



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable

Estudio de asociación del genoma completo para enfermedades uterinas en vacas Holstein en los Altos de Jalisco, México.

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestro en Salud y Producción Animal Sustentable

Presenta

MVZ. Miguel Angel Vidals Meza

Dirigido por:

Dra. Marina Durán Aguilar

Co-Director:

Dr. Felipe de Jesús Ruíz López

Santiago de Querétaro, Qro., a 27 de octubre de 2026.

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable

Estudio de asociación del genoma completo para enfermedades uterinas en vacas
Holstein en los Altos de Jalisco, México.

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestro en Salud y Producción Animal Sustentable

Presenta

MVZ. Miguel Angel Vidals Meza

Dirigido por:

Dra. Marina Durán Aguilar

y

Dr. Felipe de Jesús Ruíz López

Sinodales

Dra. Marina Durán Aguilar
Presidente

Dr. Felipe de Jesús Ruíz López
Secretario

Dr. Héctor Raymundo Vera Ávila
Vocal

Dra. Adriana García Ruíz
Suplente 1

Dr. Fernando Villaseñor González
Suplente 2

Centro Universitario,
Querétaro, Qro., México
Octubre de 2026.

RESUMEN

La producción lechera en los Altos de Jalisco representa una de las actividades pecuarias más importantes de México; sin embargo, las enfermedades reproductivas posparto (ERP) continúan afectando la eficiencia reproductiva y la rentabilidad de los sistemas de producción familiar (SLF). El objetivo de este estudio fue identificar regiones genómicas asociadas con retención de membranas fetales (RMF), metritis (MET), endometritis clínica (EC) y endometritis subclínica (ES) y estas regiones referenciarlas con genes o QTLs relacionados con estos procesos en vacas Holstein bajo SLF de Tepatitlán de Morelos, Jalisco.

Se analizaron 475 registros fenotípicos de 373 vacas Holstein multíparas genotipadas con arreglos de mediana (AB100) y alta densidad (NB12). Después del control de calidad se conservaron 82,468 y 1,866,220 SNPs, respectivamente. Los análisis de asociación del genoma completo se realizaron mediante regresión logística para rasgos binarios y regresión lineal para el porcentaje de células polimorfonucleares transformado, incorporando componentes principales y el efecto hato-año-estación de parto para controlar la estructura poblacional y los factores ambientales.

Se identificaron SNPs con niveles de significancia exploratorios ($P < 1.0e^{-04}$). Para RMF, se localizaron genes relacionados con inmunidad, remodelación tisular y autofagia, como *TGFB2*, *MAP1LC3B* y *LAIR1*. Para MET se identificaron genes implicados en la respuesta inflamatoria y la señalización inmune, entre ellos *NFKBIA* y *PIGN*. En EC, se localizaron *ADGRD1* y *STX2* asociados con la recuperación de la homeostasis celular. En ES se observó el mayor número de asociaciones; AB100 identificó genes relacionados con regulación hormonal y señalización celular, como *PGR*, *RCAN2*; mientras que NB12 detectó regiones adicionales asociadas con remodelación tisular, diferenciación celular e inmunidad, incluyendo *BMPR1B*, *ADAMTS12* y *SOX10*.

El análisis de enriquecimiento funcional mostró procesos relacionados con señalización inmune mediada por *TLR4* y TNF, autofagia, organización del citoesqueleto, diferenciación epitelial, señalización por TGF- β y respuesta hormonal esteroidea. En conjunto, los resultados evidencian una arquitectura genética compleja para las ERP y

demuestra que el genotipado con NBI2 mejora la detección de regiones asociadas, aportando una base para estudios funcionales y estrategias de selección genómica dirigidas a fortalecer la salud reproductiva del ganado lechero en México.

Palabras Clave: Metritis, Sistemas de producción Familiar, Endometritis, Retención de membranas fetales.

