



# CANIS *et* FELIS

Revista veterinaria profesional  
de animales de compañía

Revista bimestral \* 22 Euros  
Nº 130 - Octubre 2014

5 (2014) - Año XXII



## GENÉTICA DE PERROS Y GATOS: PATOLOGÍAS HEREDITARIAS Y OTROS ASPECTOS DE INTERÉS EN LA CLÍNICA VETERINARIA



Desde 1989 CIAB laboratorios de análisis  
clínicos veterinarios sigue las normas  
de control y garantía de calidad.

- Hematología
- Bioquímica
- Parasitología
- Microbiología
- Inmunología
- Diagnóstico por PCR
- Hormonas
- Perfiles funcionales

Recogemos muestras a nivel local y nacional



El laboratorio en tu clínica

[www.ciab.es](http://www.ciab.es) | [rodrigo@ciab.es](mailto:rodrigo@ciab.es) | 91 361 33 14

C/ Coslada, 12. Bajo Drcha. 28028 Madrid



# CIAB

Centro de  
Investigación y  
Análisis Biológicos

# Genética de la coloración de capas y mucosas en el perro y en el gato

Dunner S, Sevane N

*Laboratorio de Genética. Dpto. de Producción Animal. Facultad de Veterinaria, UCM.*

La herencia del color de la capa y mucosas en las especies caninas y felinas sigue, en la mayoría de los casos, modelos sencillos en cuanto a que hay un número relativamente reducido de genes implicados, aunque diferentes tipos de interacción entre ellos, muchos aún desconocidos, y modelos de herencia no mendeliana, dificultan la predicción del resultado. Los estudios realizados, fundamentalmente en el ratón y en los últimos años en las dos especies objeto de esta monografía, permiten explicar muchas de las capas que aparecen en diferentes razas de perros y gatos. Su estudio permite el análisis de modelos de herencia que han resultado más complejos de lo inicialmente previsto cuando se obtuvo la información sobre la secuencia del ADN. En esta revisión se comentan las variantes genéticas de los ocho genes conocidos en el perro, y los siete en gatos, cuya detección actualmente está disponible en los laboratorios de genética para permitir a los criadores la planificación de cruces que persigan generar descendencia con determinadas capas. También se comentan aquellos genes que explican algunas características del pelo, como su longitud y tipo.

Al final del capítulo, en las Tablas I y II, hay un resumen de los genes implicados en las coloraciones de las capas y mucosas del perro y del gato.

## INTRODUCCIÓN

En vertebrados, las células responsables de la síntesis de pigmentos de la piel y el pelo, lo que en última instancia va a determinar la coloración y calidad del pelaje, son los melanocitos y en concreto unas organelas incluidas en su citoplasma llamadas melanosomas. Estas organelas se transfieren desde los melanosomas a otras células epidérmicas y al pelo mediante procesos dendríticos. La pigmentación de la piel y del pelo depende de los melanocitos presentes, así como de su actividad melanogénica y excitotónica relativa. Los dos mecanismos principales por los cuales la pigmentación se reduce o está ausente son la ausencia de melanocitos, o su relativa inactividad. La disminución o la eliminación de pigmento por cualquiera de los mecanismos básicos puede ser regional, o puede implicar a todo el animal. En mamíferos, los precursores de los melanocitos son los melano-blastos sin pigmentar, que surgen de la cresta neural durante el desarrollo embrionario (lo que les confiere lazos estrechos con el sistema neurológico) y migran a la epidermis, donde finalmente alcanzan el bulbo piloso en desarrollo. Una vez que alcanzan el folículo piloso, los melano-blastos se separan en dos poblaciones: melanocitos diferenciados en la matriz del pelo, que inician la síntesis de pigmentos poco después del nacimiento, y melanocitos células madre, que residen en la región del bulbo piloso y generan nuevos melanocitos durante cada ciclo celular.

Las melaninas incluidas en los melanosomas son polímeros grandes formados por una cantidad variable de tirosina y cisteína, lo que determina el tipo de pigmento: eumelanina (rica en tirosina) y feomelanina (contiene cantidades variables de cisteína además de tirosina), siendo la primera de color negro o un derivado del negro como el gris azulado o el marrón chocolate (que se suele llamar hígado o rojo), y la segunda es un castaño rojizo o un amarillo. Se considera que ambos pigmentos tienen una distribución discreta y por lo tanto la existencia de los dos tipos de melanina es importante visualmente y genéticamente al existir un cierto solapamiento entre ambos. El solapamiento puede detectarse también visualmente, con feomelanina muy oscura que se parece a eumelanina más clara, pero en general las dos clases son distintas a pesar de que la feomelanina oscura y la eumelanina marrón son clasificadas como rojo por algunos criadores contribuyendo a la confusión.

Los melanocitos son capaces de formar tanto eumelanina como feomelanina, pero solo producen una u otra al tiempo. La dedicación de los melanocitos a la producción de eumelanina depende de la presencia de la hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$  ( $\alpha$ MSH) secretada por la glándula pituitaria. Los melanocitos tienen receptores de superficie que se unen a esta hormona. Cuando la  $\alpha$ MSH se une a estos receptores de superficie se inicia una cascada de eventos que permite la activación de la enzima adenilato ciclasa. Esta activación, a su vez, estimula que el melanocito produzca eumelanina. En ausencia de esta señal, que es dependiente tanto de  $\alpha$ MSH como de los receptores de superficie, los melanocitos producen feomelanina. El paso entre eumelanogénesis y feomelanogénesis depende de la función de los receptores de  $\alpha$ MSH.

La mayoría de los conocimientos acerca de los melanocitos y la coloración de las capas provienen de la investigación de mutaciones en el ratón. Más de la mitad de estas mutaciones han sido identificadas a nivel molecular, y han sido caracterizadas. Debido a la naturaleza pleiotrópica de varios de los genes implicados (Figura 1), las mutaciones en éstos pueden también causar defectos orgánicos como megacolon, defectos de la cresta neural, anomalías sanguíneas, síntomas sistémicos, a menudo relacionados con riñones y pulmones, pudiendo también estar implicados en el comportamiento alimentario y respuestas inmunológicas. El control de la función del melanocito es complicado y muchos loci presentan alelos que afectan a diferentes componentes del mecanismo de control melano-génico. Algunos loci afectan a la morfología de los melanocitos o a su capacidad para depositar melanosomas en pelo y epidermis. Otros afectan directamente a varias enzimas y proteínas relacionadas, que son responsables de la melanogénesis. Unos pocos tienen mutaciones que afectan a la interacción de  $\alpha$ MSH con los melanocitos diana. Todos estos loci interactúan para producir el fenotipo final de color. Las mutaciones del color de la capa han sido clasificadas en distintas categorías dependiendo de sus efectos sobre el melanocito:

**a) Desarrollo del melanocito y mantenimiento de las células madre:** en esta categoría se incluyen los genes que están implicados en el desarrollo del mela-

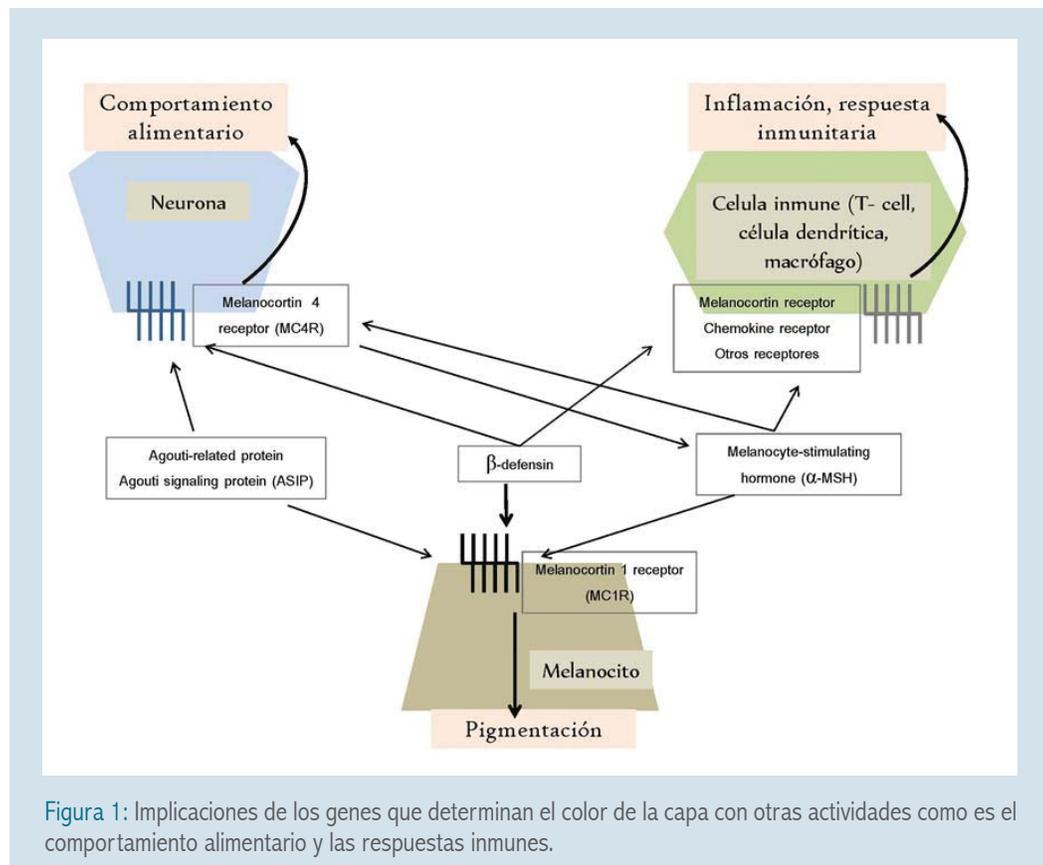


Figura 1: Implicaciones de los genes que determinan el color de la capa con otras actividades como es el comportamiento alimentario y las respuestas inmunes.

nocito/melanoblasto a través de sus efectos sobre la diferenciación, migración, supervivencia, proliferación y mantenimiento de las células madre. Las mutaciones mejor estudiadas dentro de esta categoría se encuentran en los genes *KIT* (receptor de tirosina quinasa) y *KITL* (ligando de *KIT*), y dan lugar a la aparición de manchas blancas en la capa en algunos mamíferos. También se incluyen aquí los genes: *TRP2* o *DCT* (Dopachrometautomerasa) que produce la dilución del pigmento eumelanina; *MITF*, *EDN3*, *EDNBRB*, *PAX3* y *SOX10* que generan manchas blancas-; *BCL2* —encanecimiento del pelo—; *SNAI2* —manchas blancas y dilución de la capa—.

