

Variantes del gen *KIT* y su relación con el vellón gris y blanco, así como ojos azules (fenotipo BEW) en alpacas

Carola Melo-Rojas*, P. Walter Bravo-Matheus, José Carlos Arias-Flores y Celso Zapata-Coacalla

Laboratorio de Genética. Escuela Profesional de Medicina Veterinaria Canchis. Universidad San Antonio Abad del Cusco. Cusco-Perú

Resumen

La alpaca (*Vicugna pacos*) presenta siete colores básicos y hasta 21 tonalidades para la industria textil. El manto de color más abundante es el blanco debido a un gen dominante y el gris es de interés para la industria de la moda. Por otro lado, los ojos azules (BEW-blue eyed white) que presentan algunas alpacas son una característica indeseable por estar considerada como un defecto genético; sin embargo, está presente en alpacas y llamas. El gen *KIT*, se ha asociado con el color gris y blanco en diferentes especies animales. En este estudio se analizó los 21 exones, incluyendo fragmentos de regiones intrónicas del gen *KIT* en 303 alpacas, 12 vicuñas y 3 guanacos. Se identificaron 6 SNPs no sinónimos, de estos un cambio de glicina por arginina en la posición aminoacídica 126 (c.376G>A) estuvo asociado fuertemente con el color gris y el fenotipo BEW ($P < 0,00001$). Un 95,2 % de alpacas grises y el total de alpacas con ojos azules fueron heterocigotas, el resto de animales analizados fueron homocigotos para el alelo de tipo salvaje. De igual manera, el cambio de valina por leucina en la posición aminoacídica 323 (c.967C>G) y el cambio de adenina por guanina en la posición +17 3'UTR mostraron asociación con el color blanco ($P < 0,001$) en alpacas mayormente heterocigotas. Este trabajo confirma que el gen *KIT* está asociado a las alpacas grises, blancas, así como al fenotipo BEW.

Palabras claves: Camélido, pigmentación, asociación, fibra.

Gen *KIT* variants and its relation to grey, white, and blue eyes (BEW phenotype) in alpacas

Abstract

The alpaca (*Vicugna pacos*) presents a variety of seven basic colors and up to 21 colors for the textile industry. The most abundant color coat is white because of a dominant gene and gray is of interest to the fashion industry. On the other hand, blue-eyed in some alpacas are undesirable traits because it is considered a genetic defect; however, they are frequently present in alpacas and llamas. The *KIT* gene has been associated with gray and white color in different animal species. In this study, the 21 exons, including fragments of intronic regions of the *KIT* gene were analyzed in 303 alpacas, 12 vicuñas and 3 guanacos. Six non-synonymous SNPs were identified, of these a change of glycine to arginine at amino acid position 126 (c.376G>A) was strongly associated with gray color and BEW phenotype ($P < 0.00001$).

* Autor para correspondencia: carola.melo@unsaac.edu.pe

Cita del artículo: Melo-Rojas C., Bravo-Matheus P.W., Arias-Flores J.C., Zapata-Coacalla C. (2024). Variantes del gen *KIT* y su relación con el vellón gris y blanco, así como ojos azules (fenotipo BEW) en alpacas. ITEA-Información Técnica Económica Agraria 120(2): 168-178. <https://doi.org/10.12706/itea.2024.002>



95.2 % of the gray and all blue-eyed alpacas were heterozygous, the rest of the animals analyzed were homozygous for the wild-type allele. Similarly, the change of valine to leucine at amino acid position 323 (c.967C>G) showed an association with white color ($P < 0.0001$) in mostly heterozygous alpacas. This work confirms that the *KIT* gene is associated with gray and white alpacas, as well as blue eyes.

Keywords: Camelid, pigmentation, association, fiber.