SUMMARY

Dairy production in the Jalisco's Highlands region represents one of the most important livestock activities in Mexico; however, postpartum reproductive diseases (ERP) continue to compromise reproductive efficiency and the profitability of family-based dairy production systems (SFL). The aim of this study was to identify genomic regions associated with retained fetal membranes (RMF), metritis (MET), clinical endometritis (EC), and subclinical endometritis (ES), and to annotate these regions with genes or QTLs related to these processes in Holstein cows under SFL in Tepatitlan of Morelos, Jalisco.

A total of 475 phenotypic records from 373 multiparous Holstein cows genotyped using medium-density (AB100) and high-density (NBI2) arrays were analyzed. After quality control, 82,468 and 1,866,220 SNPs were retained, respectively. Genome-wide association studies were performed using logistic regression for binary traits and linear regression for the transformed percentage of polymorphonuclear cells, incorporating principal components and the heard-year-calving season effect to control for population structure and environmental factors.

SNPs with exploratory significance levels ($P < 1.0e-04$) were identified. For RMF, genes related to immunity, tissue remodeling, and autophagy were identified, including *TGFB2*, *MAP1LC3B*, and *LAIR1*. For MET, genes involved in the inflammatory response and immune signaling were identified, such as *NFKB1A* and *PIGN*. In EC, *ADGRD1* and *STX2*, associated with the recovery of cellular homeostasis, were identified. ES showed the largest number of associations; AB100 identified genes related to hormonal regulation and cellular signaling, such as *PGR* and *RCAN2*, while NBI2 detected additional regions associated with tissue remodeling, cell differentiation, and immunity, including *BMPRI1B*, *ADAMTS12* and *SOX10*.

Functional enrichment analyses revealed processes related to *TLR4*-and TNF-mediated immune signaling, autophagy, cytoskeleton organization, epithelial differentiation, TGF- β signaling, and steroid hormone response. Taken together, the results highlight a complex genetic architecture for ERP and demonstrate that genotyping with NBI2 improves the detection of associated genomic regions, providing a basis for functional studies and genomic selection strategies aimed at strengthening the reproductive health in dairy cattle in Mexico.

Keywords: Metritis, Family-based dairy systems, Endometritis, Retained fetal membranes

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a:

A mis padres, Ing. Miguel Angel Vidals Alonso y C. María de los Ángeles Meza Navarrete, por su amor incondicional, apoyo constante y por ser el pilar fundamental en cada etapa de mi vida.

A la Dra. Sandra G. Núñez Soto, por haber marcado significativamente mi camino profesional y motivarme a aspirar a nuevos retos.

Al MVZ. José A. Morales González, por su apoyo, amistad y compañía desde el primer momento en que llegué a tierras queretanas.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Querétaro y a la Facultad de Ciencias Naturales, por brindarme un espacio para mi desarrollo personal y profesional, y por permitirme formar parte de su comunidad estudiantil.

Al programa de la Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable, por ofrecerme la oportunidad de crecer académicamente y compartir experiencias inolvidables con la generación 2024-2026.

Al proyecto FONFIVE-UAQ 2024 (dictamen no. 202414703), por proporcionar la información genotípica, base fundamental para el desarrollo de este estudio de asociación genómica.

A la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación, por el otorgamiento de la beca que hizo posible la realización de mis estudios de posgrado.

A mis padres, por estar siempre presentes, por su apoyo incondicional incluso en los momentos más inciertos, y por ser el ejemplo que guía cada una de mis decisiones.

A mi directora de tesis, Dra. Marina Durán, por su orientación, confianza y apoyo durante el desarrollo de este proyecto.

A mi codirector de tesis, Dr. Felipe de Jesús Ruiz, por su guía académica, por brindarme la oportunidad de realizar una estancia en el CENID Fisiología y Mejoramiento Genético y por su apoyo en mi formación en genética animal.

A mis asesores, Dra. Adriana García, Dr. Héctor Vera y al Dr. Fernando Villaseñor, por sus valiosas aportaciones, observaciones y apoyo en la realización de este trabajo.

Al Dr. José G. Gómez, por su apoyo en la gestión económica para la realización de mi estancia académica en Lodi, Milán, Italia.