**b) Formación de melanosomas:** otro grupo importante de mutaciones de la coloración de la capa afectan a la formación de melanosomas, que son las organelas específicas de los melanocitos, donde se sintetiza y almacena el pigmento. Hay dos tipos principales de melanosomas: eumelanosomas, que contienen eumelanina negra y marrón; y feomelanosomas, que contienen feomelanina, pigmento que puede variar de rojo a amarillo. Aunque en el ratón se han descrito mutaciones en distintos genes implicados en la formación de los melanosomas, hasta ahora no se han asociado mutaciones en este grupo de genes con la coloración de las capas en el perro y el gato.

**c) Función del melanosoma:** otra clase de mutaciones se encuentran en genes que codifican proteínas localizadas en el melanosoma, fundamentalmente en el eumelanosoma, donde funcionan como componentes estructurales, proteínas de membrana todavía de función desconocida, o como enzimas para la síntesis de pigmento. Uno de los más interesantes es el gen *SILVER* (también conocido como *PMEL17*), que constituye un componente importante de las estructuras fibrilares de los eumelanosomas; las cuales se cree que forman la base sobre la que se deposita la melanina. Las enzimas que catalizan la formación de melanina a partir del aminoácido tirosina son codificadas por el gen albino *TYR* (tirosinasa), el gen pizarra (slaty) *DCT* y el gen marrón *TYRP1* (proteína 1 relacionada con la tirosinasa). Mutaciones en el gen underwhite (uw) *SLC45A2* (también conocido como *MATP*), que codifica una proteína transmembrana probablemente con función transportadora, dan lugar a una gran dilución de la capa. Otra proteína también localizada en el melanosoma es *SLC24A5* (también conocida como Mart1) ha sido relacionada con el *locus* dorado en el pez cebra y la piel clara en humanos. En caballos, una mutación en el gen *SLC36A1* ha sido asociada con la capa champagne.

**d) Transporte del melanosoma:** esta clase de mutaciones afectan al transporte de los melanosomas desde la región perinuclear del melanocito a las puntas de las dendritas, donde son exportados a los queratinocitos adyacentes. Se engloban en esta categoría mutaciones en los genes *MLPH*, *MYO5A*, *MYO7A* o *RAB27A* y permiten que los melanosomas se acumulen en la región perinuclear de la célula, resultando en la disminución de la pigmentación visible del pelo o dilución de la capa. Por el contrario, el gen supresor de la dilución *WDT2*, revierte los efectos de dilución producidos por los genes anteriores (no los de otros genes), aunque todavía no se conoce el mecanismo a través del cual produce este efecto.

**e) Regulación del tipo de pigmento:** un grupo interesante de mutaciones del color de la capa codifican proteínas que regulan que tipo de pigmento (*Figura 2*), eumelanina o feomelanina, es sintetizado por la célula en un momento determinado. La capa salvaje del ratón es de color agoutí —el pelo presenta bandas de distintos colores donde las puntas tienen eumelanina negra, el centro tiene feomelanina y la base tiene de nuevo eumelanina—. La conformación de esas bandas está regulada fundamentalmente por el gen extensión *MC1R* (receptor de melanocortina 1) y sus ligandos,  $\alpha$ MSH codificada por el gen *POMC1* (pro-opiomelanocortina 1) y el gen agoutí *ASIP* (proteína de señalización de agoutí). En ratón, se han descrito aproximadamente 100 alelos en el gen *ASIP* con distintos efectos sobre el fenotipo. La pérdida de función de este gen da lugar a la capa negra, mientras que mutaciones dominantes, como por ejemplo la expresión ectópica de *ASIP*, producen capas amarillas. En el caso del *MC1R*, la pérdida de su función da lugar también a capas amarillas. La pérdida de función del gen *POMC1* produce capas marrones. Otros genes también producen cambios en el tipo de pigmento sintetizado, dando lugar al color caoba o mahogany —gen attractin *ATRN*— y el mahoganoid —gen mahogunin *MGRN1*—, ambos genes implicados en la ruta de señalización del *ASIP*.

De los cientos de genes y alelos identificados en el ratón, y muchos menos en otras especies de mamíferos, solamente se han identificado 8 de 11 *loci* descritos en el perro y 7 de 10 en el gato. De los 15 *loci* con identidades moleculares en estas

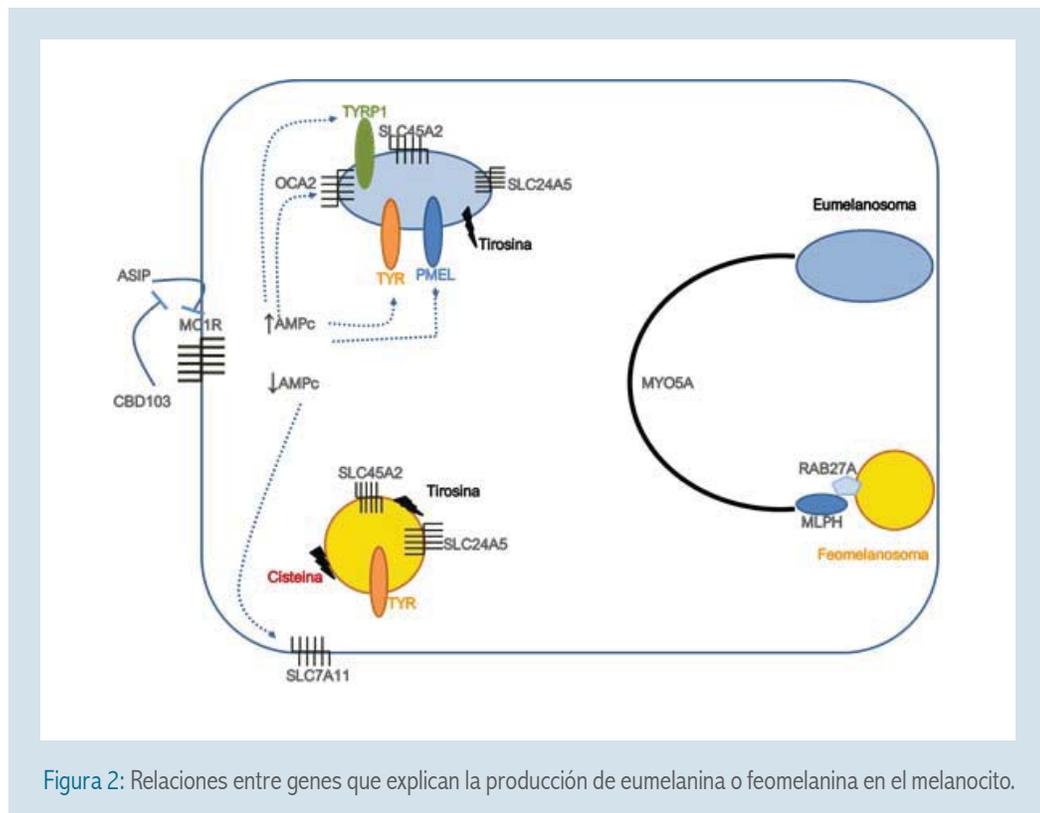


Figura 2: Relaciones entre genes que explican la producción de eumelanina o feomelanina en el melanocito.

dos especies, solamente tres carecen de homólogos<sup>1</sup> en otros mamíferos; como por ejemplo el *locus* Arlequín, el *locus* K en perros y el Tabby en gatos. Este hecho demuestra que son muy numerosos los genes implicados en la determinación de las capas, siendo un ejemplo muy ilustrativo de cómo genes diferentes pueden cooperar entre sí para determinar la apariencia general del pelaje y que éste último está condicionado en las diferentes especies por también muy numerosas mutaciones.

La siguiente clasificación de los genes y de sus alelos mutados asociados a una determinada capa permite entender los diferentes fenotipos que nos encontramos en el perro y en el gato. Esta se inicia con los genes que regulan el tipo de pigmento en las capas (negro, marrón, amarillo) para continuar con los genes implicados en el desarrollo del melanocito, la formación del melanosoma y su función y transporte, cuyas mutaciones generan diluciones y la aparición de patrones concretos.

## GENES QUE REGULAN EL TIPO DE PIGMENTO DE LA CAPA

Los genes que intervienen en el color sólido de la capa se pueden agrupar en dos categorías: la primera sería la de aquellos que actúan sobre el desarrollo, diferenciación, proliferación o migración de los melanocitos y dependen de la presencia de  $\alpha$ MSH —*locus* E o *MC1R*, *locus* A o *ASIP*, *locus* K o *CBD103* en el perro y el *locus* Orange en el gato—; y la segunda incluiría genes que actúan sobre la dilución de los pigmentos (*TYRP1*, *TYR*, *MLPH*, *PSMB7* y *locus* C y G en perro y *locus* I en el gato) (Figura 2). Estos genes presentan alelos bien conocidos, y otros no identificados todavía que muestran entre sí fenómenos de epistasia<sup>2</sup>.

### **Locus A: gen *ASIP* en el perro y en el gato**

Siguiendo la nomenclatura de Little de 1957, el *locus* A es el gen *Agouti* o *ASIP*. Es responsable de la formación de una proteína que actúa anulando la acción de la  $\alpha$ MSH sobre los melanocitos (Figura 2) y, por tanto, inhibe la activación de *MC1R*; por lo que es su antagonista. En las regiones corporales en las que la proteína está presente, el melanocito del folículo piloso no consigue responder a la  $\alpha$ MSH y por tanto no forma eumelanina, sino feomelanina. En regiones en las que no se expresa esta proteína, los melanocitos tienen toda la capacidad de generar eumelanina.

Tanto en el ratón como en el perro, los alelos del gen *Agouti* presentan una jerarquía de dominancia donde el alelo más recesivo (a) no permite la producción de la proteína agouti y por tanto habrá un fenotipo eumelánico (coloración negra). Otros alelos recesivos con dominancia sobre el alelo a, permiten la producción de pro-

---

<sup>1</sup> Se refiere a genes equivalentes en otras especies.

<sup>2</sup> Fenómeno de interacción entre alelos de diferentes genes.

teína agouti en las zonas ventrales por lo que allí habrá feomelanina (coloración amarilla). Los alelos sucesivos van añadiendo proteína, y por tanto feomelanina, en más regiones corporales por lo que se van añadiendo capas de feomelanina sucesivamente a medida que la serie alélica progresa de más recesiva a más dominante. En algunos alelos intermedios, las regiones dorsales tienen una producción de proteína agoutí a pulsos y resultan en un barrado típico en los que los pelos tienen la punta y la base de eumelanina y feomelanina en el centro.

En la especie canina, la serie alélica de este gen es la siguiente:  $A^Y$  (R83H o A82S) >  $a^w$  >  $a^t$  (SINE) >  $a$  (R96C).

