Animals*. v. 45.
- SALAMON, S.; FLISIKOWSKI, K.; SWITONSKI, M. 2017. **Methylation Patterns of SOX3, SOX9, and WNT4 Genes in Gonads of Dogs with XX (SRY-Negative) Disorder of Sexual Development**. *Sexual Development*. v.11.
- SARGAN, D. R.; MILNE, B. S.; HERNANDEZ, J. A.; et al. 2005. **Chromosome rearrangements in canine fibrosarcomas**. *Journal Of Heredity*. v. 96.
- SARGAN, D. R.; YANG, F. T.; SQUIRE, M.; et al. 2000. **Use of flow-sorted canine chromosomes in the assignment of canine linkage, radiation hybrid, and syntenic groups to chromosomes: Refinement and verification of the comparative chromosome map for dog and human**. *Genomics* . v.69.
- SCHELLING, C; PIENKOWSKA, A; ARNOLD, S; et al. 2001. **A male to female sex-reversed dog with a reciprocal translocation**. *Advances In Reproduction In Dogs, Cats And Exotic Carnivores*.
- SILVA, P; USCATEGUI, R. A. R.; GATTO, I. R. H.; et al. 2018. **Evidence of persistent Mullerian duct syndrome in a Yorkshire terrier**. *Revista Colombiana De Ciencias Pecuarias*. v.31.

- SKORCZYK, A.; FLISIKOWSKI, K.; SZYDLOWSKI, M.; et al. 2011. **Association of MC3R gene polymorphisms with body weight in the red fox and comparative gene organization in four canids.** *Animal Genetics.* v.42.
- SKORCZYK, A.; STACHOWIAK, M.; SZCZERBAL, I.; et al. 2007. **Polymorphism and chromosomal location of the MC4R (melanocortin-4 receptor) gene in the dog and red fox.** *Gene.* v.392.
- SOLLER, J. T.; BEUING, C.; ESCOBAR, H. M.; et al. 2008. **Chromosomal assignment of canine THADA gene to CFA 10q25.** *Molecular Cytogenetics.* v.1.
- SOSNOWSKI, J.; LUKASZEWICZ, A.; MIGALSKA, L.; et al. 2011. **Different Levels Of A Lack Of X-Y Chromosome Pairing Pachytene Spermatocytes Of Red Fox (*Vulpes Vulpes*) And Chinese Raccoon Dog (*Nyctereutes Procyonoides Procyonoides*).** *Annals Of Animal Science.* v.11.
- SPRIGGS, H. F.; HOLMES, N. G.; BREEN, M.; et al. 2003. **Construction and integration of radiation-hybrid and cytogenetic maps of dog Chromosome X.** *Mammalian Genome.* v.14.
- STABEJ, P.; IMHOLZ, S.; VERSTEEG, S. A.; et al. 2004. **Characterization of the canine desmin (DES), gene and evaluation as a candidate gene for dilated cardiomyopathy in the Dobermann.** *Gene.* v. 340.
- STONE, D. M.; JACKY, P. B.; PRIEUR, D. J.; 1991. **The Giemsa-Banding Pattern Of Canine Chromosomes, Using A Cell Synchronization Technique.** *Genome.* v. 34.
- STONE, D. M.; MICKELSEN, W. D.; JACKY, P. B.; et al. 1991. **A Novel Robertsonian Translocation In A Family Of Walker Hounds.** *Genome.* v. 34.
- SWITONSKI, M.; SZCZERBAL, I.; NIZANSKI, W.; et al. 2011. **Robertsonian Translocation in a Sex Reversal Dog (XX, SRY negative) May Indicate that the Causative Mutation for This Intersexuality Syndrome Resides on Canine Chromosome 23 (CFA23).** *Sexual Development.* v. 5.
- SWITONSKI, M.; SZCZERBAL, I.; NOWACKA-WOSZUK, J.; 2009. **Comparative Genomics of 3 Farm Canids in Relation to the Dog.** *Cytogenetic And Genome Research.* v. 126.
- SWITONSKI, M.; NOWACKA, J.; SKORCZYK, A.; et al. 2004. **Hereditary sex-reversal syndrome (78, XX; SRY-negative) in German shepherd puppies.** *Medycyna Weterynaryjna.* v.60.
- SWITONSKI, M.; REIMANN, N.; BOSMA, A. A.; et al. 1996. **Report on the progress of standardization of the G-banded canine (*Canis familiaris*) karyotype.** *Chromosome Research.* v. 4.
- SWITONSKI, M.; ROGALSKA-NIZNIK, N.; SZCZERBAL, I.; et al. 2003. **Chromosome polymorphism and karyotype evolution of four canids: the dog, red fox, arctic fox and raccoon dog.** *Caryologia.* v. 56.