Introducción

La alpaca, uno de los cuatro camélidos andinos, ha sido seleccionada por su fibra de gran valor para la industria, el cual presenta una gran gama de colores, y si bien es cierto que la fibra blanca posee más demanda, existe un creciente interés por la fibra de color natural con el fin de evitar el uso de sustancias químicas en su teñido. Por lo tanto, una mejor comprensión de los mecanismos genéticos para estos fenotipos permitiría a los criadores seleccionar mejor el color deseado y criar eficientemente para esta característica (Jones et al., 2019). Si bien la pigmentación en los mamíferos está controlada por la síntesis de eumelanina (pigmentos negro/marrón) y feomelanina (pigmentos rojos/amarillos); en caso de camélidos, la genética de la herencia del color es compleja. Los resultados de predictibilidad para el color de vellón son bajos, por lo que el color de pelaje es de herencia poligénica (McGregor, 2006). Las alpacas de color gris suelen tener dos tipos de manchas en el vellón, blancas y oscuras (café a negro). Las manchas blancas se encuentran en cabeza, cuello y patas, y en caso de las manchas oscuras suelen encontrarse a lo largo del vellón (Figura 1). La mayoría de las veces, el vellón al abrirlo tiene mezcla de fibras blancas y negras, lo que le da el color gris (Paul, 2006). Este mismo autor, propuso que el vellón gris es el resultado de un alelo diluyente dominante que actúa sobre el pigmento de las fibras negras y marrones, así como alelos menores de manchas blancas que producen la característica cara, cuello y patas blancas de las alpacas grises



Figura 1. Alpaca gris con manchas negras a lo largo del vellón.

Figure 1. Grey alpaca with black stains along the fleece.

(tipo esmoquin). Por otro lado, algunas alpacas blancas presentan ojos azules, también denominado ojo zarco o fenotipo blanco de ojos azules (fenotipo BEW; Figuras 2.1 y 2.2), con iris ocular azulado y con frecuencia sordera (Gauly et al., 2005). De igual manera, la gran mayoría de alpacas blancas presentan una capa blanca, pero algunos animales presentan manchas marrones en el vellón (Gauly et al., 2005).

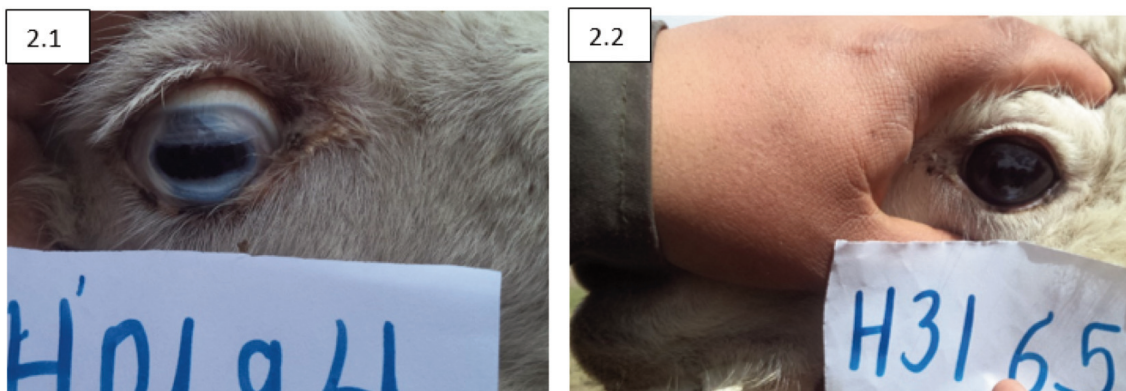


Figura 2. 2.1. Alpaca con fenotipo BEW y ojo completamente pigmentado. 2.2. Alpaca con pigmentación parcial de ojo.

Figure 2. 2.1. Alpaca with BEW phenotype and completely pigmented eye. 2.2. Alpaca with partial eye pigmentation.

Munyard (2011) en un trabajo sobre la expresión génica diferencial entre los colores de la fibra de alpaca encontró una expresión baja del gen *KIT* en animales blancos. Así mismo, la presencia del fenotipo BEW, en alpacas blanca, fue atribuido al gen *KIT* (Jackling et al., 2014). Jones et al. (2019) y Tan et al. (2022) también atribuyeron al gen *KIT* la responsabilidad de este fenotipo siendo un polimorfismo presente en el exón 3 (c.376) el cual se encuentra en estado heterocigótico y es responsable del color gris. Por su parte Pallotti et al. (2023) indican que la variante 982G>C (p.Val 328 Leu) en estado heterocigoto está asociada al color blanco.

