

Relación del gen FGF5 con la longitud de las fibras de los camélidos sudamericanos

FGF5 gene involvement on fibre length of South American camelids

Carola Melo R.^{1*}, Walter Bravo M.¹, Máximo Melo A.², Celso Zapata C.²

RESUMEN

Uno de los genes implicados en el crecimiento de la fibra y los folículos pilosos es el factor de crecimiento fibroblástico 5 (FGF5). La mutación de este gen se ha asociado a fenotipos de pelo largo en varias especies animales, incluidas las llamas y las alpacas. Se tomaron muestras de sangre de 16 alpacas (9 Huacaya y 7 Suri), 6 llamas (4 Q'aras y 2 Chak'u), una vicuña y un guanaco. Los polimorfismos relacionados con el crecimiento de las fibras se analizaron a partir de una secuencia del genoma completo. Se encontró que la mutación c.499>T está presente en alpacas Huacaya y Suri codificando una proteína corta de 166 aminoácidos. Una delección de un nucleótido, c.351 del C y una inserción de 12 nucleótidos (c.348_349insGCCATATAACAT) estaban presentes en las llamas Chak'u. Esta inserción codifica para una proteína corta de 119 aminoácidos que afecta al gen FGF5 y que provocaría el crecimiento de fibras largas. En el caso de la mutación en la posición c.499C>T, que provoca un codón de parada prematuro en el aminoácido 166, estando implicado en la longitud del vellón de las alpacas. Si no hay cambio en el gen FGF5, el crecimiento de la fibra no se estimula y es lo que ocurre en las llamas Q'ara, en la vicuña y guanaco, que presentan una longitud completa del gen con 270 aminoácidos. El estudio indica que, si el gen FGF5 es funcional, los camélidos sudamericanos tendrán un crecimiento de fibra corto, pero si hay mutaciones que afectan la expresión del gen FGF5, los animales tendrán vellones largos, y eso ocurriría en el caso de alpacas Huacaya y Suri, así como en llamas Chak'u.

Palabras clave: FGF5, camélidos, fibra, SNP

¹ Laboratorio de Genética Molecular, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria Canchis, Universidad San Antonio Abad del Cusco, Cusco, Perú

² Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional del Altiplano, Puno, Perú

* E-mail: carola.melo@unsaac.edu.pe

Recibido: 11 de noviembre de 2022

Aceptado para publicación: 9 de junio de 2023

Publicado: 25 de agosto de 2023

©Los autores. Este artículo es publicado por la Rev Inv Vet Perú de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original

ABSTRACT

One of the genes involved in hair fibre and hair follicle growth is the fibroblast growth factor 5 (FGF5). Mutation of this gene has been associated with long-haired phenotypes in several animal species, including llamas and alpacas. Blood samples were taken from 16 alpacas (9 Huacaya and 7 Suri), 6 llamas (4 Q'aras and 2 Chak'us), one vicuña and one guanaco. The polymorphisms related to fibre growth were analysed from a whole-genome sequence. The c.499 \geq T mutation was found to be present in both Huacaya and Suri alpaca breeds encoding a shorty protein of 166 amino acids. A one nucleotide deletion, c.351delC and a 12-nucleotide insertion (c.348_349ins-GCCATATAACAT) were present only in Chak'u breed llamas. This insertion encodes for a short, 119 amino acid protein, that affects the FGF5 gene and that would cause the growth of long fibres. In the case of mutation of c.499C>T, which causes a premature stop codon at amino acid 168, it is involved in alpaca fleece length. If there is no change in gene FGF5, fibre growth is not stimulated and this is what happens in the vicuña, guanaco, and Q'ara llamas, which presents a complete length of the gene with 270 amino acids. This study indicates that if the FGF5 gene is functional, South American camelids will have a short fibre growth, but if there are mutations affecting the expression of the FGF5 gene, animals will have long fleeces, and this would occur in the case of Huacaya and Suri alpacas, and Ckak'u llamas.