- SWITONSKI, M.; SZCZERBAL, I.; GREWLING, J.; et al. 2003. **Two cases of infertile bitches with 78,XX/77,X mosaic karyotype: A need for cytogenetic evaluation of dogs with reproductive disorders.** Journal Of Heredity. v. 94.
- SWITONSKI, M.; SZCZERBAL, I.; SKORCZYK, A.; et al. 2003. **Robertsonian translocation (8;14) in an infertile bitch (*Canis familiaris*).** Journal Of Applied Genetics. v. 44.
- SZAMALEK, J. M.; SZCZERBAL, I.; ROGALSKA-NIZNIK, N.; et al. 2002. **Chromosomal localization of two keratin gene families in the karyotype of three species of the family Canidae.** Animal Genetics. v.33.
- SZCZERBAL, I.; 2005. **Cytogenetic studies of dog cancer.** Medycyna Weterynaryjna. v.61.
- SZCZERBAL, I.; KLUKOWSKA-ROETZLER, J.; DOLF, G.; et al. 2006. **FISH mapping of 10 canine BAC clones harbouring genes and microsatellites in the arctic fox and the Chinese raccoon dog genomes.** Journal Of Animal Breeding And Genetics. v.123.
- SZCZERBAL, I.; NIZANSKI, W.; DZIMIRA, S.; et al. 2015. **X monosomy in a Virilized Female Cat.** Reproduction In Domestic Animals. v.50.
- SZCZERBAL, I.; KACZMAREK, M.; SWITONSKI, M.; 2005. **Compound mosaicism, caused by B chromosome variability, in the Chinese raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides procyonoides*).** Folia Biologica-Krakow. v. 53.
- SZCZERBAL, I.; ROGALSKA-NIZNIK, N.; KLUKOWSKA, J.; et al. 2003. **Comparative chromosomal localization of the canine-derived BAC clones containing LEP and IGF1 genes in four species of the family Canidae.** Cytogenetic And Genome Research. v. 102.
- SZCZERBAL, I.; ROGALSKA-NIZNIK, N.; SCHELLING, C.; et al. 2003. **Development of a cytogenetic map for the Chinese raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides procyonoides*) and the arctic fox (*Alopex lagopus*)genomes, using canine-derived microsatellite probes.** Cytogenetic And Genome Research. v.102.
- SZCZERBAL, I.; NOWACKA-WOSZUK, J.; DZIMIRA, S.; et al. 2016. **A Rare Case of Testicular Disorder of Sex Development in a Dog (78, XX; SRY-Negative) with Male External Genitalia and Detection of Copy Number Variation in the Region Upstream of the SOX9 Gene.** Sexual Development. v.10.
- SZCZERBAL, I.; NOWACKA-WOSZUK, J.; RACKA, M.; et al. 2007. **Cytogenetic mapping and STR polymorphism of two candidate genes (DRD2 and HTRID) for behaviour traits in four canids (short communication).** Archiv Fur Tierzucht-Archives Of Animal Breeding. v. 50.
- TAP, O. T.; RUTTEMAN, G . R; ZIJLSTRA, C; et al. 1998. **Analysis of chromosome aberrations in a mammary carcinoma cell line from a dog by using canine painting probes** . Cytogenetics And Cell Genetics. v. 82.