El gen *KIT* codifica el receptor de la tirosina quinasa c-kit, el cual tiene la función de participar en la migración de melanocitos desde la cresta neural a lo largo de la vía dorsolateral para colonizar la piel (Besmer et al., 1993). La proteína KIT consiste en un dominio extracelular con cinco hebillas similares a inmunoglobulina, región transmembrana, un dominio yuxtamembrana y una división de dominio TK, que se divide en adenosina región de unión a trifosfato (ATP) y una región fosfotransferasa mediante una inserción de ci-

nasa hidrófila (Yarden et al., 1987; Hanks et al., 1988; Pawson, 2002). Un gran número de mutaciones en el gen *KIT* afectan a la pigmentación y fueron descritos en humanos (Fleischman et al., 1991; Spritz et al., 1992), ratones (Chabot et al., 1988; Geissler et al., 1988), cerdos (Pielberg et al., 2002), vacunos (Fontanesi et al., 2010), caballos (Haase et al., 2007; Dürig et al., 2017), gatos (Cooper et al., 2006), perros (Wong et al., 2013), burros (Haase et al., 2015), zorros (Yan et al., 2013) y alpacas (Jones et al., 2019; Tan et al., 2022; Pallotti et al., 2023). El objetivo de este estudio fue analizar la asociación entre alpacas de color con el gen *KIT*, así como el fenotipo BEW, incluyendo una muestra pequeña de vicuñas y guanacos.

Material y métodos

Material animal y extracción de ácido nucleico

Se estudió una muestra de 303 alpacas no relacionadas (115 blancos, 29 negros, 44 marrones, 11 LF o light fawn, 83 grises, 21 alpa-

cas blancas con fenotipo BEW uni o bilateral), 12 vicuñas y 3 guanacos para examinar la asociación del gen *KIT* con el color del vellón. Se trabajó con animales de la región sur del Perú. Las muestras de sangre fueron colectadas en tubos al vacío con EDTA. La sangre se almacenó en congelación a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su manipulación. El ADN (ácido desoxirribonucleico) se extrajo de la sangre utilizando el kit Purelink Genomic mini kit (Qiagen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. La calidad y cantidad de ADN se evaluaron con el fluorómetro Qubit 4.0 (Invitrogen).

Diseño de cebadores, amplificación y secuenciación

Los cebadores de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para amplificar las regiones de codificación e intrónicas del gen *KIT* se diseñaron con el diseñador Ion Ampliseq 6.0.1 para Ion Torrent New Generation (Life Technologies, www.ampliseq.com). Un total de 23 amplicones que van desde 166 pb a 369 pb cubrieron el 100 % de la secuencia diana. Los cebadores se suministraron en dos grupos, con una concentración de 100 nM cada uno (Life Technologies, Carlsbad, CA, EE.UU.). La lista de cebadores se encuentra en el complemento 1 del Material Complementario. La PCR se realizó en un volumen total de 20 μL , que contenía 10 μL de QIAGEN Taq PCR Master Mix; 2,4 μL de mezcla de cebadores (concentración final de 0,5 μM en la PCR); 6,6 μL de agua Milli-Q y 1 μL de ADN molde. Se utilizó un único programa de PCR: desnaturalización a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 s, 40 ciclos de desnaturalización a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 s, recocido a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 s y extensión a $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 45 s, y una extensión final a $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 min. Para el análisis genético se utilizó el genoma de referencia de alpaca VicPac3.1 y VicPac2.0.1. La biblioteca de secuenciación se preparó con el kit de biblioteca Ion AmpliSeq

versión 2.0 de acuerdo con los protocolos del fabricante. La biblioteca amplificada se diluyó a 10 pM y se usaron 25 μL para la preparación de plantilla de acuerdo con el protocolo de Ion PGM Template OT2 200 Kit utilizando el kit Ion PGM Template OT2 200. La biblioteca amplificada clonalmente se enriqueció en Ion OneTouch ES. La secuenciación se realizó en una máquina secuenciación masiva Ion Torrent utilizando el kit Ion PGM Sequencing 200 v2 y un chip Ion 540. Al usar Torrent Suite (versión 3.6.) los archivos de formato de llamada de variante (VCF) se cargaron en Ion Reporter V4.0 (Thermo Fisher Scientific, 2021) para la anotación de variante.