Key words: FGF5, camelids, fibre, SNP

INTRODUCCIÓN

El desarrollo del folículo piloso tiene lugar durante el desarrollo fetal y está estrechamente regulado por las interacciones ectodérmicas-mesodérmicas. Se caracteriza por un crecimiento periódico (Alonso y Fuch, 2006; Roca *et al.*, 2009). Después del nacimiento, los folículos pilosos maduros y en crecimiento activo acaban anclándose en el tejido subcutáneo y se regeneran periódicamente sometiéndose espontáneamente a ciclos repetitivos (Zhang *et al.*, 2020). El ciclo de crecimiento del pelo, de la lana en las ovejas y de la fibra en los camélidos sudamericanos puede definirse típicamente en una fase anágena que ocurre cuando se produce un nuevo pelo, una fase catágena durante la cual cesa la elongación del pelo y una fase telógena cuando el folículo está en reposo (Alonso y Fuch, 2006). Se asume que el supuesto «reloj del ciclo del cabello» está compuesto por uno o más pares de genes activadores/inhibidores

que actúan para controlar las transiciones de fase del ciclo (Chen *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2017).

El factor de crecimiento de fibroblastos (*FGF5*) es un miembro de la familia *FGF*, y consta de tres exones separados por dos intrones (Hébert *et al.*, 1994). La proteína *FGF5* de longitud completa induce la transición de la fase anágena a la catágena en el crecimiento del cabello, mientras que la proteína *FGF5c* (corta) antagoniza la proteína *FGF5* (Suzuki *et al.*, 1998, 2000), lo que sugiere que su expresión conduce a la terminación anágena y a la inducción catágena (Zhang *et al.*, 2020). Tras la identificación del *FGF5* en el fenotipo del ratón de Angora, se ha demostrado que las variantes genéticas de este gen afectan a la longitud del pelo en el gato (Drögemüller *et al.*, 2007), perro (Dierks *et al.*, 2013), cabra de Angora (Wang *et al.*, 2015), oveja (Hu *et al.*, 2017), cuy (Yu *et al.*, 2018), llama (Daverio *et al.*, 2017), alpaca (Wang *et al.*, 2015; Pallotti *et al.*,

2018), camello (Maraqa *et al.*, 2021) y en el humano (Higgins *et al.*, 2014).

La alpaca, *Vicugna pacos*, presenta dos razas: Suri y Huacaya, que se diferencian por las características fenotípicas de las fibras. La Suri tiene fibras largas organizadas en rulos que caen a los lados del cuerpo, de manera similar a lo que se observa en la raza de ovejas Lincoln; lo cual da al animal una apariencia angular (Fernández-Baca, 2005). En cambio, la alpaca Huacaya tiene un vellón esponjoso, con fibras más cortas, similar al vellón de las ovejas Corriedale, dándole al animal una apariencia más voluminosa (Fernández-Baca, 2005). En las llamas también existen dos razas, una de fibra corta (Q'ara) con un alto porcentaje de fibras meduladas (Martínez *et al.*, 1997) y otra de fibra larga (Chak'u), que tiene un crecimiento de fibra de 15.5 a 16.7 cm (Ayala, 1992; Frank, 1999). El guanaco, ancestro de la llama, tiene fibras cortas de 1.4 a 3.8 cm (Von Thüngen *et al.*, 2005). Tanto la cachemira como las fibras finas de los camélidos silvestres se producen en vellones denominados de «doble capa» o heterogéneos, ya que las fibras finas y valiosas están mezcladas y bajo una cubierta de pelos largos y gruesos sin valor (Sacchero y Mueller, 2005). El crecimiento de la fibra de la vicuña no es rápido, con una media anual de 3.3 cm de longitud en el manto y que oscila entre 2.9 y 4.2 cm en los adultos (Quispe *et al.*, 2009).

Poco se sabe sobre los genes implicados en la longitud de la fibra en los camélidos sudamericanos. El objetivo del presente estudio fue analizar el gen *FGF5* y sus variantes en las cuatro especies de camélidos sudamericanos, así como su papel en la longitud de la fibra para animales de fibra corta y larga.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron 16 alpacas (9 Huacaya y 7 Suri), 6 llamas (4 Q'aras y 2 Chak'us) procedentes de las regiones de Puno, Cusco, Arequipa y Cerro de Pasco (Perú), y solo

una vicuña y un guanaco por estar protegidos por Ley en el Artículo 66° de la Constitución Política del Estado Peruano, teniendo autorización AUT-IFS-2018-046 emitida por SERFOR-MINAGRI para el muestreo de camélidos silvestres.

Se tomaron muestras de sangre por venopunción yugular en tubos tipo vacutainer con EDTA. Las muestras en el caso de la vicuña y el guanaco se tomaron durante los chaccus programados en las comunidades de Maranganí (Cusco) y de Huaycho (Puno). Las muestras se almacenaron a -20 °C y fueron trasladadas al Centro de Investigación La Raya de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Perú. El ADN fue extraído de la sangre total utilizando el Purelink Genomic DNA Mini kit siguiendo las indicaciones del protocolo del fabricante (Thermo Fisher Scientific).