En el perro, el alelo salvaje  $a^w$  produce un fenotipo denominado Agoutí, es decir; un tono grisáceo con aspecto moteado o de sal y pimienta. Es un color frecuente en los mamíferos (es el color de los lobos grises), cuyo aspecto se debe a la presencia de una banda amarilla sobre el fondo oscuro de la cubierta del pelo. La banda amarilla no aparece en el fenotipo no Agoutí (determinado por el alelo  $a$ ), de modo que cuando está presente ese alelo el pelaje adquiere un color más oscuro y uniforme. El alelo recesivo  $a$  es muy común en razas de perros pastor como el pastor alemán o el pastor shetland. El alelo  $A^Y$  es el alelo dominante, es muy común en perros, y se genera como consecuencia de dos mutaciones (A82S y R83H). Este alelo permite que la cubierta entera del pelo sea de color amarillo y la capa que genera es de color beis (fawn o sable) (Figura 3). El alelo  $a^t$  produce un fenotipo negro y fuego, vientre amarillo y resto del cuerpo de color oscuro, y se produce



por la inserción de un SINE<sup>3</sup>, aunque no se conocen los mecanismos moleculares que producen esa distribución. Dependiendo de las razas, la distribución de los dos colores negro y fuego o marrón y fuego es distinta: por ejemplo en el teckel, rottweiler o en el doberman pinsher, las marcas de color fuego son mínimas sin embargo en el airdaleterrier o beagle las regiones amarillas se extienden dorsalmente y representan una parte importante de la capa, limitando las regiones más oscuras a manchas en forma de silla de montar (saddle) en los laterales y la parte posterior.

En los gatos, el alelo ancestral Agoutí es  $A$  y no  $a^w$  como en el perro, ya que los gatos salvajes africanos no presentan un vientre pálido. Hay bastante variación en el bandeo del pelo entre gatos domésticos, hecho que se puede atribuir a la expresión de *ASIP* durante el ciclo del pelo. Sin embargo, solamente se ha descrito un alelo,  $a$ , asociado a una mutación con cambio de marco de lectura que genera una proteína inactiva responsable de la herencia recesiva de la capa negra ( $a$ ) (Figura 4). Al terminar de redactar esta monografía, se acaba de publicar un alelo nuevo  $A^{Phe}$  responsable en heterocigosis con el alelo  $a$  de la capa de los gatos de raza Bengal produciendo marcas más oscuras aunque no una capa completamente negra.



Figura 4: Gato de capa negra debido a su genotipo  $a/a$  de *ASIP*.

### Locus E: Gen *MC1R* en el perro y en el gato

El gen *MC1R*, también llamado *locus* Extensión, codifica un miembro de un grupo de siete proteínas receptoras de  $\alpha$ MSH y es el *locus* del receptor de la melanocortina 1. Esta proteína cuando está activada por  $\alpha$ MSH cambia la producción de feomelanina de los melanocitos a eumelanina. La activación de la proteína receptora produce mayores niveles de adenosin monofosfato cíclico (cAMP) e incrementa la actividad de la proteína quinasa. Este gen presenta, al igual que el gen Agoutí, diferentes alelos que tienen mayor o menor capacidad funcional, por lo que el alelo salvaje del gen *MC1R* permite un control de la producción de melanina por parte del gen *ASIP* determinado por la distribución regional de la proteína Agouti que inhibe la formación de eumelanina. Los alelos recesivos en el *locus* extensión son

<sup>3</sup> *Small Interspersed Nucleotide Element* o Elemento Nucleotídico Disperso y Corto es una secuencia corta (de unos 100-500 nucleótidos) que se encuentra en el genoma en múltiples copias.

el resultado de un receptor inactivo que no responde a la estimulación por  $\alpha$ MSH y producen un fenotipo completamente feomelánico. El *locus* Extensión actúa in-versamente al *locus* Agoutí en la mayoría de las especies en cuanto que el fenotipo dominante es completamente eumelánico y los alelos más recesivos son comple-tamente feomelánicos. Los alelos más dominantes del gen *Agoutí* y los alelos más recesivos del gen *MC1R* producen fenotipos feomelánicos, pero los alelos Agoutí más recesivos y los *MC1R* más dominantes producen fenotipos eumelánicos y los animales portadores de combinaciones de alelos *Agoutí* y *MC1R* con efectos po-tencialmente opuestos presentarán un fenotipo dictado por el gen *MC1R* más que por el gen *Agoutí*: esto demuestra que *MC1R* es epistático frente a *Agoutí*.

En el perro, la serie alélica de este gen es la siguiente:  $E^m$  (M264V) >  $E^+$  >  $e$  (R306ter) Los alelos del *locus* *MC1R* tienden a afectar la capa de pelo entera, por lo que este *locus* no produce patrones típicos como los alelos Agoutí que juegan entre dos tipos de pigmento. El *locus* *MC1R* es, en general, responsable de fenotipos completamente eumelánicos o completamente feomelánicos. Tiene tres alelos en el perro, siendo  $E^+$  el alelo salvaje que codifica un *MC1R* funcional que permite la señalización por ligandos de la melanocortina y por lo tanto la expresión de los alelos agoutí. El alelo recesivo  $e$  suele dar una capa *fawn* (color beis o amarillo) en la que el pelo es completamente feomelánico con piel y ojos oscuros. La mayor parte de las capas en las razas caninas son de tipo amarillo como resultado del alelo dominante de *ASIP*  $A^y$ , junto con el alelo  $E^+$ . Sin embargo, en razas como labrador, golden retriever o en el setter irlandés, el color amarillo o rojo se debe al alelo  $e$ , causado por la aparición de un codón<sup>4</sup> de terminación y que se encuentra en dos haplotipos diferentes, lo que significa que tiene dos orígenes distintos.

El alelo dominante  $E^m$ , causado por una sustitución M264V, produce una distribución de eumelanina (que puede ser negra, marrón o gris según los alelos presentes en otros *loci*) localizada en el rostro. Sin embargo, solamente es visible cuando existe una base feomelánica ( $A^y$ ) (Figura 3), el cuerpo completamente rayado (*brindle*), o en los perros negro y fuego, pero no aparece en perros eumelánicos, aunque estos pueden mostrarla cuando encanecen con la edad. Tampoco lo muestran los perros con cara blanca aunque lleven el alelo  $E^m$ . Recientemente, se ha detectado otro cambio en el gen *MC1R* (G78V) que se denomina  $E^G$  y que produce junto con  $a^t$  en *ASIP* un fenotipo dominó en la raza afgana y *grizzle* en la raza saluki (Figura 5); es un patrón de color en el que aparece una mezcla de pelos marrón o fuego, a veces blancos con negro sin patrón definido y  $k^y/k^y$  en el gen *CBD103* (ver siguiente apartado), dando un aspecto gris. Suele aparecer también una mancha en el dorso en forma de silla de montar (*saddle*), que antes se había definido como un alelo de *ASIP* (alelo  $a^s$ ) pero que parece estar asociado al polimorfismo  $E^G$  y no a un alelo de *ASIP*.

<sup>4</sup> Codón o triplete se refiere a los tres nucleótidos de la cadena de ARN que van a dar lugar a un determinado aminoácido.



Figura 5: **A.** Perros de raza afgano con fenotipo dominó. **B.** Perro raza saluki representativo de la capa grizzle.

En el gato, el *locus* Orange es responsable de la capa feomelánica en la mayoría de los individuos (ver la definición de este *locus* más abajo), pero existe una forma autosómica recesiva conocida como ámbar que segrega en la raza bosque de noruega y que se identificó como una sustitución con cambio de sentido<sup>5</sup> (D84N) en el gen *MC1R* que inactiva la proteína, dando lugar a ese color (Figura 6). Los alelos *O* del *locus* Orange y del *MC1R* generan la producción de feomelanina en vez de eumelanina, pero sus efectos se pueden distinguir en la aparición de marcas *tabby* (ver la definición de esta capa más abajo). En gatos con el genotipo  $O/O-E^+/E^+$ , el componente claro del patrón *tabby* es naranja y el oscuro es un naranja más intenso. Sin embargo en el genotipo  $o^+/o^+$  el componente claro del patrón *tabby* es naranja pero el oscuro es marrón o negro que suele aclararse con la edad.



Figura 6: Gato de la raza bosque de Noruega de capa ámbar.

### **Locus K: Gen *CBD103* en el perro**

Al margen de estos dos genes (*MC1R*, *ASIP*), en el perro hay otro *locus* con una actividad distinta que produce un alelo llamado negro dominante, que genera un fenotipo completamente eumelánico muy común en perros, que difiere del fenotipo producido por el alelo recesivo Agoutí (*a*) que produce una capa negra recesiva.

<sup>5</sup> Indica un polimorfismo que produce el cambio de un aminoácido por otro.

Corresponde al gen *CBD103*, identificado en 2007, y codifica un péptido de tipo *defensin* implicado en la formación de proteínas anti-microbianas. Estos péptidos son de gran importancia, ya que operan en mamíferos tanto en respuestas inmunes innatas como adaptativas. En el caso del *locus K*, se trata de un péptido  $\beta$ -*defensin* que tiene un papel en la pigmentación y se une al receptor de melanocortin 1 (*MC1R*, que controla no solo la pigmentación sino también la inflamación y el comportamiento de la alimentación) y en cuyo gen se ha identificado una mutación que resulta en la pérdida del primer amino ácido maduro de la proteína. Los *CBD103* mutados producen péptidos  $\beta$ -*defensin* que son más eficientemente secretados por las células y presentan más afinidad con el *locus MC1R* (que controla la producción de eumelanina) que el péptido salvaje. *CBD103* compite con el gen *ASIP* para unirse a ese receptor. La proteína de señalización Agoutí antagoniza al *MC1R*, resultando en la producción de feomelanina, pero tanto el alelo salvaje como el mutado de *CBD103* eliminan la proteína *ASIP* en ratones transgénicos con el resultado de un pelo negro. Una conclusión razonable es que la abundante e incrementada afinidad por el *locus MC1R* permite a los  $\beta$ -*Defensin* inhibir a *ASIP* en los melanocitos, permitiendo la producción de eumelanina y pelo negro. La actuación del gen *CBD103* solo se ha descrito en perros.

En este gen la serie alélica es  $K^B > k^{br} > k^y$  o  $k^+$ .

El *locus* se denomina *K* por la última letra de la palabra "black" por ser el *locus* que causa el color negro dominante (alelo  $K^B$ ). Los otros dos alelos producen o bien un fenotipo rayado (*brindle*  $k^{br}$ ) o un fenotipo en donde el alelo salvaje  $k^+$  es recesivo frente a los dos anteriores. El alelo  $K^B$  es una delección de 3 pb en el gen *CBD103* que produce la pérdida de una glicina. El segundo alelo  $k^{br}$  genera un patrón irregular de rayas negras sobre un fondo beis o amarillo, que es común a muchas razas y solamente aparece en áreas feomelánicas del cuerpo. La expresión de ambos alelos necesita un alelo funcional de *MC1R* (por lo que con el alelo  $k^+$  de *MC1R* no aparece; los alelos *K* son hipostáticos frente a los alelos *MC1R*). La extensión del rayado varía mucho: en algunos perros, puede haber una capa amarilla con algunas rayas negras, mientras que otros perros tienen tanto rayado que parecen erróneamente negros (como por ejemplo en el boston terrier de la Figura 7), especialmente cuando el rayado se super impone sobre un patrón feomelánico más oscuro. Algunas razas que presentan *brindle* son mastín, bóxer, gran danés, boston terrier y whippets (Figura 7).