Análisis de variantes

Las variantes de secuencia del gen *KIT* para cada muestra se identificaron utilizando el Torrent Suite Variant Caller (TSVC; v5.8) y las herramientas de software GATK (versión 4.2.2.0; Broad Institute, 2023) se utilizaron para la llamada de genotipos. El VCF resultante se anotó adicionalmente utilizando el software en línea Ion Reporter (Thermo Fisher Scientific, 2021). Las secuencias se alinearon utilizando el software Bosque 2.0.2 (Ramírez-Flandes y Ulloa, 2008).

Análisis estadístico

Se usó el programa Beagle 4.1 para hacer la imputación de las etiquetas no genotipadas, el archivo de resultados se procesó con plink v1.90b4.7 utilizando filtros MAF de 0,05; MIND 0,5; HWE 0,001 y GENO 0,2. Se filtraron las 98 variantes mediante los criterios de frecuencia alélica menor, de equilibrio de Hardy-Weinberg y de genotipo faltante. Por último, se realizó la prueba de asociación con el software PLINK 1.07 para el color del vellón. Las variantes se analizaron con el ajuste del valor *P* por el método de Holm-Bonferroni.

Resultados

Se amplificó un total de 6.930 nucleótidos que corresponde al 100 % de la región codificante y regiones parciales de intrones. En la región codificante se identificaron 33 SNPs, además de un SNP en la región 5'UTR –15 pares de bases antes del inicio de la región codificante (–15)– y un SNP localizado en la región 3'UTR –17 pares de bases después de la región codificante (+17)–. De los 33 polimorfismos encontrados (Tabla 1) sólo 6 fueron no sinónimos y los otros 27 fueron sinónimos. Uno de los polimorfismos es propio de la vicuña (c.2630A>G). Además, 51 SNPs fueron identificados en regiones intrónicas (Complemento 2).

De los 6 SNPs no sinónimos, la variante c.376G>A ubicada en el exón 3 fue asociada al color gris ($P < 0,000004$), y al fenotipo BEW ($P < 0,0000001$). Este genotipo se presentó en estado heterocigoto tanto en animales con fenotipo BEW uni o bilateral como en grises (Figuras 3.1, 3.2 y 3.3; Complemento 3).

La variante c.967C>G ubicada en el exón 6 mostró asociación al color blanco ($P < 0,00001$). La variante c.+17A>G ubicada en la región 3'UTR también mostró asociación al color blanco ($P < 0,00004$) mayoritariamente en estado heterocigoto (Tabla 2). El resto de SNPs no estuvieron asociados al fenotipo a todos los colores analizados (Tabla 2).

Ninguna de las muestras analizadas presentaba el genotipo 376A/A y en caso de animales de color blanco sólo uno que no presentaba ojo zarco tenía el genotipo 376G/A, el resto de los animales blancos fueron de genotipo 376G/G (Tabla 3).

Discusión

El gen *KIT* ha sido implicado en variaciones de pigmentos en una variedad de especies (Jackling et al., 2014). El resultado del presente

estudio sugiere que el genotipo 376G/A es responsable del fenotipo gris en alpacas, así como en el fenotipo de ojos azules (BEW) en estado heterocigoto. Resultados similares fueron reportados por Jones et al. (2019) en alpacas grises australianas y de fenotipo BEW. De igual manera, Tan et al. (2022) en alpacas alemanas y suizas.

En alpacas, se sugirió un alelo común entre el fenotipo de color gris y las alpacas BEW (Paul, 2006). Un trabajo realizado a nivel molecular (Jackling et al., 2014) utilizando microsatélites indicaron una asociación entre el alelo *BEW1* y el vellón gris en 11 de 13 animales grises. En la misma línea, el genotipo 376G/A ha sido reportado del 100 % de las alpacas de color gris, en estado heterocigoto (Jones et al., 2019). En el presente trabajo, el 95,2 % (79 de 83) alpacas grises presentaron este genotipo. Los resultados son robustos para utilizar los SNPs como marcadores para el color gris. Aunque no fue del 100 % esta pequeña diferencia porcentual podría deberse a dos razones principales. Primero, por las pequeñas poblaciones de alpacas de color gris que además no es preferida por la industria textil, por tanto, su menor importancia por parte de los propietarios. Segundo, la mayoría de los propietarios de alpacas no tienen un macho gris de buena calidad y utilizan alpacas macho blancos para empadrear a sus hembras grises.