Se preparó una biblioteca de ADN genómico utilizando un secuenciador BGISEQ-500, con un inserto de ~300 pb para cada muestra analizada. Se obtuvo una cobertura de 50× en el secuenciador BGISEQ-500. Las lecturas de las secuencias se asignaron al ensamblaje del genoma de referencia de alpaca VicPac3.1 (GCF_000164845.3). Se aplicó el algoritmo Burroughs Wheeler Aligner MEM para alinear las lecturas. Los procesos de detección de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y de InDels se realizaron con el software GATK (<https://www.broadinstitute.org/gatk/>). Además, se utilizó el programa Annotvar (Wang y Hakonarson, 2010) para obtener anotaciones y clasificaciones. Para el modelamiento de las proteínas se utilizó el programa Swiss Model (Waterhouse *et al.*, 2018).

La información de la secuencia analizada de las cuatro especies para el gen FGF5 se presentó en GenBank con los números de acceso OM238194, OM238195, OM238196, OM238197, OM238198, OM238199 y OM238200. También se utilizó el número de acceso del NCBI, NW_021964157.1 para la referencia del genoma de alpaca.

AlpacaHuacaya (9)	61	ASSSPAASLGSQGSGLQTSFQWSPSGRRTGSLYCRVIGIGFHLQIYDPDGKVNGSHEANML	120
AlpacaSuri (6)	61	ASSSPAASLGSQGSGLQTSFQWSPSGRRTGSLYCRVIGIGFHLQIYDPDGKVNGSHEANML	120
ApacaSuri (1)	61	ASSSPAASLGSQGSGLQTSFQWSPSGRRTGSLYCRVIGIGFHLQIYDPDGKVNGSHEANML	120
Guanaco	61	ASSSPAASLGSQGSGLQTSFQWSPSGRRTGSLYCRVIGIGFHLQIYDPDGKVNGSHEANML	120
Vicugna	61	ASSSPAASLGSQGSGLQTSFQWSPSGRRTGSLYCRVIGIGFHLQIYDPDGKVNGSHEANML	120
LlamaKara (4)	61	ASSSPAASLGSQGSGLQTSFQWSPSGRRTGSLYCRVIGIGFHLQIYDPDGKVNGSHEANML	120
LlamaChaku (2)	61	ASSSPAASLGSQGSGLQTSFQWSPSGRRTGSLYCRVIGIGFHLQIYDPDGKVNGSHEAI-- *****	118
AlpacaHuacaya (9)	121	SILEIFAVSQGIVGIRGVFVSNKFLAMSKKGLHASARFTDDCKFRE-----	166
AlpacaSuri (6)	121	SILEIFAVSQGIVGIRGVFVSNKFLAMSKKGLHASARFTDDCKFRE-----	166
ApacaSuri (1)	121	SILEIFAVSQGIVGIRGVFVSNKFLAMSKKGLHASARFTDDCKFRERFQENSYNTYASVI	180
Guanaco	121	SILEIFAVSQGIVGIRGVFVSNKFLAMSKKGLHASARFTDDCKFRERFQENSYNTYASVI	180
Vicugna	121	SILEIFAVSQGIVGIRGVFVSNKFLAMSKKGLHASARFTDDCKFRERFQENSYNTYASVI	180
LlamaKara (4)	121	SILEIFAVSQGIVGIRGVFVSNKFLAMSKKGLHASARFTDDCKFRERFQENSYNTYASVI	180
LlamaChaku (2)	119	SILEIFAVSQGIVGIRGVFVSNKFLAMSKKGLHASARFTDDCKFRERFQENSYNTYASVI	118
AlpacaHuacaya (9)	167	-----	166
AlpacaSuri (6)	167	-----	166
ApacaSuri (1)	181	HRTENTGREWYVALNKRKAKRGCSPRVKPQHVSTHFLPRFKQSEQPELSFTVTVPEKKK	240
Guanaco	181	HRTENTGREWYVALNKRKAKRGCSPRVKPQHVSTHFLPRFKQSEQPELSFTVTVPEKKK	240
Vicugna	181	HRTENTGREWYVALNKRKAKRGCSPRVKPQHVSTHFLPRFKQSEQPELSFTVTVPEKKK	240
LlamaKara (4)	181	HRTENTGREWYVALNKRKAKRGCSPRVKPQHVSTHFLPRFKQSEQPELSFTVTVPEKKK	240
LlamaChaku (2)	119	-----	118
AlpacaHuacaya (9)	167	-----	166
AlpacaSuri (6)	167	-----	166
ApacaSuri (1)	241	PPNPIKPKVPLSTSRSPSTVKYRLKFRFG	270
Guanaco	241	PPNPIKPKVPLSTSRSPSTVKYRLKFRFG	270
Vicugna	241	PPNPIKPKVPLSTSRSPSTVKYRLKFRFG	270
LlamaKara (4)	241	PPNPIKPKVPLSTSRSPSTVKYRLKFRFG	270
LlamaChaku (2)	119	-----	118