A la Dra. Sandra Núñez, por su acompañamiento desde mi formación previa y por impulsarme a continuar con estudios de posgrado y por facilitar el primer vínculo que hizo posible este camino.

A los Drs., Alessandro Bagnato, María G. Strillacci y Francesca Bernini, por su cálida acogida durante mi estancia en Italia, por compartirme nuevas perspectivas en el análisis y procesamiento de datos genómicos, y por su disposición y apoyo a lo largo de esta

experiencia. De manera especial, al Dr. Alessandro, por haber sido el primer contacto para la realización de esta estancia, por su acompañamiento desde mi llegada y por su generosidad al brindarme apoyo logístico en mi primer día en Lodi.

Al personal administrativo de la Facultad de Ciencias Naturales, Q. A. Julio C. Tondopó y Lic. Addis A. Banda, por su apoyo en el seguimiento de trámites, así como en la gestión de solicitud de pagos relacionados con viajes académicos y material del proyecto.

A María F. Piña, por su constante acompañamiento y por mantenerme informado oportunamente sobre los procesos administrativos a lo largo del posgrado y durante la etapa de titulación.

A todos los profesores con quienes curse alguna asignatura durante el posgrado, por compartir sus conocimientos y contribuir a mi formación profesional.

A mis compañeras de posgrado, Jaqueline, Hannia, Ximena, Tamara, Paulina y Bella, por su amistad, apoyo y por todos los momentos compartidos dentro y fuera del aula, que hicieron de esta etapa una experiencia inolvidable.

A los propietarios de los establos, por su disposición y apoyo al permitir la toma de muestras necesarias, por siempre recibarnos con los brazos abiertos y poder recabar la información de sus animales para este estudio.

Al MVZ. José A. Morales y a la C. Ma. Luisa Romero, por su generosidad, hospitalidad y por brindarme un espacio de apoyo y convivencia durante este proceso.

Y a todas aquellas personas que, de alguna manera, contribuyeron a que este esfuerzo se materializara.

ÍNDICE

RESUMEN.....	III
SUMMARY	V
DEDICATORIA	VII
AGRADECIMIENTOS	VIII
ÍNDICE	X
ÍNDICE DE CUADROS	XII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XIII
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	4
2.1 Lechería en México	4
2.1.1 Lechería familiar en los Altos de Jalisco.	7
2.2 Enfermedades reproductivas posparto	8
2.2.1 Retención de membranas fetales:	8
2.2.2 Metritis:	9
2.2.3 Endometritis:.....	9
2.2.3.1 Endometritis clínica	9
2.2.3.2 Endometritis subclínica	10
2.3 Parámetros genéticos de las enfermedades reproductivas posparto.....	11
2.3.1 Heredabilidades.....	11
2.3.2 Correlaciones genéticas	12
2.4 Marcadores genéticos	13
2.4.1 SNP	13
2.4.2 Estudio de Asociación del Genoma Completo	14
2.5 Genes asociados a enfermedades reproductivas posparto	15
III. HIPÓTESIS	20
IV. OBJETIVOS.....	21
4.1 Objetivo general:	21
4.2 Objetivos específicos:	21
V. METODOLOGÍA.....	22
5.1 Lugar de estudio	22
5.2 Fenotipos	23

5.3 Obtención de muestras y genotipos.....	24
5.3.1 Muestras biológicas.....	24
5.3.2 Genotipado.....	24
5.4 Control de calidad	25
5.5 Análisis de estructura poblacional	25
5.6 Modelo	26
5.7 GWAS	27
5.8 Visualización de datos	27
5.9 Anotación de genes y regiones QTL.....	28
5.10 Análisis de enriquecimiento funcional.....	28
VI. RESULTADOS.....	30
6.1 Retención de membranas fetales.....	30
6.2 Metritis	35
6.3 Endometritis.....	39
6.3.1 Endometritis clínica	39
6.3.2 Endometritis subclínica	42
6.3.2.1 Endometritis subclínica (arreglo AB100).....	42
6.3.2.1.1 GWAS binario (arreglo AB100)	42
6.3.2.1.2 GWAS cuantitativo (arreglo AB100).....	44
6.3.2.2 Endometritis subclínica (arreglo NBI2).....	45
VII. DISCUSIÓN	50
7.1 Retención de membranas fetales.....	50
7.2 Metritis	55
7.3 Endometritis.....	59
7.3.1 Endometritis clínica	59
7.3.2 Endometritis subclínica.....	60
VIII. CONCLUSIONES	66
X ANEXOS	98