Otro aspecto importante y sobresaliente de este estudio, es que ninguna de las alpacas grises vivas era homocigota, es decir, 376A/A, planteándose la letalidad embrionaria en alpacas grises con genotipo en estado homocigoto. Este es un hallazgo que apoya los postulados previos de Paul (2006), Jackling et al. (2014) y Tan et al. (2022), los cuales sugieren un efecto letal en las alpacas grises. Esta característica también ha sido reportada en otras especies animales donde una mutación del gen *KIT* produce resultados letales y subletales (Russell, 1979; Silvers, 1979; Nocka et al., 1990).

Tabla 1. SNPs identificados en la región codificante.
 Table 1. SNPs identified in the coding region.

SNP	Localización	Cambio aminoacídico	Dominio proteínico
c.-15G>A	5'UTR	–	–
c.141C>T	Exón 2	Sinónimo	–
c.156C>T	Exón 2	Sinónimo	–
c.240G>A	Exón 2	Sinónimo	–
c.324T>C	Exón 2	Sinónimo	–
c.376A>G	Exón 3	p.Gly126Arg	–
c.423G>A	Exón 3	Sinónimo	–
c.534G>A	Exón 3	Sinónimo	–
c.840G>A	Exón 5	Sinónimo	–
c.866C>T	Exón 5	p.Met289Thr	Dominio IG-like
c.967C>G	Exón 6	p.Val323Leu	Dominio IG-like
c.999G>T	Exón 6	Sinónimo	–
c.1068G>A	Exón 6	Sinónimo	–
c.1119C>T	Exón 7	Sinónimo	–
c.1122A>G	Exón 7	Sinónimo	–
c.1146A>G	Exón 7	Sinónimo	–
c.1173G>A	Exón 7	Sinónimo	–
c.1239A>G	Exón 8	Sinónimo	–
c.1265C>T	Exón 8	p.Ala422Val	Dominio IG-like
c.1377A>G	Exón 8	Sinónimo	Dominio IG-like
c.1485C>T	Exón 8	Sinónimo	–
c.1632G>A	Exón 10	Sinónimo	–
c.1716C>T	Exón 11	Sinónimo	–
c.1758T>C	Exón 11	Sinónimo	–
c.1812G>C	Exón 12	Sinónimo	Dominio proteína quinasa
c.1830G>A	Exón 12	Sinónimo	Dominio proteína quinasa
c.1845C>T	Exón 12	Sinónimo	Dominio proteína quinasa
c.2307T>C	Exón 16	Sinónimo	Dominio proteína quinasa
c.2330T>C	Exón 16	p.Val777Ala	Dominio proteína quinasa
c.2630A>G	Exón 20	p.Arg877Lys	Dominio proteína quinasa
c.2715C>T	Exón 20	Sinónimo	Dominio proteína quinasa
c.2721C>T	Exón 20	Sinónimo	Dominio proteína quinasa
c.2790C>T	Exón 21	Sinónimo	Dominio proteína quinasa
c.2874C>T	Exón 21	Sinónimo	–
c.+17A>G	3'UTR	–	–

UTR: región no traducida.

Tabla 2. Distribución de genotipos para los SNPs no sinónimos entre los diferentes fenotipos de color.
 Table 2. Distribution of genotypes for non-synonymous SNPs among the different color phenotypes.

SNP	Alelo	Fenotipo en alpacas						Camélidos silvestres	
		Blanco	Negro	Café	LF	Gris	BEW	Vicuña	Guanaco
-15A>G	G/G	76	41	11	3	11	20	3	3
	A/G	28	29	4	0	43	13	5	0
	A/A	18	3	16	2	3	0	0	0
c.376G>A	A/A	0	0	0	0	0	0	0	0
	A/G	1	0	0	0	79	21	0	0
	G/G	114	29	49	11	4	0	12	3
c.866C>T	C/C	73	20	35	6	10	0	0	3
	T/C	21	15	1	1	1	10	0	0
	T/T	18	7	1	1	2	33	0	0
c.967C>G	C/C	38	19	31	9	7	0	0	0
	G/C	69	19	8	4	9	16	0	3
	G/G	18	5	1	1	2	27	0	0
c.1265C>T	C/C	76	19	39	4	10	0	0	0
	C/T	29	20	7	10	3	1	1	3
	T/T	1	1	2	0	1	0	0	0
c.2330T>C	T/T	76	20	32	9	12	0	0	0
	T/C	4	0	0	3	0	0	0	0
	C/C	0	0	0	0	0	0	0	0
c.2630A>G	A/A	0	0	0	0	0	0	1	0
	A/G	0	0	0	0	0	0	0	0
	G/G	0	0	0	0	0	0	0	0
c.+17A>G	G/G	47	18	32	3	6	0	0	0
	G/A	80	22	8	10	3	14	0	1
	A/A	20	5	3	1	1	25	0	2