Figura 1. Secuencia de aminoácidos de 24 camélidos sudamericanos. Los números entre paréntesis indican el número de animales con la misma secuencia de aminoácidos. Un tamaño corto en las llamas Chak'us (118 aminoácidos), en las alpacas Huacaya y Suri (166 aminoácidos) y una proteína de tamaño completo (270 aminoácidos) en las llamas Q'ara, guanaco, vicuña y en una alpaca Suri



Figura 2. Composición de la isoforma corta de la proteína FGF5 (A) presente solo en las llamas Chak'u. (B). Cuando la proteína está afectada se observa un mayor crecimiento del vellón en comparación con su ancestro, el guanaco

Cuadro 1. Polimorfismos observados en el análisis genómico de 16 alpacas (9 Huacaya y 7 Suri), 6 llamas (4 Q'aras y 2 Chak'us), una vicuña y un guanaco

Animal	Región upstream	5'	Exón 1	Intrón 1	Exón 2	Intrón 2	Exón 3	3'UTR	Región downstream
Alpaca H1	-	-	-	1 InDel	-	3 InDel	T/C_499	2	-
Alpaca H2	-	-	-	1 InDel	-	2 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca H3	-	-	-	1 InDel	-	3 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca H4	-	-	-	1 InDel	-	5 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca H5	-	-	-	1 InDel	-	1 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca H6	-	-	-	1 InDel	-	1 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca H7	-	-	-	1 InDel	-	4 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca H8	-	-	-	1 InDel	-	1 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca H9	-	-	-	3 InDel	-	4 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca S1	-	-	-	1 InDel	-	3 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca S2	-	-	-	1 InDel	-	3 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca S3	-	-	-	1 InDel	-	3 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca S4	-	-	-	1 InDel	-	2 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca S5	-	-	-	1 InDel	-	2 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca S6	-	-	-	2 InDel	-	1 InDel	T/C_499	-	-
Alpaca S7	2 SNP	3 SNP	-	4 SNP	-	2 SNP	C/T_499	1 SNP	-
		1 InDel		1 InDel		4 InDel			
Llama K1	2 SNP	3 SNP	-	5 SNP	-	2 SNP	C/T_499	1 SNP	-
		1 InDel		1 InDel		2 InDel			
Llama K2	2 SNP	3 SNP	-	5 SNP	-	2 SNP	C/T_499	1 SNP	-
		1 InDel		1 InDel		1 InDel			
Llama K3	2 SNP	3 SNP	-	4 SNP	-	2 SNP	C/T_499	1 SNP	-
		1 InDel		1 InDel		2 InDel			
Llama K4	2 SNP	3 SNP	-	4 SNP	-	2 SNP	C/T_499	2 SNP	-
		1 InDel		1 InDel		1 InDel		2 InDel	
Llama Ch1	-	1 SNP	G/A_210	8 SNP	-	8 SNP	C/T_499	2 SNP	1 SNP
		1 InDel	Ins_348	4 InDel		6 InDel			
			Del_351						
Llama Ch2	1 SNP	1 SNP	G/A_210	10 SNP	-	7 SNP	C/T_499	2 SNP	1 SNP
			Ins_348	4 InDel		6 InDel			
			Del_351						
Guanaco	1 SNP	1 SNP	G/A_210	13 SNP	-	17 SNP	C/T_499	4 SNP	-
				6 InDel		6 InDel		2 InDel	
Vicuña	6 SNP	7 SNP	C/T_300	46 SNP	-	62 SNP	C/T_499	16 SNP	3 SNP
				4 InDel		15 InDel		3 InDel	