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Principales entidades federativas de producción de leche.	4
2	Principales municipios productores de leche de bovino.	5
3	SNPs y genes reportados con las enfermedades reproductivas posparto.	18
4	QTLs, SNPs y genes reportados en las enfermedades reproductivas posparto en la base de datos CattleQTLdb.	19
5	Recuento de vacas con enfermedades reproductivas posparto en los diferentes establos evaluados.	23
6	Recuento de vacas genotipadas con enfermedades reproductivas posparto en los diferentes establos evaluados.	24
7	SNPs asociados con retención de membranas fetales y genes candidatos de esta.	34
8	SNPs asociados con metritis y genes candidatos de esta.	39
9	Características y QTLs asociados a los genes encontrados en el presente estudio.	41
10	SNPs asociados con endometritis clínica y subclínica y genes candidatos de esta, arreglo AB100	44
11	SNPs asociados con endometritis subclínica y genes candidatos de esta, arreglo NBI2.	48
12	Términos de la ontología génica del proceso biológico relacionado con las enfermedades reproductivas posparto.	99
13	Términos de rutas KEGG relacionados con las enfermedades reproductivas posparto.	101

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	División de las regiones del estado de Jalisco.	7
2	Localización de los cuatro establos del estudio.	22
3	Gráfico de Manhattan para retención de membranas fetales.	31
4	Enriquecimiento funcional con ontología génica para las enfermedades reproductivas posparto.	32
5	Enriquecimiento funcional con rutas KEGG para las enfermedades reproductivas posparto.	36
6	Gráfico de Manhattan para metritis.	38
7	Gráfico de Manhattan para endometritis clínica.	40
8	Gráfico de Manhattan para endometritis subclínica bivariado con el arreglo AB100.	43
9	Gráfico de Manhattan para endometritis subclínica continua con el arreglo AB100.	45
10	Gráfico de Manhattan para endometritis subclínica continua con el arreglo NBI2.	46
11	Gráfico quantil-quantil para retención de membranas fetales	98
12	Gráfico quantil-quantil para metritis.	98
13	Gráfico quantil-quantil para endometritis clínica.	98
14	Gráfico quantil-quantil para endometritis subclínica bivariado con el arreglo AB100.	98
15	Gráfico quantil-quantil para endometritis subclínica continua con el arreglo AB100.	98
16	Gráfico quantil-quantil para endometritis subclínica continua con el arreglo NBI2.	98

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AB100: Arreglo de Axiom Bovine 100K

ABCC1: Miembro 1 de la subfamilia C de la familia de proteínas de casete de unión a ATP