LF: Color crema o light fawn en inglés; BEW: Fenotipo de ojos azules u ojo zarco.

Tabla 3. Fenotipos y genotipos de los animales muestreados para la variante c.376A>G
 Table 3. Phenotypes and genotypes of the animals sampled for the c.376A>G variant.

Especie y fenotipo	N° de muestras genotipadas	A/A (%)	G/A (%)	G/G (%)
Alpaca gris	83	0	79 (95,18)	4 (4,82)
Alpaca blanca	115	0	1 (0,87)	114 (99,13)
Alpaca negra	29	0	0	29 (100)
Alpaca café	44	0	0	44 (100)
Alpaca LF	11	0	0	11 (100)
Ojo zarco o BEW	21	0	21 (100)	0
Vicuña	12	0	0	12 (100)
Guanaco	3	0	0	3 (100)
Total	318	0	101 (31,76)	217 (68,24)



Figura 3. 3.1 y 3.2. Alpaca con ambos ojos pigmentados (Ojo zarco bilateral), dicho animal presenta el genotipo 376G/A heterocigoto. 3.3. Alpaca con un solo ojo pigmentado (Ojo zarco unilateral) cuyo genotipo 376G/A es heterocigoto.

Figure 3. 3.1 and 3.2. Alpaca with both pigmented eyes (Bilateral black-eyed), this animal presented the genotype 376G/A heterozygous. 3.3. Alpaca with only one pigmented eye (Unilateral black-eyed) genotype 376G/A is heterozygous.

En el caso del fenotipo BEW, u ojos azules, los resultados de este estudio son del 100 % con el genotipo 376G/A en estado heterocigoto, indicando que el gen *KIT* está implicado en esta condición. Este resultado coincide con los informes de Jones et al. (2019) y Jackling et al. (2014). Además, indican que el fenotipo BEW sería por un efecto acumulativo de la hipopigmentación mutante del gen *KIT*. Sin embargo, los trabajos mencionados no indican si la pigmentación azul de los ojos en las alpacas analizadas estuvo presente en uno y/o ambos ojos. En el presente estudio, la pigmentación azul en un solo ojo o en ambos estaban en estado heterocigoto, lo que también indica la dominancia para esta característica de pigmentación. Una segunda consideración es que las muestras de ojos azules fueron tomadas de alpacas blancas que tenían este fenotipo.

En referencia al color blanco, los resultados del presente estudio reiteran el reporte de Pallotti et al. (2023) quien sugiere la relación del gen *KIT* con el color blanco. La posición de la variante 967C/G se localiza en el dominio Ig-like, una región en la que mutaciones suelen resultar en la hiperactivación del receptor (Ray et al., 2008). En el presente estudio la posición nucleotídica es diferente (c.967C>G versus c.982G>C) a la que reporta Pallotti et al. (2023). Esta posición diferente probablemente se deba a los transcritos usados como referencia. Además, se encontró que existe una asociación estadística con el SNP c.+17A>G. Esto constituye el primer reporte de un polimorfismo localizado en la región 3'UTR con implicancia en el color del vellón.

Conclusiones

La caracterización del gen *KIT* en alpacas blancas y grises, así como el fenotipo BEW expresó numerosos polimorfismos, la mayoría sinónimos. Sólo un genotipo, 376G/A en es-

tado heterocigoto es responsable de estos los fenotipos gris y BEW. Así mismo, los genotipos 967C/G y +17A/G en estado heterocigoto resultaron significativos para el color blanco. La identificación del fenotipo BEW es también de gran valor y dará margen para una crianza planificada, así como para evitar tener fenotipos grises que segreguen crías de otros colores.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad San Antonio Abad del Cusco por su apoyo financiero gracias a Proyectos vía CANON. También se agradece a los productores alpaqueros por su colaboración con muestras de sus ejemplares.