H: Huacaya, S: Suri, K: K'ara, Ch: Chak'u

Upstream: Elementos distantes de la zona de control del gen, Downstream: Región de terminación

RESULTADOS

Quince de las 16 alpacas tenían un cambio de aminoácido del nucleótido T en la posición 499 T>C. Este cambio acortó la longitud de la proteína a 166 aminoácidos (Figura 1)

que estaban presentes en el exón 3. En las llamas Q'ara, vicuña, guanaco se determinó la proteína completa con 270 aminoácidos (Figura 1, panel inferior). En las llamas Chak'u se determinó una inserción de 12 nucleótidos (GCCATATAACAT_Ins) en la posición 348 y una delección (C del) en la



Figura 3. Composición de la isoforma corta de la proteína FGF5 (A) presente en las alpacas Suri (B) y Huacaya (C). La presencia de esta isoforma afectó el crecimiento de la fibra larga con respecto a su ancestro vicuña

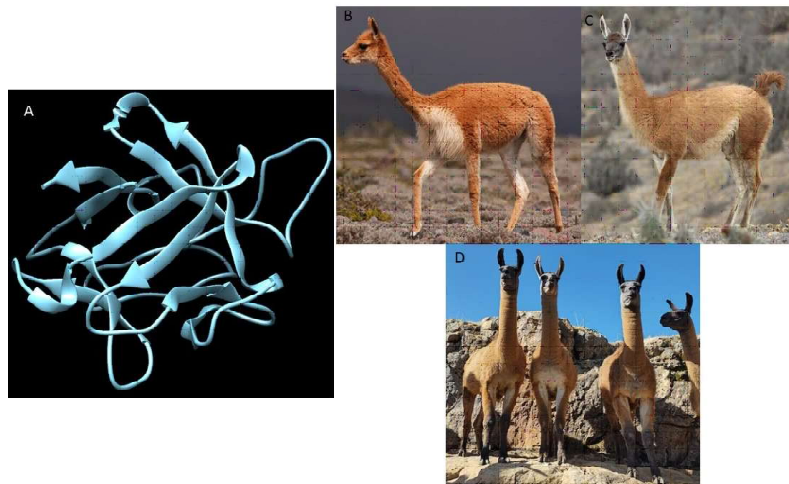


Figura 4. Una composición de la proteína FGF5 completa (A) presente en vicuña (B), guanaco (C), llamas Q'ara (D), y en una alpaca Suri. La regulación de la longitud de la fibra no permite un vellón largo en estas especies

sición 351. Esta delección causó un codón de parada prematuro en la posición de 118 aminoácidos (Figura 1). Ambas mutaciones estaban presentes en el exón 1.

Tres variantes de la proteína FGF5 estaban presentes (Figuras 2, 3, 4 panel A). La isoforma A, presente en las llamas Chak'u

(Figura 2), la isoforma B, presente en las alpacas Huacaya y Suri (Figura 3) y, la isoforma C, presente en las llamas Q'ara, vicuña y guanaco (Figura 4). En la vicuña se determinaron 142 SNPs (polimorfismo de un solo nucleótido) + 22 InDels (inserciones y delecciones), y en el guanaco 38 SNPs +14 InDels (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

El análisis completo del gen FGF5, y su función sobre la longitud de la fibra, reportado en este estudio, fue utilizado para identificar todas las variantes presentes en las cuatro especies de camélidos sudamericanos y sus razas. Cabe recordar que estos animales están sometidos a una esquila anual, especialmente en las alpacas y llamas Chak'u. Por otro lado, la comparación entre especies permitió conocer mejor el gen FGF5.

Quince de las 16 muestras de alpacas presentaban polimorfismos en la posición 490 con un cambio de timina por citocina que a su vez afectaba al tamaño de la proteína. Esta posición representaba un codón de parada prematuro en el exón 3. Esta isoforma corta también fue reportada por Pallotti *et al.* (2018) en las razas Huacaya y Suri. Las variantes encontradas en las llamas Chak'u en el exón 1, donde la inserción de 12 nucleótidos en la posición 348, y una delección de citocina en la posición 351 representaron un codón de parada prematura que acortó la proteína. En este sentido, Daverio *et al.*, (2017), informaron de un cambio diferente; es decir, una delección en la posición 348 y una inserción de 12 nucleótidos en la posición 351. Esta contradicción podría deberse a una repetición de nucleótidos que permitiría un cambio en las posiciones antes mencionadas y, debido posiblemente al método de secuenciación utilizado, siendo en el presente caso información de los genomas completos. Además, la isoforma corta solo está presente en llamas Chak'u, que son completamente diferentes en cuanto a la longitud de la fibra de las llamas Q'ara. En el guanaco, la secuencia reportada por Daverio *et al.* (2017) es similar a los resultados del presente reporte, presentando la proteína de 276 aminoácidos que regula el crecimiento de la fibra.