- THOMAS, R.; DUKE, S. E.; KARLSSON, E. K.; et al. 2008. **A genome assembly-integrated dog 1 Mb BAC microarray: a cytogenetic resource for canine cancer studies and comparative genomic analysis.** *Cytogenetic And Genome Research.* v. 122.
- THOMAS, R; BREEN, M; LANGFORD, C. F; 1999. **Zoo-FISH analysis of dog chromosome 5: identification of conserved synteny with human and cat chromosomes** . *Cytogenetics And Cell Genetics.* v. 87.
- THOMAS, R; BRIDGE, W; BENKE, K; et al. 2003. **Isolation and chromosomal assignment of canine genomic BAC clones representing 25 cancer-related genes.** *Cytogenetic And Genome Research.* v.102.
- THOMAS, R; SCOTT, A; LANGFORD, CF; et al. 2005. **Construction of a 2-Mb resolution BAC microarray for CGH analysis of canine tumors.** *Genome Research.* v. 15.
- THOMAS, R; SMITH, K. C; GOULD, R.; et al. 2001. **Molecular cytogenetic analysis of a novel high-grade canine T-lymphoblastic lymphoma demonstrating co-expression of CD3 and CD79a cell markers.** *Chromosome Research.* v.9.
- THOMAS, R.; DUKE, S. E.; WANG, H. J.; et al. 2009. **'Putting our heads together': insights into genomic conservation between human and canine intracranial tumors.** *Journal Of Neuro-Oncology.* v. 94.
- THOMAS, R.; REBBECK, C.; LEROI, A. M.; et al. 2009. **Extensive conservation of genomic imbalances in canine transmissible venereal tumors (CTVT) detected by microarray-based CGH analysis.** *Chromosome Research.* v. 17.
- THOMAS, R.; SEISER, E. L.; MOTSINGER-REIF, A.; et al. 2011. **Refining tumor-associated aneuploidy through 'genomic recoding' of recurrent DNA copy number aberrations in 150 canine non-Hodgkin lymphomas.** *Leukemia & Lymphoma* . v.52.
- THOMAS, R.; WANG, H. J.; TSAI, P.; et al. 2009. **Influence of genetic background on tumor karyotypes: Evidence for breed-associated cytogenetic aberrations in canine appendicular osteosarcoma.** *Chromosome Research.* v.17.
- Topashka-Ancheva, M.; Gerasimova, T.; Dinchev, V.; 2009. **Karyological Data About The Bulgarian Native Dog Breed Karakachan Dog.** *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* v.23.
- URANIO, M. FILIOLI; VALENTINI, L.; LANGE-CONSIGLIO, A.; et al. 2011. **Isolation, Proliferation, Cytogenetic, and Molecular Characterization and In Vitro Differentiation Potency of Canine Stem Cells From Foetal Adnexa: A Comparative Study of Amniotic Fluid, Amnion, and Umbilical Cord Matrix.** *Molecular Reproduction And Development.* v.78.
- VAAGS, A. K.; ROSIC-KABLAR, S.; GARTLEY, C. J.; et al. 2009. **Derivation and Characterization of Canine Embryonic Stem Cell Lines with In Vitro and In Vivo Differentiation Potential.** *Stem Cells.* v.27.

- VAN CLEVEN, A.; WYDOOGHE, E.; VAN BRANTEGEM, L.; et al. 2015. **Testicular disorder of sex development (78,XX SRY-negative) in a female French bulldog.** *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift.* v.84.
 - VEGTER, A. R.; KOOISTRA, H. S.; VAN SLUIJS, F. J.; et al. 2010. **Persistent Mullerian Duct Syndrome in a Miniature Schnauzer Dog with Signs of Feminization and a Sertoli Cell Tumour.** *Reproduction In Domestic Animals.* v.45.
 - VOZDOVA, M.; KUBICKOVA, S.; CERNOHORSKA, H.; et al. 2016. **Satellite DNA Sequences in Canidae and Their Chromosome Distribution in Dog and Red Fox.** *Cytogenetic And Genome Research.* v.150.
- WADA, M. Y.; IMAI, H. T. 1991. **On The Robertsonian Polymorphism Found In The Japanese Raccoon Dog (Nyctereutes-Procyonoides-Viverrinus).** *Japanese Journal Of Genetics.* v.66.
- WADA, M. Y.; IMAI, H. T.; 1995. **Theoretical Analyses Of Chiasmata Using A Novel Chiasma Graph Method Applied To Chinese-Hamsters, Mice, And Dog.** *Japanese Journal Of Genetics.* v.70.
 - WADA, M. Y.; LIM, Y.; WURSTERHILL, D. H.; 1991. **Banded Karyotype Of A Wild-Caught Male Korean Raccoon Dog, Nyctereutes-Procyonoides-Koreensis.** *Genome.* v.34.
 - WADA, M. Y.; SUZUKI, T; TSUCHIYA, K.; 1998. **Re-examination of the chromosome homology between two subspecies of Japanese raccoon dogs (Nyctereutes procyonoides albus and Np viverrinus).** *Caryologia.* v.51.
 - WANG, D. Y.; ZHANG, Y. J.; LIU, Y. Q.; 2009. **Karyotype and single nucleotide polymorphism of the prolactin gene in milking bucks.** *Small Ruminant Research.* v. 87.
 - WAYNE, R. K.; OSTRANDER, E. A.; 1999. **Origin, genetic diversity, and genome structure of the domestic dog.** *Bioessays.* v.21.
 - WEBBER, C; PONTING, C. P.; 2005. **Hotspots of mutation and breakage in dog and human chromosomes.** *Genome Research.* v.15.
 - WERNER, P; RADUCHA, M. G.; PROCIUK, U; et al. 1998. **RXRA and HSPA5 map to the telomeric end of dog chromosome 9.** *Animal Genetics.* v.29.
 - WERNHAM, B. G. J.; JERRAM, R. M.; 2006. **Male pseudohermaphroditism in a Labrador Retriever, and a review of mammalian sexual differentiation.** *New Zealand Veterinary Journal.* v.54.
 - WHITWORTH, D. J.; OVCHINNIKOV, D. A.; WOLVETANG, E. J.; 2012. **Generation and Characterization of LIF-dependent Canine Induced Pluripotent Stem Cells from Adult Dermal Fibroblasts.** *Stem Cells And Development.* v.21.
 - WINKLER, S; ESCOBAR, H. M.; EBERLE, N; et al. 2005. **Establishment of a cell line derived from a canine prostate carcinoma with a highly rearranged karyotype.** *Journal Of Heredity.* v.96.