Material complementario

El material complementario de este artículo se puede consultar en la URL <https://doi.org/10.12706/itea.2024.002>

Referencias bibliográficas

- Besmer P., Manova K., Duttlinger R., Huang E.J., Packer A., Gyssler C., Bachvarova R.F. (1993). The kit-ligand (steel factor) and its receptor c-kit/W: pleiotropic roles in gametogenesis and melanogenesis. *Development* 119 (Supplement): 125-137. <https://doi.org/10.1242/dev.119.Supplement.125>.
- Broad Institute (2023). Software GATK. Disponible en <https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us> (consultado: febrero 2023)
- Chabot B., Stephenson D.A., Chapman V.M., Besmer P., Bernstein A. (1988). The proto-oncogene *c-kit* encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse *W* locus. *Nature* 335: 88-89. <https://doi.org/10.1038/335088a0>

- Cooper M.P., Fretwell N., Bailey S.J., Lyons L.A. (2006). *White spotting* in the domestic cat (*Felis catus*) maps near *KIT* on feline chromosome B1. *Animal Genetics* 37(2): 163-165. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2005.01389.x>
- Dürig N., Jude R., Holl H., Brooks S.A., Lafayette C., Jagannathan V., Leeb T. (2017). Whole genome sequencing reveals a novel deletion variant in the *KIT* gene in horses with white spotted coat colour phenotypes. *Animal Genetics* 48(4): 483-485. <https://doi.org/10.1111/age.12556>
- Fleischman R.A., Saltman D.L., Stastny V., Zneimer S. (1991). Deletion of the c-kit protooncogene in the human developmental defect piebald trait. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88(23): 10885-10889. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.23.10885>
- Fontanesi L., Tazzoli M., Russo V., Beever J. (2010). Genetic heterogeneity at the bovine *KIT* gene in cattle breeds carrying different putative alleles at the *spotting* locus. *Animal Genetics* 41(3): 295-303. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2009.02007.x>
- Gauly M., Vaughan J., Hogreve S.K., Erhardt G. (2005). Brainstem auditory-evoked potential assessment of auditory function and congenital deafness in llamas (*Lama glama*) and alpacas (*L. pacos*). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19(5): 756-760. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02757.x>
- Geissler E.N., Ryan M.A., Housman D.E. (1988). The dominant-white spotting (*W*) locus of the mouse encodes the *c-kit* proto-oncogene. *Cell* 55(1): 185-192. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90020-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90020-7)
- Haase B., Brooks S.A., Schlumbaum A., Azor P.J., Bailey E., Alaeddine F., Mevissen M., Burger D., Poncet P.A., Rieder S., Leeb T. (2007). Allelic heterogeneity at the equine *KIT* locus in dominant white (*W*) horses. *PLoS Genetics* 3(11): e195. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030195>
- Haase B., Rieder S., Leeb T. (2015). Two variants in the *KIT* gene as candidate causative mutations for a dominant white and a white spotting phenotype in the donkey. *Animal Genetics* 46(3): 321-324. <https://doi.org/10.1111/age.12282>
- Hanks S.K., Quinn A.M., Hunter T. (1988). The protein kinase family: conserved features and deduced phylogeny of the catalytic domains. *Science*: 241(4861): 42-52. <https://doi.org/10.1126/science.3291115>
- Jackling F.C., Johnson W.E., Appleton B.R. (2014). The genetic inheritance of the blue-eyed white phenotype in alpacas (*Vicugna pacos*). *Journal of Heredity* 105(6): 941-951. <https://doi.org/10.1093/jhered/ess093>
- Jones M., Sergeant C., Richardson M., Groth D., Brooks S., Munyard K. (2019). A non-synonymous SNP in Exon 3 of the *KIT* gene is responsible for the classic grey phenotype in alpacas (*Vicugna pacos*). *Animal Genetics* 50(5): 493-500. <https://doi.org/10.1111/age.12814>
- Mcgregor B.A. (2006). Production, attributes and relative value of alpaca fleeces in southern Australia and implications for industry development. *Small Ruminant Research* 61: 93-111. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2005.07.001>
- Munyard K.A. (2011). Inheritance of white colour in alpacas: Identifying the genes involved. Publication No. 11/074, Rural Industries Research and Development Corporation, Kingston, Australia. 44 pp.
- Nocka K., Tan J.C., Chiu E., Chu T.Y., Ray P., Traktman P., Besmer P. (1990). Molecular bases of dominant negative and loss of function mutations at the murine c-kit/white spotting locus: W37, Wv, W41 and W. *The EMBO Journal* 9(6): 1805-1813. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb08305.x>
- Pallotti S., Antonini, M., Napolioni V., Renieri C. (2023). Whole-genome sequencing of alpaca revealed variants in *KIT* gene potentially associated with the white coat phenotype. *Animal Genetics* 54(6): 816-817. <https://doi.org/10.1111/age.13366>
- Paul E. (2006). Colour review. Australian Alpaca Association National Conference, 19-20 de agosto, Adelaide, Australia, pp. 144-147.
- Pawson T. (2002). Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *European Journal of Cancer* 38 Suppl 5: S3-S10. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)80597-4](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)80597-4)