Según estudios previos, el gen FGF5 podría inhibir el crecimiento normal del pelo en ratones, y su mutación de pérdida de función provocó un crecimiento anormal del pelo

con lo cual se extiende el ciclo de crecimiento del pelo (Sundberg *et al.*, 1997; Kim *et al.*, 2020). En humanos se ha identificado al gen FGF5 como regulador del crecimiento y la caída del cabello (Kim *et al.*, 2020). En cabras y ovejas, utilizando la tecnología CRISPR Cas9 se pudo producir mutaciones de delección funcional en el gen FGF5, apreciándose un crecimiento más largo del vellón que en animales con un FGF5 funcional (Hu *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2017; Su *et al.*, 2020). En el dromedario el gen FGF5 a nivel de la posición 779, el cambio de T por C afecta también el crecimiento del vellón, pero con un modo de herencia de dominancia incompleta. Estos resultados indican que la presencia del gen FGF5 puede afectar el crecimiento del pelo, donde un mayor crecimiento podría promoverse si se altera la expresión del gen FGF5, tal como se puede apreciar en el vellón de alpacas Huacaya y Suri, así como en llamas Chak'u, los cuales tienen un crecimiento de fibra más largo que sus ancestros silvestres y que la llama de K'ara donde el gen FGF5 es funcional.

En alpacas se observa que algunas de ellas no tienen un buen crecimiento de vellón, teniendo una esquila cada dos años, como fue el caso de la muestra de alpaca Suri, con lo que una evaluación de más animales podría indicar que las alpacas con una proteína FGF5 funcional tendrán un menor crecimiento en el vellón.

Los resultados revelaron que los camélidos sudamericanos silvestres (guanaco y vicuña) tienen un mayor número de polimorfismos en el gen FGF5 que sus homólogos domésticos (llama y alpaca). Las vicuñas presentaron 142 SNPs y 22 InDels, en tanto que el guanaco presentó 38 SNPs y 14 InDels. Esta mayor presencia de SNPs sería un indicio de adaptación a la altitud, tal como se informó en las cabras nepalesas que viven a gran altura y que también presentaron una mayor frecuencia de polimorfismos del gen FGF5 (Sasazaki *et al.*, 2021). Se ha demostrado también una presencia de SNPs alta en el gen FGF5 en las ovejas de Etiopía (Edea *et al.*, 2019).

Los resultados del presente trabajo en camélidos sudamericanos silvestres (Cuadro 2), mostraron muchos polimorfismos que indicarían adaptación a lugares altoandinos. Sin embargo, estos resultados deben tomarse con cautela, debido al pequeño número de animales muestreados, en parte por las dificultades para obtener muestras de especies en peligro de extinción y bajo un estricto control gubernamental. Por lo tanto, los resultados que sugieren que el gen FGF5 participa en la adaptación a la altitud es interesante y una función novedosa que debe ser tomada en consideración.

CONCLUSIONES

- Un SNP está presente en las alpacas (T/C_499) causando un codón de parada prematuro en el aminoácido en la posición 166. En llamas Chak'u, hay un cambio de aminoácido en la posición 118, la inserción de 12 nucleótidos y la supresión de una C en la posición 351. Estas variantes causan una longitud de fibra definitivamente mayor en alpacas Huacaya y Suri, así como, en llamas Chak'u.
- En las llamas Q'ara, vicuña y guanaco ningún SNP afecta la estructura del gen FGF5 que es de 270 aminoácidos. Sin embargo, existe un mayor número de variantes del gen FGF5 que podrían estar relacionadas con la adaptación a la hipoxia.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los siguientes criadores de alpacas y llamas por facilitar las muestras de sus animales, sin ellos esta investigación no hubiera sido posible: Elvis Yucra Jacinto (Fundo Oquemarca), María Barragán de Aedo (CAP Huaycho), Víctor Aedo Barragán (Fundo MAVIC) y la estación de investigación La Raya (UNSAAC-Cusco).