ADAMTS12: Metalopeptidasa ADAM con motivo 12 de la trombospondina tipo 1

ADGRD1: Receptor D1 acoplado a la proteína G de adhesión

ALMS1: Proteína ALMS1 asociada al centrosoma y al cuerpo basal

ANKRD54: Dominio de repetición de ankirina 54

ANXA7: Anexina A7

ARHGAP42: Proteína activadora de la Rho GTPasa 42

ARN: Ácido ribonucleico

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

ARNt: Ácido ribonucleico de transferencia

BMP8A: Proteína morfogenética ósea 8a

BMPR1B: Receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 1B

BTA: Autosoma *Bos taurus*

C2CD2: C2, que contiene un dominio dependiente del calcio 2

C5H22orf23: Homólogo de C22orf23 del cromosoma 5

CAPN1: Calpaína 1

CDC42EP5: Proteína efectora CDC42 5

CDC42EP5: Asociado al ciclo de división celular 5

CEP20: Proteína centrosómica 20

CFAP70: Proteína 70 asociada a los cilios y flagelos

DEL: Días en leche

DUSP11: Fosfatasa de doble especificidad 11

EC: Endometritis clínica

EIF3L: Subunidad L del factor 3 de iniciación de la traducción eucariótica

ENPP4: Pirofosfatasa/fosfodiesterasa de ectonucleótidos 4

ENPP5: Pirofosfatasa/fosfodiesterasa de ectonucleótidos 4

ERP: Enfermedades reproductivas posparto

ES: Endometritis subclínica

EVX2: Homeobox 2 de omisión par

FARS2: Fenilalanil-ARNt sintetasa 2, mitocondrial

FAU: Fusión de la proteína similar a la ubiquitina de la FAU y la proteína ribosómica S30

GALR3: Receptor 3 de la galanina

GCAT: Glicina C-acetiltransferasa

GO: Ontología génica.

GWAS: Estudio de asociación del genoma completo

HOXD13: Homeobox D13

INSM2: Represor transcripcional INSM 2

JPH3: Juntofilina 3

KCNMA1: Subfamilia M alfa 1 de los canales de potasio activados por calcio

KEGG: Enciclopedia de Kioto de genes y genomas

KRT10: Queratina 10

KRT222: Queratina 222

KRT24: Queratina 24

KRT25: Queratina 25

KRT26: Queratina 26

KRT27: Queratina 27

KRT28: Queratina 28

LAIR1: Receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociado a los leucocitos

LENG8: Miembro 8 del grupo de receptores leucocitarios

LENG9: Miembro 8 del grupo de receptores leucocitarios

LNPK: Lunapark, factor de formación de la unión ER

LPMN: Logaritmo natural de $x + 1$ del porcentaje de polimorfonucleares

MACF1: Factor de entrecruzamiento de actina y microtúbulos 1

MAP1LC3B: Proteína 1 asociada a los microtúbulos, cadena ligera 3 beta

MET: Metritis

MICALL1: MICAL tipo 1

MRPL49: Proteína ribosómica mitocondrial L49

MRPS6: Proteína ribosómica mitocondrial S6

MSS51: Activador de la traducción mitocondrial MSS51

MYH11: Cadena pesada de miosina 11

NAV2: Neurona navegadora 2

NBI2: Arreglo de Neogen Bovine InfiniSeek V2 SNP

NFKBIA: Inhibidor de NF- κ B alfa

PABPC4: Proteína citoplasmática 4 de unión a poli(A)

PC1: Primer componente principal

PC2: Segundo componente principal

PCA: Análisis de componentes principales

PGR: Receptor de progesterona

PIGN: Biosíntesis de anclajes glicánicos de fosfatidilinositol, clase N

PMN: Células polimorfonucleares

POLA2: AND polimerasa alfa 2, subunidad accesoria

POLR2F: Subunidad F de las polimerasas de ARN I, II y III

PPP3CB: Subunidad catalítica beta de la proteína fosfatasa 3

PRDM15: Dominio PR/SET 15

QQ: Gráficos cuantil-cuantil

RALGAPA1: Subunidad catalítica alfa 1 de la proteína activadora de la GTPasa Ral

RAN: RAN, miembro de la familia de oncogenes RAS

RCAN2: Regulador de la calcineurina 2

RIPK4: Quinasa de serina/treonina 4 que interactúa con receptores

RMF: Retención de membranas fetales

SALL1: Factor de transcripción similar a Spalt 1

SLC2A13: Miembro 13 de la familia 2 de transportadores de solutos

SLF: Sistemas de lechería familiar

SMARCE1: Regulador de la cromatina relacionado con SWI/SNF, asociado a la matriz y dependiente de la actina, subfamilia e, miembro 1