- Pielberg G., Olsson C., Syvänen A.C., Andersson L. (2002). Unexpectedly high allelic diversity at the *KIT* locus causing dominant white color in the domestic pig. *Genetics* 160(1): 305-311. <https://doi.org/10.1093/genetics/160.1.305>
- Ramírez-Flandes S., Ulloa O. (2008). Bosque: integrated phylogenetic analysis software. *Bioinformatics* 24(21): 2539-2541. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btn466>
- Ray P., Krishnamoorthy N., Ray A. (2008). Emerging functions of c-kit and its ligand stem cell factor in dendritic cells. *Cell Cycle* 7(18): 2826-2832. <https://doi.org/10.4161/cc.7.18.6752>
- Russell E.S. (1979). Hereditary anemias of the mouse: a review for geneticists. *Advances in Genetics* 20: 357-459. [https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(08\)60549-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(08)60549-0).
- Silvers W.K. (1979). The coat colors of mice: a model for mammalian gene action and interaction. Springer-Verlag New York, EEUU. 382 pp. <https://doi.org/10.1007/978-1-4612-6164-3>
- Spritz R.A., Holmes S.A., Ramesar R., Greenberg J., Curtis D., Beighton P. (1992). Mutations of the *KIT* (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene account for a continuous range of phenotypes in human piebaldism. *American Journal of Human Genetics* 51(5): 1058-1065.
- Tan K., Roy M., Manz E., Wagner H., Zanolari P., Drögemüller C., Lühken G. (2022). The *KIT*: c.376G>A variant in German and Swiss alpacas (*Vicugna pacos*) with different coat colors. *Animal Genetics* 53(5): 718-720. <https://doi.org/10.1111/age.13231>
- Wong A.K., Ruhe A.L., Robertson K.R., Loew E.R., Williams D.C., Neff M.W. (2013). A *de novo* mutation in *KIT* causes white spotting in a subpopulation of German Shepherd dogs. *Animal Genetics* 44(3): 305-310. <https://doi.org/10.1111/age.12006>
- Yan S.Q., Hou J.N., Bai C.Y., Jiang Y., Zhang X.J., Ren H.L., Sun B.X., Zhao Z.H., Sun J.H. (2014). A base substitution in the donor site of intron 12 of *KIT* gene is responsible for the dominant white coat colour of blue fox (*Alopex lagopus*). *Animal Genetics* 45(2): 293-296. <https://doi.org/10.1111/age.12105>
- Thermo Fisher Scientific (2021). Ion Reporter Software. Disponible en <https://ionreporter.thermofisher.com/ir/> (consultado: noviembre 2021)
- Yarden Y., Kuang W.J., Yang-Feng T., Coussens L., Munemitsu S., Dull T.J., Chen E., Schlessinger J., Francke U., Ullrich A. (1987). Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *The EMBO Journal* 6(11): 3341-3351. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1987.tb02655.x>

(Aceptado para publicación el 16 de enero de 2024)