### **Locus Orange ( $O > o^+$ ) en el gato**

Es un *locus* ligado al cromosoma X responsable del color de capa naranja, que es muy común en los gatos. Es un ejemplo clásico de variación ligada al sexo, en el que los machos hemicigotos (serán haploides para ese *locus* ya que los machos sólo tienen un cromosoma X), y las hembras homocigotas para el alelo Orange *O* son naranja, por la producción exclusiva de feomelanina. Las hembras ( $O/o^+$ ) presentan un patrón en mosaico, en el que los pelos naranjas y no naranjas están dispersos en parches y es consecuencia de la inactivación al azar, muy tempranamente en el desarrollo, de uno de los cromosoma X, herencia celular epigenética



Figura 7: Individuos de las razas Boston Terrier y Mastín, ambos con capa brindle ( $k^{br}/k^{br}$ ).

del estado de inactivación, y mezcla incompleta de clones celulares posteriamente en el desarrollo. Las células pigmentarias producirán o bien pigmento naranja o no naranja (este último según la base genética de los otros *loci* que intervienen en la pigmentación) dependiendo del cromosoma X que es inactivado. Cuando hay una base de manchado blanco, el patrón naranja se llama calicó y se caracteriza por parches de color más definidos y mayores. El tamaño de los parches está correlacionado con la cantidad de manchado, lo que sugiere una relación entre la muerte de las células pigmentarias causadas por los alelos dominantes del locus White W (mas abajo) y la extensión de la mezcla celular después de la in-activación del cromosoma X. Por eso en gatos tortuga, con un número normal de células pigmentarias en desarrollo, la mezcla de los diferentes tipos celulares resulta en un mosaíco tipo *patchwork*. La interacción entre el tamaño del parcheo y el manchado blanco evidencia que el producto del *locus* Orange actúa de forma autónoma para influir sobre el cambio de tipo de pigmento. Los gatos O/O-A/A y los gatos O/O-a/a tienen una apariencia idéntica, lo que indica que O es epistático sobre *ASIP*.

En este gen, la serie alélica es  $O > o^+$ . No se ha identificado el gen responsable correspondiente a este *locus* ni ninguna de sus mutaciones, por lo que de momento se le asignan los alelos salvaje  $o^+$  que es recesivo sobre el alelo mutado O.

## GENES QUE PERMITEN LA DILUCIÓN DEL PIGMENTO

La dilución del pigmento refleja la disminución, bien en la producción, o en la transferencia de los melanosomas a los queratinocitos, y es el resultado de algunas mutaciones en genes que intervienen en la biogénesis de los melanosomas, la síntesis de pigmento, o en el transporte de los melanosomas. La eumelanina y la feomelanina difieren en el contenido en aminoácidos (el segundo es rico en cisteína y el primero carece de ella), su solubilidad (la eumelanina está más poli-

merizada y por lo tanto es más insoluble), y en su estructura (la eumelanina está estructurada en gránulos ovoides, mientras la feomelanina aparece en gránulos menos estructurados y más esféricos). Los fenotipos de dilución afectan a la eumelanina o a la feomelanina. Hay al menos cinco *loci* conocidos que modifican la intensidad del color de la capa en el perro: B (Brown), C (Albino), D (Dilute), G (Encanecimiento progresivo), I (inhibidor de la melanina) también conocido como Silver, y cuatro en el gato: B (Brown, Canela), C (Albino, Siamés, Birmano), D (Dilute), I (Inhibidor).

### **Locus Brown (gen *TYRP1*)**

El *locus* B, según la nomenclatura de Little, o gen *TYRP1*, corresponde al gen codificante de la proteína relacionada con la tirosina tipo 1 que tiene un papel importante pero mal documentado. Al estar las melaninas formadas a partir de tirosina y cisteína mediante un proceso de catálisis, la enzima más importante en este proceso es la tirosinasa, que es esencial para la síntesis de melanina. El alelo recesivo del *locus* Brown reduce la actividad de *TYRP1* y resulta en que todas las regiones que son eumelánicas o de tipo negro, se sustituyen por el tipo marrón, en el que la catalasa que suele estar implicada en la melanogénesis no puede proteger la eumelanina de la acción de peróxido de hidrógeno producido durante la melanogénesis, dando lugar a la aparición del color marrón. Por lo tanto, este gen determina el color del pigmento eumelánico.

La serie alélica del gen *TYRP1* en el perro es:  $B > b^s - b^d - b^c$ . Los dos alelos principales son B, que produce pigmento negro y b que da lugar a pigmento marrón. El alelo salvaje B permite la expresión de eumelanina, dando lugar a eumelanina oscura. El alelo marrón b es recesivo, y da lugar a eumelanina marrón. El color resultante se suele llamar hígado o chocolate. El alelo b cambia también el color de la piel (trufa y almohadillas) de negro normal a un color hígado o más color carne. El color de los ojos también es más claro en perros marrones que en perros negros. Aparece el alelo recesivo por ejemplo en el Pastor australiano, Golden Retriever, Pointer y Spaniel. El alelo B en combinación con  $a^w$  (alelo salvaje de *ASIP*), produce el color normal Agoutí, pero produce un color oscuro en combinación con  $a/a$ . El genotipo  $A^y/-$  para *ASIP* y  $b/b$  para *TYRP1* produce un color marrón claro llamado canela y el genotipo  $a/a$  en combinación con  $b/b$  produce un color marrón más denso.

En el perro que tiene un genotipo  $e/e$  para *MC1R* o perros que son *fawn* o *sable* con un alelo E para *MC1R* y un alelo  $A^y$  o  $a^w$  en *ASIP*, los efectos de los alelos recesivos de *TYRP1* se ven en primer lugar en la trufa y las almohadillas. En algunas razas como el labrador retriever, los perros de color amarillo con una nariz marrón no se aceptan en concursos y, por tanto, resulta de interés genotipar los individuos para conocer si son portadores del alelo mutado, aunque este alelo no está asociado con ningún efecto sobre la salud. En otras razas, como en algunas de caza, la presencia de ese alelo es deseada. Se han descrito tres mutaciones recesivas, la primera de ellas ( $b^s$ ) se genera por un codón de terminación prematuro en el exón 5 (Q331\*) (c.991C>T), la segunda ( $b^d$ ) por una delección de una prolina

también en el exón 5 (c.1033\_1035del, p.P345del), y por último una tercera ( $b^c$ ) que es el resultado de la sustitución de una serina por una cisteína (S41C) en el exón 2. Aunque los tonos de marrón varían entre perros, no hay una correlación consistente entre una combinación concreta de alelos  $b$ , por lo que cualquiera de las mutaciones descritas se denomina alelo  $b$ . En algunas razas como el doberman pinscher y en el pastor australiano, el color marrón se denomina erróneamente rojo.

Se ha identificado una epistasia recesiva entre *MC1R* y *TYRP1*. Los dos alelos  $B$  y  $b$  producen pelaje negro y marrón respectivamente, pero el alelo  $e$  de *MC1R* es epistático sobre ellos, dando lugar a pelaje de color dorado. Así, ambos genotipos  $B/-$ ;  $e/e$  y  $b/b$ ;  $e/e$  provocan fenotipo dorado mientras que  $B/-$ ;  $E/-$  y  $b/b$ ;  $E/-$  dan lugar respectivamente a fenotipos negro y marrón. Este caso de epistasia no está provocado por un bloqueo de la ruta que causa color oscuro, sino que lo que hace el alelo  $e$  es impedir que el pigmento se deposite en los pelos, aunque estos perros dorados producen los pigmentos negro y marrón como se aprecia en su trufa, boca y almohadillas plantares.

En el gato, encontramos dos alelos *TYRP1*, el alelo  $b$  color chocolate (como aparece en la raza Havana Brown) y el  $b^1$  color marrón claro o canela, responsables de dos diluciones de la capa diferentes. El color canela que aparece como un marrón rojizo es característico de la raza abisinio (Figura 8) y se debe a una mutación sin sentido<sup>6</sup>, sin embargo el color chocolate típico del Burmés o Siamés se asocia a dos mutaciones en el locus  $C$  o albino (gen *TYR*) (ver más



**Figura 8:** **A.** Gato de la raza abisinio en el que se puede ver su característica capa canela ( $b^1/b^1$ ). **B.** Gato de la raza havana brown con su color chocolate ( $b/b$ ). **C.** Hembra de la raza golden retriever de capa crema con el genotipo  $AY/-$ ;  $e/e$ ;  $B/-$ ;  $d/d$  para los genes *ASIP*, *MC1R*, *TYRP1* y *MLPH* respectivamente.

<sup>6</sup> Indica un polimorfismo que genera la aparición de un codón stop o de terminación.

abajo). La jerarquía alélica en el *locus* B es  $B^+ > b > b^1$  que corresponde a la intensidad de la dilución con los alelos más oscuros, siendo dominantes sobre alelos más claros. Los dos alelos chocolate y canela son alelos con pérdida de función parcial el primero y total el segundo. El resultado es muy parecido al que aparece en el perro.

### **Locus d o dilución (gen *MLPH*)**

Este *locus* es el responsable de la dilución de la eumelanina y la feomelanina a un color tipo azulado o plateado y crema, respectivamente. Se debe a un pinzamiento perinuclear del melanosoma, y a una distribución anormal del melanosoma en el pelo. Se ha visto que hay una alteración en el transporte del melanosoma que implica a la proteína melanophilin (Mlph), miembro de la subfamilia exophilin de las proteínas efectoras Rab, que forman un complejo ternario con Rab27a (una ras-GTPasa) y una proteína miosina Myo5a que está involucrada en el transporte de los melanosomas a lo largo del cito-esqueleto de actina. Estas dos últimas proteínas también presentan mutaciones en el ratón que afectan a la hematopoyesis y a la función nerviosa, dando lugar en la especie humana el síndrome de Griscelli. Este síndrome presenta tres subtipos en función del gen mutado (*MYO5A*, *RAB27A* y *MLPH*), todos ellos acompañados de hipo-pigmentación, y de deficiencias neurológicas e inmunes que pueden ser deletéreas. En el caso del subtipo producido por mutaciones en el gen *MLPH*, solamente se ve afectada la pigmentación, habiendo sido identificadas en ratón, humano, perro y gato las mutaciones causales.