LITERATURA CITADA

1. **Alonso L, Fuchs E. 2006.** The hair cycle. *J Cell Sci* 119: 391-393. doi: 10.1242/jcs.02793
2. **Ayala C. 1992.** Crecimiento en peso vivo y fibra en llamas de la Estación Experimental Patacamaya Bolivia (No. CIDAB-T-QL737. U5-A82c). Tesis de Médico Veterinario Zootecnista. Puno, Perú: Univ. Nacional del Altiplano. 90 p.
3. **Chen CC, Wang L, Plikus MV, Jiang TX, Murray PJ, Ramos R, Guerrero-Juarez CF, et al. 2015.** Organ-level quorum sensing directs regeneration in hair stem cell populations. *Cell* 161: 277-290. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.016
4. **Daverio MS, Vidal-Rioja L, Frank EN, Di Rocco F. 2017.** Molecular characterization of the llama FGF5 gene and identification of putative loss of function mutations. *Anim Genet* 48: 716-719. doi: 10.1111/age.12616
5. **Dierks C, Mömke S, Philipp U, Distl O. 2013.** Allelic heterogeneity of FGF5 mutations causes the long-hair phenotype in dogs. *Anim Genet* 44: 425-431. doi: 10.1111/age.12010
6. **Drögemüller C, Rüfenacht S, Wichert B, Leeb T. 2007.** Mutations within the FGF5 gene are associated with hair length in cats. *Anim Genet* 38: 218-221. doi: 10.1111/j.1365-2052.2007.01590.x
7. **Edea Z, Dadi H, Dessie T, Kim KS. 2019.** Genomic signatures of high-altitude adaptation in Ethiopian sheep populations. *Genes Genom* 41: 973-981. doi: 10.1007/s13258-019-00820-y
8. **Fernández Baca S. 2005.** Situación actual de los camélidos sudamericanos en Perú. Proyecto de Cooperación Técnica en apoyo de la crianza y aprovechamiento de los Camélidos Sudamericanos en la Región Andina TCP/RLA/2914. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO).

9. **Frank EN. 1999.** Producción de fibra de camélidos domésticos. Perspectivas para el mejoramiento genético En: I Congreso Latinoamericano de Especialistas en Pequeños Rumiantes y Camélidos Sudamericanos. Montevideo, Uruguay.
10. **Hébert JM, Rosenquist T, Götz J, Martin GR. 1994.** FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell* 78: 1017-1025. doi: 10.1016/0092-8674(94)90276-3
11. **Higgins CA, Petukhova L, Harel S, Ho YY, Drill E, Shapiro L, Wajid M, Christiano AM. 2014.** FGF5 is a crucial regulator of hair length in humans. *P Natl Acad Sci USA* 111: 10648-10653. doi: 10.1073/pnas.1402862111
12. **Hu R, Fan ZY, Wang BY, Deng SL, Zhang XS, Zhang JL, Han HB, Lian ZX. 2017.** Rapid Communication: Generation of FGF5 knockout sheep via the CRISPR/Cas9 system. *J Anim Sci* 95: 2019-2024. doi: 10.2527/jas.2017.1503
13. **Kim YJ, Jung N, Kim N, Ha JC, Park JH, Han K, Chang M, Lee J, Kim CH. 2020.** Effect of cysteine-free human fibroblast growth factor-5s mutant (FGF5sC93S) on hair growth. *Dermatol Ther* 33: e14530. doi: 10.1111/dth.14530
14. **Li WR, Liu CX, Zhang XM, Chen L, Peng XR, He SG, Lin JP, et al. 2017.** CRISPR/Cas9-mediated loss of FGF5 function increases wool staple length in sheep. *Febs J* 284: 2764-2773. doi: 10.1111/febs.14144
15. **Maraqqa T, Alhajeri BH, Alhaddad H. 2021.** FGF5 missense mutation is associated with dromedary hair length variation. *Anim Genet* 52: 848-856. doi: 10.1111/age.13132
16. **Martínez Z, Iñiguez LC, Rodríguez T. 1997.** Influence of effects on quality traits and relationships between traits of the llama fleece. *Small Ruminant Res* 24: 203-212. doi: 10.1016/S0921-4488(96)-00925-X.
17. **Pallotti S, Pediconi D, Subramanian D, Molina MG, Antonini M, Morelli MB, Renieri C, et al. 2018.** Evidence of post-transcriptional readthrough regulation in FGF5 gene of alpaca. *Gene* 647: 121-128. doi: 10.1016/j.gene.2018.-01.006
18. **Quispe EC, Rodríguez TC, Iñiguez LR, Mueller JP. 2009.** Producción de fibra de alpaca, llama, vicuña y guanaco en Sudamérica. *Anim Genet Resour* 45: 1-14. doi: 10.1017/S1014233909990277
19. **Roca AL, Ishida Y, Nikolaidis N, Kolokotronis SO, Fratpietro S, Stewardson K, Hensley S, et al. 2009.** Genetic variation at hair length candidate genes in elephants and the extinct woolly mammoth. *BMC Evol Biol* 9: 232. doi: 10.1186/1471-2148-9-232
20. **Sacchero DM, Mueller JP. 2005.** Determinación de calidad de vellones de doble cobertura tomando al vellón de vicuña (*Vicugna vicugna*) como ejemplo. *Rev Invest Agropec* 34: 143-159.
21. **Sasazaki S, Tomita K, Nomura Y, Kawaguchi F, Kunieda T, Shah MK, Mannen H. 2021.** FGF5 and EPAS1 gene polymorphisms are associated with high-altitude adaptation in Nepalese goat breeds. *Anim Sci J* 92: e13640. doi: 10.1111/asj.13640
22. **Su R, Gong G, Zhang L, Yan X, Wang F, Zhang L, Qiao X, et al. 2020.** Screening the key genes of hair follicle growth cycle in Inner Mongolian Cashmere goat based on RNA sequencing. *Arch Anim Breed* 63: 155-164. doi: 10.5194/aab-63-155-2020
23. **Sundberg JP, Rourk MH, Boggess D, Hogan ME, Sundberg BA, Bertolino AP. 1997.** Angora mouse mutation: altered hair cycle, follicular dystrophy, phenotypic maintenance of skin grafts, and changes in keratin expression. *Vet Pathol* 34: 171-179. doi: 10.1177/030098-589703400301