- WINKLER, S; ESCOBAR, H. M.; REIMANN-BERG, N; et al. 2005. **Cytogenetic investigations in four canine lymphomas.** Anticancer Research. v.25.
- WUNSCH, S; GEKLE, M; KERSTING, U; et al. 1995. **Phenotypically And Karyotypically Distinct Madin-Darby Canine Kidney-Cell Clones Respond Differently To Alkaline Stress.** Journal Of Cellular Physiology. v.164.
- XIE, X.; PANG, M.; LIANG, S.; et al. 2015. **Establishment and characterization of a telomerase-immortalized canine bronchiolar epithelial cell line.** Applied Microbiology And Biotechnology. v.99.
- YANG, F; MILNE, B. S.; SCHELLING, C; et al. 2000. **Chromosome identification and assignment of DNA clones in the dog using a red fox and dog comparative map.** Chromosome Research. v.8.
- Yang, F; O'Brien, P. C. M.; Milne, B. S.; et al. 1999. **A complete comparative chromosome map for the dog, red fox, and human and its integration with canine genetic maps.** Genomics. v.62.
- YANG, F. T.; GRAPHODATSKY, A. S.; O'BRIEN, P. C. M.; et al. 2000. **Reciprocal chromosome painting illuminates the history of genome evolution of the domestic cat, dog and human.** Chromosome Research. v.8.
- YOSIDA, T. H.; HARADA, M; WADA, M. Y. 1985. **Cytogenetical Studies On The Japanese Raccoon Dog .7. Karyotype Analysis Of 22 Specimens Collected In Ishikawa, Yamaguchi, Osaka And Wakayama Prefectures, Japan.** Proceedings Of The Japan Academy Series B-Physical And Biological Sciences. v.61.
- YOSIDA, T. H; LIMING, S.; 1986. **Cytogenetical Studies On The Japanese Raccoon Dog .13. A Preliminary Note On The Karyotype Of A Chinese Specimen With 57-Chromosomes Collected In Yunnan.** Proceedings Of The Japan Academy Series B-Physical And Biological Sciences. v. 62.
- YOSIDA, T. H; WADA, M. Y.; 1985. **Cytogenetical Studies On The Japanese Raccoon Dog .12. A Possible Relation Between The Karyotypes Of The Japanese And European Specimens.** Proceedings Of The Japan Academy Series B-Physical And Biological Sciences. v.61.
- YOSIDA, T. H.; WADA, M. Y.; WARD, O. G.; 1983. **Karyotype Of A Japanese Raccoon Dog With 40 Chromosomes Including 2 Supernumeraries.** Proceedings Of The Japan Academy Series B-Physical And Biological Sciences. v.59.
- YOSIDA, T. H; WADA, M. Y.; WARD, O. G.; et al. 1984. **Further-Studies On The Japanese Raccoon Dog Karyotypes, With A Special Regard To Somatic Variation Of B-Chromosomes.** Proceedings Of The Japan Academy Series B-Physical And Biological Sciences. v.60.
- YOUNG, A. C.; KIRKNESS, E. F.; BREEN, M.; 2008. **Tackling The Characterization Of Canine Chromosomal Breakpoints With An Integrated In-Situ/In-Silico Approach: The Canine PAR And PAB.** Chromosome Research. v.16.

- YU, C; OSTRANDER, E; BRYANT, E; et al. 1994. **Use Of (Ca)(N) Polymorphisms To Determine The Origin Of Blood-Cells After Allogeneic Canine Marrow Grafting.** Transplantation. v.58.
- YUDKIN, D. V.; TRIFONOV, V. A.; KUKKOVA, A. V.; et al. 2007. **Mapping of KIT adjacent sequences on canid autosomes and B chromosomes.** Cytogenetic And Genome Research. v. 116.
- ZURANO, J. P.; OJEDA, D. S.; BIDAU, C. J.; et al. 2015. **A comparison of heterochromatic regions in three species of neotropical canids.** Zoologischer Anzeiger. v.254.

Anexo 1

As 15 principais raças de cães usadas nos estudos de citogenética de canídeos.



Raça Beagle

Raça Cocker Spaniel

Raça Poodle



Raça Pastor Alemão

Raça Yorkshire

Raça Schnauzer



Raça Golden Retriever

Raça Labrador

Raça Boxer



Raça German Shepherd

Raça Dachshund



Raça Staffordshire

Raça Bulldog

Raça Pinscher