En los perros con capa diluida (y también un aclaramiento de los ojos y la piel), la piel pigmentada con eumelanina o feomelanina aparece más pálida, de tipo *fawn*, *silver*, marrón pálido, o también *isabela* o *lila* (como se denomina en la raza Teckel y en el sharPei respectivamente) (Figura 9), y corresponde a diferentes polimorfismos, aunque no reciben una denominación específica y son llamados d, frente al alelo salvaje  $D^+$ , que permite un color pleno. Cuando la capa es feomelanina el cambio no es muy drástico, y a veces no es fácil observar la dilución como ocurre en capas eumelánicas (las mutaciones transforman el negro a azul-gris, el hígado a *fawn* claro, y la feomelanina a crema). En el gato, se han descrito dos mutaciones de *MLPH*, la más frecuente produce un cambio en el marco de lectura (genera la sustitución de arginina por histidina en el exón 7 (R199H) y la segunda consiste en un cambio nucleotídico (C/T) en el exón 2; ambas mutaciones causan la dilución del color en muchas razas diferentes como, por ejemplo, en la raza azul ruso (Figura 9). Tanto en el perro como en el gato, una de las mutaciones parece haber sido seleccionada y ampliamente distribuida, a pesar de que los demás polimorfismos descritos pueden ser específicos de razas como el sharpei, el pastor de brie, el san bernardo, dogo alemán, braco de weimar o el caniche. El color es evidente ya al nacimiento y en algunas razas, el fenotipo diluido se acompaña de anomalías de la capa, como en algunos perros que presentan tintes metálicos. El color de la trufa es más azulado en animales homocigotos recesivos.



Figura 9: **A.** Gato de raza azul ruso con su capa diluida característica. **B.** Perros de la raza sharpei con capa diluida.

### **Locus Grey o Encanecimiento progresivo (G) en el perro**

El encanecimiento progresivo es una dilución de la eumelanina de negro a gris que se observa en algunas razas de perro como el caniche, kerry blue terrier o el pastor de brie. No se conoce el gen, pero comparte muchas características con el *locus* dominante grey del caballo, que está causado por una alteración reguladora que incrementa la expresión de dos genes vecinos (Syntaxin-17 y Nr4a3). En el perro este encanecimiento no va acompañado de melanoma, ni vitíligo, como en el caballo, ignorándose actualmente cual es la base molecular de esta alteración del pigmento.

### **Locus C o albinismo (gen *TYR*) en el gato**

El albinismo óculo-cutáneo se identificó en el ratón como consecuencia de la falta de actividad del gen Tirosinasa o *TYR*, que codifica una proteína transmembrana del melanosoma cuyo dominio intra-melanosómico cataliza el primer paso, limitante, de la síntesis tanto de eumelanina como de feomelanina. En el ratón, los alelos asociados a la variación del gen *TYR* son el himalaya (ch), albino (c), y chinchilla que se asocian a acromelanismo, es decir, a la restricción de pigmento a las extremidades del cuerpo, albinismo completo o dilución preferencial de feomelanina respectivamente. El hecho de que sea un fenotipo acromelánico se muestra en el hecho de que el pigmento se restringe típicamente a regiones del cuerpo en las que la pérdida de calor es mayor (el hocico, las orejas, patas y cola). Este acromelanismo también se encuentra en otros mamíferos (conejos, hombre) pero no en el perro. En el gato se han descrito dos alelos del gen *TYR*: el alelo siamés (c<sup>s</sup>), cuya causa es una sustitución conservada, y el burmés (c<sup>b</sup>), que produce un cambio del marco de lectura que supone una inserción de 18

amino-ácidos causada por un *splicing*<sup>7</sup> anormal. El gato siamés ( $c^s/c^s$ ) presenta las extremidades oscuras y un cuerpo casi blanco. El gato burmés ( $c^b/c^b$ ), sin embargo, tiene un gradiente moderado de dilución de la pigmentación, y presenta un cuerpo más oscuro que el siamés. Los dos alelos son recesivos con respecto a  $C^+$ , y aditivos entre ellos, presentando los heterocigotos ( $c^s/c^b$ ) un fenotipo intermedio de color visón característico de la raza tonquinés. Ambos alelos se deben a sendas mutaciones sin sentido en residuos conservados de dominios funcionales del gen *TYR*. También se ha descrito un alelo, que carece de función y que causa albinismo óculo-cutáneo, asociado con una capa completamente blanca, ojos rojos, y a menudo, defectos visuales al ser necesario la melanina en las células epiteliales para realizar una proyección normal de los axones retinales. La raza siamese se ha estudiado ampliamente debido a su visión monocular resultado de las anomalías del eje retinal. El albinismo completo es raro en el perro, aunque aparece esporádicamente en algunas razas como el pekinés, y aunque no está demostrado, parece ser producido por un alelo con pérdida de función como en el gato. La mayoría de los gatos blancos no son albinos verdaderos, sino que presentan el alelo dominante *White* ( $W^T$ ), un alelo  $c^s$ , o  $c^b$  sobre una base feomelánica (O). Los alelos  $c^s$  y  $c^b$  parecen tener suficiente actividad para generar eumelanina pero no para la síntesis de feomelanina, por eso tienen una dilución preferencial de la feomelanina, lo que produce el fenotipo chinchilla (bandeo de eumelanina alterando con feomelanina de color crema) en muchas especies. En el perro se han descrito otros dos alelos raros y poco documentados: el alelo *dondo*  $C^d$ , y *cornaz*  $C^b$ . *Dondo* es blanco con ojos negros, y *cornaz* es blanco con ojos claros o azules, llamado en ocasiones albino de ojos azules. Se encuentran en la raza Pomerania y la raza Pekinés.

### Inhibidor de la Melanina ( $I > i^+$ ) en gatos

Este *locus*, de acción dominante, es responsable de una dilución de pigmentación que ocurre en un gradiente que va del extremo a la base del pelo, siendo las puntas de los pelos más pigmentados. En este caso el alelo  $I$ , que causa esa dilución, se produce porque afecta al número de gránulos de pigmento, y no a la intensidad de pigmento producida por esos. Esto puede ser consecuencia de una interrupción gradual de la transferencia de melanina o de su biosíntesis, o debido a una interrupción prematura de la melanogénesis al haber una regresión del melanocito y/o apoptosis. Este patrón solamente se ha descrito en gatos, y se ha llamado *silver*, aunque hasta el momento no se ha localizado ninguna mutación en ninguno de los 17 genes ubicados en la región del cromosoma D2 asociada con este fenotipo.

En un gato *silver* con capa *tabby* (que presenta un alelo  $I$  que hace visible el patrón *tabby*), en los pelos claros del atigrado la pigmentación se restringe al extremo,

---

<sup>7</sup> Se refiere a la eliminación de los intrones mediante el reconocimiento de secuencias que flanquean el final de un intrón y el principio del exón en la secuencia de ARN mensajero.

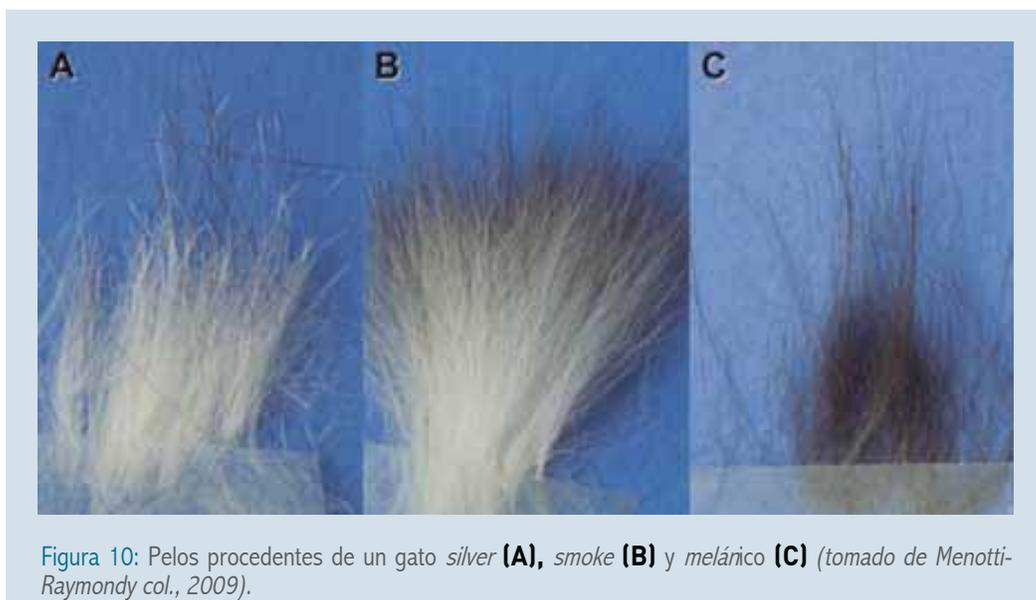


Figura 10: Pelos procedentes de un gato *silver* (A), *smoke* (B) y *melánico* (C) (tomado de Menotti-Raymond col., 2009).

pero no se detecta la dilución en los pelos oscuros que no son atigrados, lo cual tiene como resultado un contraste fuerte que permite que el patrón *tabby* sea mucho más visible (Figura 10). Esto sugiere que el efecto del alelo *I* intensifica las áreas de feomelanina en comparación con las de eumelanina. Sin embargo, en las razas de pelo largo, como el persa o el angora, el alelo *I* también diluye el negro sólido (*a/a*). Aquí lo que parece ocurrir es que la pigmentación se extiende más en el pelo, pero se diluye o está ausente en la base, dando como resultado un aspecto diluido llamado “*smoke*” o “humo”. Esta interacción del alelo *I* con *Tabby*, *Orange* y *ASIP* ha generado una nomenclatura de fenotipos entre los criadores de gatos: *cameo*, *chinchilla*, *sombra*, *silver*, *smoke*, o *tipped*.

## GENES QUE INTERVIENEN EN LA APARICIÓN DE PATRONES DE PIGMENTACIÓN

Los patrones de pigmentación, solo presentes en el gato, pueden ser de dos tipos: en función de la forma y lugar del cuerpo en los que aparecen de forma variable, o tener características definidas como son las marcas *tabby* en el gato. Estos patrones son una composición de dos rasgos: el primero una base clara, en la que los pelos tienen bandas Agoutí, y el segundo unas marcas negras, en las que los pelos no presentan bandas. Los fenotipos resultantes se suelen agrupar en cuatro categorías: *mackerel*, *blotched*, *spotted*, y *ticked* siendo los tres primeros una variación en el tamaño y tipo de los patrones. Los gatos *mackerel* presentan una base oscura con rayas verticales; en los *blotched*, el componente oscuro se organiza en olas y en los gatos *spotted*, forma manchas tipo guepardo, características de dos razas (Oicat y Mau egipcio). El fenotipo *ticked* es característico de las razas abisinio y singapur, en las que los patrones *tabby* oscuros se han eliminado de la mayor parte del cuerpo dejando solamente unos pelos con bandeado Agoutí (o *ticked*). Aunque se postuló

que estos cuatro fenotipos correspondían a un solo *locus*, se ha visto recientemente que se trata de dos: *tabby* y *ticked*. Por otro lado, la presencia en homocigosis del alelo recesivo a del ASIP (*a/a*), enmascara el patrón de bandas producido por estos loci.