24. **Suzuki S, Kato T, Takimoto H, Masui S, Oshima H, Ozawa K, Suzuki S, Imamura T. 1998.** Localization of rat FGF-5 protein in skin macrophage-like cells and FGF-5S protein in hair follicle: possible involvement of two Fgf-5 gene products in hair growth cycle regulation. *J Invest Dermatol* 111: 963-972. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00427.x
25. **Suzuki S, Ota Y, Ozawa K, Imamura T. 2000.** Dual-mode regulation of hair growth cycle by two Fgf-5 gene products. *J Invest Dermatol* 114: 456-463. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.-00912.x
26. **Von Thüngen J, Gálvez CM, Sacchero D, Duga L. 2005.** Análisis de calidad de la fibra de guanaco (*Lama guanicoe* M) en la Patagonia. *Rev Arg Prod Anim* 25 (Supl 1): 382–383.
27. **Wang K, Li M, Hakonarson H. 2010.** ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res* 38: e164. doi: 10.1093/nar/gkq603
28. **Wang X, Yu H, Lei A, Zhou J, Zeng W, Zhu H, Dong Z, et al. 2015.** Generation of gene-modified goats targeting MSTN and FGF5 via zygote injection of CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep* 5: 13878. doi: 10.1038/srep13878
29. **Wang Q, Oh JW, Lee HL, Dhar A, Peng T, Ramos R, Guerrero-Juarez CF, et al. 2017.** A multi-scale model for hair follicles reveals heterogeneous domains driving rapid spatiotemporal hair growth patterning. *Elife* 6: e22772. doi: 10.7554/eLife.22772
30. **Waterhouse A, Bertoni M, Bienert S, Studer G, Tauriello G, Gumienny R, Heer FT, et al. 2018.** SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Res* 46: W296-W303. doi: 10.1093/nar/gky427
31. **Yu F, Liu Z, Jiao S, Zhang X, Bai C, Zhang J, Yan S. 2018.** A nonsense mutation in the FGF5 gene is associated with the long-haired phenotype in domestic guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Anim Genet* 49: 269. doi: 10.1111/age.12656
32. **Zhang R, Li Y, Jia K, Xu X, Li Y, Zhao Y, Zhang X, et al. 2020.** Crosstalk between androgen and Wnt/ β -catenin leads to changes of wool density in FGF5-knockout sheep. *Cell Death Dis* 11: 407. doi: 10.1038/s41419-020-2622-x