### **Tabby ( $Ta^M$ o $Ta^+$ > $Ta^b$ ) en el gato**

La variación alélica en el *locus Tabby* altera la forma pero no el color de las marcas, lo que sugiere que el gen responsable participa en el establecimiento del patrón pero no en su generación. Se ha asociado a una aminopeptidasa Q transmembrana (TAQPEP), que codifica una proteína de membrana de tipo II, cuyo ectodominio de tipo metaloproteasa se puede partir en el espacio extra-celular, contribuyendo de forma importante en la formación de patrones de pigmento.  $Ta^M$  es el alelo ancestral o alelo salvaje, que se caracteriza por dar lugar a un patrón *mackerel* o *caballa*, observable en los gatos salvajes africanos (Figura 11). Se han descrito tres mutaciones que dan lugar al alelo  $Ta^b$ : dos sin sentido, S59ter y W841ter, que hacen aparecer un codón de terminación; y otra con cambio de sentido en regiones conservadas (D228N), todas ellas haciendo aparecer indistintamente el fenotipo *blotched* (Figura 11). Esta capa no se distingue en función de que el alelo esté en homocigosis o en heterocigosis compuesta. Aunque el fenotipo *blotched* es recesivo, los gatos con ese fenotipo son muy comunes en el norte de Europa, y se les considera a menudo como un *tabby* clásico que Linneo entendía como el rasgo que distinguía los gatos domésticos de los gatos salvajes. Este fenotipo parece dar al gato que lo porta, una ventaja en los caracteres relacionados con la *fit-ness* (adaptación, reproducción), lo que explicaría su elevada frecuencia. Sin embargo, salvo una mutación concreta en el guepardo (*Acinonyx jubatus*), los polimorfismos en el gen TAQPEP, que conllevan pérdida total de función, no se conocen en otros mamíferos, y la existencia de tres alelos *Ta* diferentes refleja la selección artificial que se ha realizado en gatos de la misma manera que en el gen *TYRP1* del perro.

### **Ticked ( $Ti^A$ > $Ti^+$ ) en el gato**

Los gatos que presentan el alelo  $Ti^A$  no muestran patrones de tipo *tabby* a pesar de que su genotipo se lo permita (Figura 11), lo que indica que el *locus Ticked*



**Figura 11:** Gatos con patrón *ticked* y *tabby*: *ticked* (A), *caballa* o *mackerel* (B) y *blotched* (C). Existe una jerarquía en los patrones de la capa observada en los gatos: el alelo  $Ti^A$  (ausencia de patrones como en la raza abisinio) domina sobre la capa manchada (debida al locus *W*), que domina sobre el patrón *mackerel*  $Ti^M$  que a su vez es dominante sobre el patrón *blotched*.

es epistático sobre el *locus Tabby*. Es posible observar un patrón *tabby* residual en las extremidades, cara y cola en los heterocigotos  $Ti^A/Ti^+$ . El fenotipo *ticked* es poco común en occidente aunque muy frecuente en algunas partes de Asia oriental. Se pensó que tanto el *locus tabby* como el *ticked* representaban el mismo *locus*, pero el gen responsable de *ticked*, aunque todavía no identificado, se localiza en una región de 17 cM en el cromosoma B1. Los gatos salvajes africanos (*Felis sp.*) presentan marcas *tabby* por lo que se dedujo que  $Ti^A$  es un alelo derivado del *locus Tabby*; sin embargo, el fenotipo *ticked* aparece en otros félidos como el león, el caracal, el jaguar y el puma (en el león y en el puma los patrones *tabby* son aparentes en los animales jóvenes), por lo que se ha sugerido que el fenotipo *ticked* ha surgido varias veces de forma independiente durante la evolución felina.

## GENES QUE INTERVIENEN EN LA APARICIÓN DE MANCHAS

### **Locus S, Manchas blancas $S > s^l > s^p > s^w$ en el perro**

Las manchas blancas en mamíferos ocurren en regiones donde la piel o los folículos pilosos carecen de melanocitos. Esta ausencia de melanocitos puede ser consecuencia de diferentes mecanismos: fallo de los melanoblastos para diferenciarse de la cresta neural, fallo en la migración a regiones de la piel, o muerte una vez que han migrado.

El *locus S* determina la presencia o ausencia de manchas, controlando el desplazamiento de grupos de melanocitos por la superficie del embrión en desarrollo. El genotipo  $S/-$  determina la ausencia de manchas y  $s/s$  produce un patrón de manchas llamado picazo en caballos. Este patrón se impone sobre cualquiera de los colores de pelaje mencionados anteriormente con la excepción del albino.

En el perro, se conocen mutaciones en el gen *MITF*, que interviene en varios procesos del desarrollo, al regular la diferenciación de los melanocitos derivados de la cresta neural. Los efectos que producen las mutaciones en este gen incluyen, entre otras, la reducción del tamaño de los ojos, o la sordera temprana, afectando también al color de la capa en el ratón, la aparición de manchas o la pérdida total de pigmentación. Little en 1957 pensó que había un solo *locus* responsable de las manchas blancas en el perro y lo denominó *locus S* definiendo 4 alelos:  $S$  como alelo dominante que genera un color sólido;  $s^l$  también llamado *Irish spotting* que produce un patrón con vientre blanco, a menudo un collar blanco, y no siempre marcas blancas en la cara;  $s^p$  es el alelo piebald, que hace aparecer manchas blancas al azar por el cuerpo del perro; y  $s^w$  en el que el perro es casi blanco, aunque suele presentar algún color en la cara (Figura 12).

Los trabajos realizados hasta la fecha sobre este *locus* encontraron una asociación entre el gen *microphthalmia-associated transcription factor* (*MITF*) y las



Figura 12: **A.** Color piebald en un perro de raza beagle  $s^p/s^p$ . **B.** Bóxer blanco  $s^w/s^w$ . **C.** Posible capa *irish* en un perro de la raza podenco ibicenco ( $s^i/s^i$ ).

manifestaciones descritas en el párrafo anterior. *MITF* tiene varios transcritos<sup>8</sup>, que se expresan en diferentes órganos y, en particular el que se expresa en las líneas celulares de melanocitos, presenta dos alternativas casi idénticas, salvo en una inserción que en la isoforma produce la inclusión de 5 aa (ACIFPT). El transcrito se identifica como *MITF-M*<sup>+</sup> y *MITF-M*<sup>-</sup> cuando aparece o no la inserción, y ambos transcritos parecen tener efectos diferentes. Parece que el segundo generaría un blanco sin otros efectos deletéreos como la sordera, con más afinidad para unirse a las regiones E-box de los promotores que el primero de ellos. Además de esta mutación, también se ha identificado un SINE insertado en la región promotora del gen a 3167 pb antes del inicio del primer codón del gen *MITF*, que explica la ausencia de pigmentación en los perros  $s^w/s^w$ , aunque no en los individuos con patrones *irish* que presentan los laterales blancos, una banda blanca alrededor de todo o la mayoría del cuello, y una cara blanca o banda blanca. Parece que el SINE afecta la forma melanocítica y no la otra forma, por lo que los perros con la inserción del SINE son blancos, pero esta falta de pigmentación no viene acompañada por los demás efectos, como la sordera, el desarrollo anormal de los ojos, etc. La inserción del SINE por sí sola no explica las manchas blancas, y estaría asociada a un conjunto de mutaciones todavía no identificadas que serían las causantes de esta manifestación. También aparecen mutaciones en otros genes como *PAX3* y *SOX10*. Este último gen está situado cerca de la región de potenciación del promotor de *MITF*, por lo que a pesar de que no se ha podido todavía establecer una asociación con los patrones de manchas blancas, parece que genera unos cambios conformacionales que afectan al gen *MITF*, y en particular al SINE insertado en la región promotora de éste. Aunque en *MITF* otra mutación intrónica está asociada a la presencia de manchado de tipo *piebald* en la raza Terranova y sus cruces, el SINE sería una

<sup>8</sup> Un transcrito es una secuencia de ARN mensajero que depende de los polimorfismos existentes en la cadena de ADN

mutación “antigua”, ya que aparece en varias razas consideradas ancestrales (Akita, SharPei y otras razas asiáticas).

### **Locus W White spotting ( $W^T > W^h > W^l > w^+$ ) en el gato**

En el gato, las manchas blancas aparecen, al igual que en el perro, de forma muy variable. Hay gatos con una extensa despigmentación asociada a sordera, y manchas blancas que afectan preferentemente la zona ventral y no afectan la cabeza y la cola. Se definen cuatro fenotipos diferentes: despigmentación total, manchado, manchado parcial, y capa sólida. Todos ellos se deben a un solo gen con cuatro alelos, en el que el alelo  $W^T$ , que permite una despigmentación total, tiene un efecto epistático sobre el alelo que da manchado parcial, asociándose con la aparición de ojos de color azul, ausentes en los demás



**Figura 13:** Los alelos W del gen Kit explican las manchas blancas en el gato. Probablemente, los gatos de la foto sean heterocigotos para los alelos menos dominantes por ejemplo  $W^h/W^l$  o incluso  $W^h/w^+$  y muestran las áreas pigmentadas de naranja por lo que tienen que ser  $O/Y$  o  $O/O$  para el locus Orange sobre un fondo *Tabby* que aparece en la cola ( $Ta^M/Ta^M$ ).

fenotipos W (Figura 13). Estos fenotipos no se deben al gen *MITF*, como en el perro, sino al gen *KIT*, aunque todavía se desconocen las mutaciones asociadas. El gen *KIT* codifica un receptor de tirosina quinasa que facilita la supervivencia de los melano-blastos y melanocitos, y su migración durante el desarrollo, habiéndose descrito más de 100 alelos en el ratón, algunos de ellos asociados con la supervivencia de células sanguíneas y células germinales. *KIT* es un buen candidato para explicar el fenotipo de ojos azules que se asocia con una pigmentación reducida del iris, del coroides, y del *tapetum lucidum*, que es una capa celular que aparece detrás de la retina, pero que no afecta al epitelio pigmentado de la retina y, por tanto, no está asociado a disfunción visual. La explicación de que el gen implicado sea *KIT* pero que no aparezcan otras patologías es que la expresión de *KIT* solamente se vería afectada en los melanocitos de forma análoga a lo que ocurre con *MITF* en perros.

En el perro, se ha descrito recientemente la aparición de una nueva mutación en el gen *KIT* (una inserción de 1 base en el segundo exón del gen) en una subpoblación de pastor alemán que causa manchas blancas en la capa, y es letal en homocigosis.

### **Locus Merle en el perro**

Es una capa compuesta de áreas con un patrón irregular de pigmentación diluida. Es una mutación de dominancia incompleta que se debe a la inserción de un SINE

entre el intrón 10 y el exón 11 del gen *SILV* (llamado ahora *PMEL*). Se denomina alelo M, siendo el alelo m el salvaje que da una pigmentación normal. Los individuos heterocigotos tendrán una dilución baja o moderada en ciertas áreas de su cuerpo (*merle*, también conocido como *mirlo*) y los que son M/M serán *dobles merle*. Las áreas con feomelanina no se ven afectadas por la mutación M ya que este gen solo actúa sobre la eumelanina. La capa denominada merle rojo se produce por la dilución del gen *SILV* sobre una capa marrón o hígado (b/b). El carácter *merle* suele estar asociado a sordera, microftalmia, problemas del iris, y eventualmente ceguera, por lo que no se recomienda seleccionar animales con ese patrón de capa, y de hecho no está fijado en ninguna raza. El gen *PMEL* codifica una glicoproteína transmembrana específica del melanocito, cuyo dominio intramelanosómico se localiza en la matriz de los eumelanosomas, donde forma estructuras amiloides fibrilares que sirven de sustrato para la precipitación y deposición de la melanina. Por tanto, es una dilución pigmentaria causada por una proteína *PMEL* anormal que interfiere con la formación de eumelanosomas. Es una mutación muy inestable, de manera que tanto en células germinales como en somáticas puede aparecer o desaparecer la inserción del SINE dando lugar a los parches característicos de esta capa. Una hipótesis supone la existencia de tres alelos  $m^+$ ,  $m^*$ , y M, donde  $m^*$  sería un alelo con el SINE que podría dar lugar a los llamados *merle fantasma* o *merle crípticos*, que son animales con una capa en la que apenas se aprecia el *merle*, pero que dan descendencia *merle*. La extensión de las áreas de *merle* en el cuerpo de los individuos afectados parece estar condicionada por el momento en el que ocurre la reversión durante el desarrollo del melanocito, siendo unos parches pequeños señal de reversión tardía, y parches grandes de reversión temprana (Figura 14).

### Arlequín en el perro (H)

Se trata de una capa que aparece en el gran danés, y que consiste en manchas negras sobre un fondo blanco. Este fenotipo está controlado por dos *loci* autosómicos: el gen *PMEL* (*locus* M, ver sección anterior) y el gen *PSMB7*, que actúa como modificador del primero. Se ha descrito una mutación en el exón 2 del gen



Figura 14: **A.** Teckel de color negro y fuego con merle ( $E/-$ ;  $a^1/a^1$ ;  $M/-$ ) que solamente afecta a la eumelanina y no a la feomelanina y se suele denominar “maple” en esta raza. **B.** Hembra de la raza border collie con fenotipo merle (la distinta coloración de los ojos no es debida al gen *PMEL*).



**Figura 15:** Fenotipos resultantes de las variaciones genéticas en los *loci* M y H en el dogo alemán. **A.** Arlequín clásico con parches negros sobre un fondo blanco (M/m; H/h). **B.** Merle, caracterizado por manchas negras sobre un fondo diluido (M/m; h/h). **C.** Arlequín no merle, (m/m; h/h).

*PSMB7* (c.146T>G), que codifica la subunidad catalítica  $\beta 2$  del proteosoma 20S, y que da lugar a la sustitución en el aminoácido 49 de una valina conservada por glicina (p.Val49Gly). Los individuos heterocigotos para la inserción del SINE en el gen *PMEL* y la mutación en el gen *PSMB7*, presentan un patrón de manchas negras sobre fondo blanco (*Figura 15*). La mutación Val49Gly (H) es letal en homocigosis.

### Ticking en el perro

Este es un tipo de manchado definido por Little que consiste en puntos muy pequeños sobre una base blanca. No suele estar presente al nacer, aparece en las primeras semanas, y su base molecular todavía es desconocida. La raza canina con *ticking* más homogéneo es el dálmata, producida posiblemente por la interacción de varios *loci*. Aunque no se sabe a ciencia cierta cuál es la función de esos genes, sí que se sabe que los *loci* *Piebald*, *Ticking* y *Flecking* intervienen en la producción de esta capa (*Figura 16*).



**Figura 16:** Fenotipo *ticking* muy frecuente en la raza pointer.

## VARIACIONES EN EL TIPO DE PELO

### Pelo largo (l) (gen *FGF5*)

Tanto en gatos como en perros, se ha visto que el pelo corto es dominante sobre el pelo largo, y que el pelo largo está causado por mutaciones en el gen que codifica el factor 5 de crecimiento de fibroblastos (*FGF5*). Los primeros estudios del gen *FGF5* se llevaron a cabo en ratón. Durante el crecimiento cíclico normal del pelo, la expresión de este gen se restringe a las células del tercio inferior de la vaina exterior de la raíz del pelo, y a la vaina interior de la raíz en la base del folículo piloso durante la fase de anagen, justo antes de la progresión a la fase de catagen. El efecto producido por la ausencia de proteína Fgf5 funcional es la prolongación de la fase de anagen, lo que da lugar al pelo largo. Sin embargo, incluso aunque hay una carencia total de Fgf5, los folículos pilosos acaban pasando a la fase de catagen, lo que indica la presencia de rutas adicionales de señalización. Una determinada longitud de pelo puede ser especificada como parte del estándar de la raza, lo que ha permitido fijar distintas mutaciones en el gen *FGF5* en determinadas razas.

En el caso del perro, se ha descrito una mutación que causa la sustitución de una cisteína altamente conservada por fenilalanina en el aminoácido 95 de la proteína (Cys95Phe). De las 80 razas de perro estudiadas por Cardieu y col. (2009), solo tres razas de pelo muy largo, entre ellas el Afgano, no eran portadoras de esta mutación, lo que sugiere la existencia de *loci* adicionales que contribuyen a la aparición del pelo largo en perros. Posteriormente se ha localizado otra mutación (c.578C>T) en el mismo gen que predice un cambio aminoacídico de alanina por valina (Ala193Val), y se asocia con la presencia de pelo largo en Akitas. También se ha descrito la presencia del alelo mutado en las razas husky siberiano y samoiedo. Sin embargo, todavía hay razas para las que no se ha localizado la mutación causal del pelo largo.

En el caso de los gatos, se han localizado cuatro mutaciones distintas en el gen *FGF5* responsables de la aparición de pelo largo en distintas razas:

- **Ragdoll:** en esta raza, la inserción de una T en la posición 356 (c.ins356T) produce un cambio en el marco de lectura y predice la introducción de 3 sustituciones no sinónimas al final del exón 1, 31 en el exón 2, y un codón stop en el exón 3, truncando prematuramente la proteína codificada por el gen *FGF5*.
- **Ragdoll y Maine Coon:** la delección de una T en la posición nucleotídica 474 (c.del474T) introduce un cambio en el marco de lectura cerca del inicio del exón 3.
- **Bosque de Noruega:** la sustitución de una C por una T en el exón 2 en la posición nucleotídica 406 (c.C>T406) predice la incorporación de un codón stop de forma prematura en el aminoácido 135 (R136X).

- **Varias razas:** el cambio de una A por una C en el nucleótido 475 (c.A>C475) del exón 3 da lugar a una mutación sin sentido que produce la sustitución de una treonina por una prolina en la posición aminoacídica 159 (p.T159P).

Todas estas mutaciones dan lugar a una proteína Fgf5 no funcional que es la causante de la prolongación de la fase de anagen y la aparición del pelo largo.

### Tipo de pelo (duro o suave) y barbas en perro (gen *RSP02*)

El gen *RSP02* afecta al tipo de pelo en perros y a la presencia de barbas y cejas típicas de los perros de pelo duro. La inserción de 167 bases en la región 3'UTR<sup>9</sup> de este gen se asocia con estos caracteres, mostrando un tipo de acción dominante. Aunque esta mutación no afecta a la región codificante del gen *RSP02*, la región 3'UTR frecuentemente codifica elementos que influyen sobre la estabilidad del ARN mensajero, encontrándose triplicada la expresión de este gen en los perros con barbas y cejas largas. Este gen es sinérgico con *Wnt* en la activación de  $\beta$ -catenin, y se requiere la señalización de *Wnt* para el establecimiento de los folículos pilosos. La ruta *Wnt*/ $\beta$ -catenin está, a su vez, implicada en el desarrollo de tumores del folículo piloso, que ocurren con mayor frecuencia en los perros con barbas.

### Ausencia de pelo y pelo rizado en perro y gato (gen *KRT71*)

El pelaje rizado es fácilmente reconocible como una variedad presente en distintas especies. Tanto en perro como en gato, se han descrito mutaciones en el gen keratin-71 (*KRT71*) como causantes de este fenotipo. Este gen codifica una proteína que se expresa predominantemente en la vaina interna del pelo.

En perros se ha identificado una mutación en el exón 2 del gen *KRT71* que produce una alteración no sinónima de arginina por triptófano en el aminoácido 151 (Arg151Trp), que da lugar al pelo rizado como, por ejemplo, el que se encuentra en los caniches.

En el caso de los gatos, se ha descrito la existencia de al menos 9 mutaciones implicadas en la presencia del pelo rizado, con acción dominante, que frecuentemente están fijadas, y son específicas de raza. Sin embargo la mutación que se ha localizado en el gato es recesiva (re), y característica de la raza Devon Rex (*Figura 17*), cuya capa es de longitud corta y de espesor reducido. El pelo es anormal y la mayoría están fracturados distalmente. Se trata de una mutación en el gen *KRT71* que causa una alteración en un sitio de *splicing* asociada con el fenotipo rizado, producida por una delección de 81 bases seguida de dos inserciones de 8 y 1 bases que engloban desde el intrón 6 hasta el exón 7.

La raza Devon Rex ha sido utilizada en el desarrollo de la raza sin pelo sphynx (*Figura 17*), y se considera que la mutación sin-pelo (hr), también autosómica re-

<sup>9</sup> UTR (*Untranslated region*) se refiere a la región no traducida al final de la secuencia de un gen.

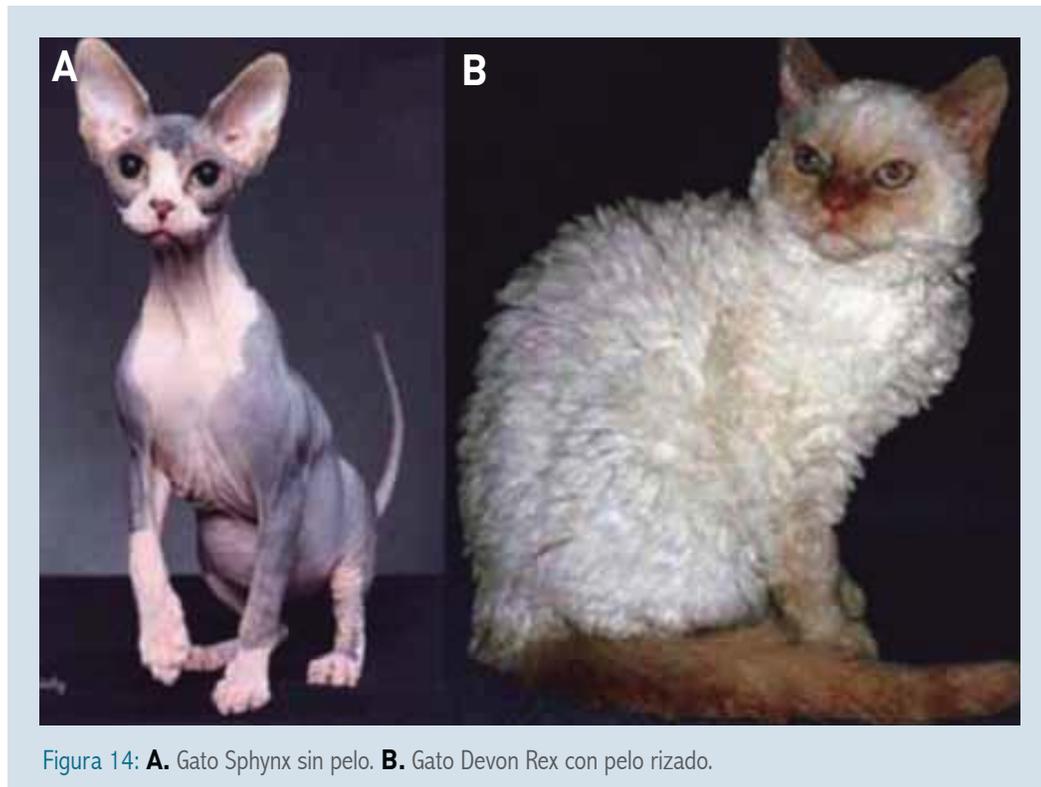


Figura 14: **A.** Gato Sphynx sin pelo. **B.** Gato Devon Rex con pelo rizado.

cesiva, es alélica de la re del Devon Rex. En el caso de la raza sphynx, solo existen dos tipos de pelo: pelo protector (capa fina interna) de diámetro irregular, y pelos finos y curvados. Por tanto, estos gatos no son completamente calvos, pudiendo tener una capa fina de pelo por el cuerpo, y algunos pelos finos y rizados a menudo presentes en la nariz, cola y dedos. Todos los pelos carecen de bulbos bien formados, lo que probablemente explica porqué se les cae tan fácilmente, causando la falta de pelo en el cuerpo, pero no la falta total de su producción. En esta raza se ha detectado una mutación que altera un sitio de *splicing*, asociada con el fenotipo sin pelo. Se trata de una sustitución de G por A en la primera base del intrón 4 (c.816+1G/A). Todos los Sphynx son, bien homocigotos para el alelo hr o bien heterocigotos compuestos H/hr; R/re.

En este gen la serie alélica es  $KRT71^+ > KRT71^{hr} > KRT71^{re}$

Sin embargo, no hay que confundir al Sphynx con el Don Sphynx (también conocido como Don Sin pelo) que se originó en Rusia en 1987, a diferencia del Sphynx cuyo origen se sitúa en Canadá en la década de los 60. En el caso del Don Sphynx, la mutación causal es otra, todavía no localizada, y tiene una tipo de acción dominante.

## CONCLUSIONES

Los avances de la genómica, la secuenciación de la práctica totalidad de los genomas de las especies de animales domésticos, y la utilización de la comparativa

entre genomas, han permitido identificar variantes en los genes que subyacen a las capas y tipo de pelo más frecuentes en el perro y el gato. Son necesarios más estudios para detectar muchas de las variantes y genes no identificados todavía, pero hemos visto como en los últimos años los avances en la detección y los mecanismos de acción de los genes implicados han sido relevantes, por lo que podemos esperar que con las nuevas herramientas moleculares disponibles aumente de forma significativa el conocimiento de la base hereditaria de estos y otros caracteres de interés en estas especies.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cadieu E y col. Coat Variation in the Domestic Dog Is Governed by Variants in Three Genes. *Science* 326. 2009; 150-3.
2. Kaelin CB, Xu X, Hong LZ, et al. Specifying and sustaining pigmentation patterns in domestic and wild cats. *Science* 337. 2012; 1536-41.
3. Schmutz S, Melekhovets Y. Coat color DNA testing in dogs: Theory meets practice. *Molecular and Cellular Probes* 26. 2012; 238-242
4. Schmutz S, Berryere T. Genes affecting coat colour and pattern in domestic dogs: a review. *Animal Genetics* 38. 2008 539-49.

**TABLA I. RESUMEN DE LOS GENES IMPLICADOS EN LAS COLORACIONES DE LAS CAPAS Y MUCOSAS EN EL PERRO (www.ucm.es/genetvet)**

Locus	Gen	Alelo	Fenotipo	Observaciones
<b>Tipo de pigmento</b>				
<b>A (Agoutí)</b>	ASIP	A <sup>y</sup>	Amarillo, <i>sable</i> , <i>fawn</i>	
		a <sup>w</sup>	Agoutí, pelos de dos colores, vientre claro	Alelo salvaje
		a <sup>t</sup>	Negro y fuego	
		a	Negro recesivo	Ausencia de phaeomelanina
<b>K (Negro)</b>	CBD103	K <sup>B</sup>	Negro dominante	
		K <sup>br</sup>	<i>Brindle</i> (tiras negras y amarillas)	
		k <sup>+</sup>	Permite la expresión de Fenotipo agoutí	Alelo salvaje
<b>E (Extensión)</b>	MC1R	E <sup>m</sup>	Máscara de eumelanina en rostro	
		E <sup>+</sup>	Extensión	Alelo salvaje
		e	Amarillo recesivo o <i>fawn</i>	

		E <sup>G</sup>	Grizzle (mezcla de pelos marrón o fuego, a veces blancos con negro sin patrón)	Aparece junto con at y con k <sup>br</sup>
<b>Dilución de las capas</b>				
<b>B (Brown)</b>	<i>TYRP1</i>	B <sup>+</sup>	Sin dilución de la eumelanina	Alelo salvaje
		b (b <sup>s</sup> , b <sup>d</sup> , b <sup>c</sup> )	Eumelanina diluida	Hígado, marrón, chocolate
<b>D (Dilución)</b>	<i>MLPH</i>	D <sup>+</sup>	Sin dilución de la eumelanina	Alelo salvaje
		d	Dilución de la eumelanina	Silver, azul
<b>G (Grey)</b>	No identificado	G	Encanecimiento de la eumelanina con la edad	
		g <sup>+</sup>	No varía	Alelo salvaje
<b>C (Albino)</b>	No identificado	C <sup>+</sup>	Sin dilución de la feomelanina	Alelo salvaje
		C <sup>d</sup> - C <sup>b</sup>	Dilución de la feomelanina	(C <sup>d</sup> Dondo es blanco con ojos negros y C <sup>b</sup> cornaz es blanco con ojos claros o azules)
<b>Capas manchadas</b>				
<b>S (Spotting)</b>	<i>MITF</i>	S <sup>+</sup>	Capa sólida sin manchas	Alelo salvaje
		s <sup>i</sup>	Capa manchada tipo Irish	
		s <sup>p</sup>	Capa manchada tipo Piebald	
		s <sup>w</sup>	Manchas blancas muy extendidas	
<b>Merle</b>	<i>PMEL</i>	M	Patrón merle	
		m <sup>+</sup>	No merle	Alelo salvaje
<b>H (Harlequin)</b>	<i>PSMB7</i>	H	Patrón arlequín sobre fondo merle	
		h <sup>+</sup>	Sin arlequín	
<b>T (Ticking)</b>	No identificado	T	Moteado (ticking) en áreas blancas	Alelo salvaje
		t <sup>+</sup>	Sin moteado	Alelo salvaje

**TABLA II. RESUMEN DE LOS GENES IMPLICADOS EN LAS COLORACIONES DE LAS CAPAS Y MUCOSAS EN EL GATO ([www.ucm.es/genetvet](http://www.ucm.es/genetvet))**

<i>Locus</i>	<i>Gen</i>	<i>Alelo</i>	<i>Fenotipo</i>	<i>Observaciones</i>
<b>Tipo de pigmento</b>				
<b>A (Agoutí)</b>	<i>ASIP</i>	A <sup>+</sup>	Agoutí	Alelo salvaje
		a	Negro recesivo	Ausencia de feomelanina
<b>E (Extensión)</b>	<i>MC1R</i>	E	Extensión	Alelo salvaje
		e	Ámbar, aclarado de patrón <i>tabby</i> con la edad	
<b>O (Orange)</b>	No identificado	O	Fenotipo naranja	
		o <sup>+</sup>	Fenotipo no naranja	Color determinado por loci hipostáticos
<b>Dilución de las capas</b>				
<b>B (Brown)</b>	<i>TYRP1</i>	B <sup>+</sup>	Sin dilución de la eumelanina	Alelo salvaje
		b	Color chocolate	Hígado, marrón, chocolate
		b <sup>1</sup>	Color canela	
<b>C (Albino)</b>	<i>TYR</i>	C <sup>+</sup>	Sin dilución de la eumelanina y feomelanina	Alelo salvaje
		c <sup>b</sup>	Burmés	Patrón de dilución dependiente de temperatura
		c <sup>s</sup>	Siamés	Patrón de dilución dependiente de temperatura
		c	Albino	
<b>D (Dilute)</b>	<i>MLPH</i>	D <sup>+</sup>	Sin dilución de la eumelanina y feomelanina	Alelo salvaje
		d	Dilución de la eumelanina	Silver, azul
<b>I (Inhibidor)</b>	No identificado	I	Dilución progresiva a lo largo del pelo	Silver, smoke
		i <sup>+</sup>	Sin dilución	Alelo salvaje

<b>Capas manchadas</b>				
<b>W (White)</b>	<i>KIT</i> (mutaciones no identificadas)	WT	Capa blanca	
		w <sup>h</sup>	Capa muy manchada	
		w <sup>l</sup>	Capa poco manchada	
		w <sup>+</sup>	Capa sólida	Alelo salvaje
<b>Patrones</b>				
<b>Locus Ti (Ticked)</b>	No identificado	Ti <sup>A</sup>	Ausencia de patrón tabby	
		Ti <sup>+</sup>	Expresión de patrones tabby	Alelo salvaje
<b>Locus Ta (Tabby)</b>	<i>TAQPEP</i>	Ta <sup>M</sup> o Ta <sup>+</sup>	Patrón tabby <i>mackerel</i> (rayado vertical)	Alelo salvaje
		Ta <sup>b</sup>	Patrón tabby <i>blotched</i> (olas)	



# Servicio de Genética

Facultad de Veterinaria

Universidad Complutense de Madrid



UNE EN ISO 9001:2008  
Approval  
Certificate No. SGI 6017191

[genetica@ucm.es](mailto:genetica@ucm.es)  
[www.ucm.es/genetvet](http://www.ucm.es/genetvet)

91 394 3758