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido

SOX10: Factor de transcripción SRY-box 10

SPDYC: Miembro C de la familia de reguladores del ciclo celular Speedy/RINGO

STX2: Sintaxina 2

SYVN1: Sinoviolina 1

TARS1: Treonil-ARNt sintetasa 1

TGFB2: Factor de crecimiento transformante beta 2

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta

TM7SF2: Miembro 2 de la superfamilia transmembrana 7

TMEM135: Proteína transmembrana 135

TMEM262: Proteína transmembrana 262

TMPRSS2: Proteasa de serina transmembrana 2

TPRKB: Proteína de unión a TP53RK

TTYH1: Miembro de la familia Tweety 1

USP54: Peptidasa específica de ubiquitina 54

VPS51: Subunidad VPS51 del complejo GARP

ZBTB21: Contiene un dedo de zinc y un dominio BTB 21

ZCCHC14: Dedo de zinc tipo CCHC que contiene 14

ZFPL1: Proteína similar a la de dedos de zinc 1

ZNHIT2: Dedos de zinc tipo HIT que contiene 2

I. INTRODUCCIÓN

La producción de leche bovina es una actividad pecuaria de importancia económica y alimentaria en México, tanto por su contribución al abastecimiento de alimentos como por su impacto en el empleo y en las economías rurales. En 2023, la producción nacional alcanzó aproximadamente 13,333 millones de litros, de los cuales Jalisco aportó alrededor de 2,799 millones, equivalentes al 21% del total nacional, posicionándose como la principal entidad productora del país (SIAP-SADER, 2024). Dentro de Jalisco, la región de los Altos destaca por su importancia en la producción lechera y por la coexistencia de unidades productivas con diferentes escalas, niveles tecnológicos y prácticas de manejo. Esta heterogeneidad permite distinguir sistemas con diferentes características productivas y de manejo, entre ellos los sistemas de transición y empresariales (Mariscal-Aguayo et al., 2017). A nivel municipal, Tepatitlán de Morelos produjo aproximadamente 393 millones de litros en 2023, equivalente al 2.9% de la producción nacional, y se ubicó entre los principales municipios productores del país (SIAP-SADER, 2024).

En los sistemas de lechería familiar (SLF), la actividad ganadera constituye un componente importante de la economía de las unidades productivas. En estos sistemas, las condiciones de manejo y la disponibilidad de recursos pueden influir en el desempeño productivo y reproductivo de los animales (Valdivia, 2015; Mariscal-Aguayo et al., 2017). La eficiencia reproductiva es particularmente relevante debido a su relación con el intervalo entre partos, la producción de leche, los costos asociados al manejo reproductivo y la permanencia de las vacas en el hato.

El periodo posparto representa una etapa crítica para la salud y reproducción de las vacas lecheras, debido a los cambios fisiológicos, metabólicos e inmunológicos que acompañan la transición hacia una nueva lactancia (Sheldon et al., 2009; Valdivia-Navarro et al., 2025). El incremento de los requerimientos nutricionales y la disminución relativa del consumo de materia seca pueden favorecer un balance energético negativo y alteraciones en la función inmunitaria, aumentando la susceptibilidad a enfermedades metabólicas e infecciosas y afectando la salud uterina y la fertilidad posterior al parto (Esposito et al., 2014; Dhakal et al., 2015). Entre las principales enfermedades reproductivas posparto (ERP) se

encuentran la retención de membranas fetales (RMF), metritis (MET), endometritis clínica (EC) y endometritis subclínica (ES). Aunque difieren en sus mecanismos y criterios diagnósticos, estas enfermedades están relacionadas con alteraciones de la salud uterina y pueden disminuir el desempeño reproductivo, particularmente al reducir la probabilidad de gestación y prolongar el intervalo hasta la concepción (Sheldon y Owens, 2017; Husnain et al., 2023).

La aparición de las ERP es multifactorial e involucra factores ambientales, nutricionales, de manejo, inmunológicos y microbiológicos. Sin embargo, las diferencias individuales en la respuesta a estos factores sugieren que la variación genética también puede contribuir a la susceptibilidad o resistencia frente a determinadas enfermedades. A pesar de ello, la baja heredabilidad de las ERP dificulta su mejoramiento mediante métodos tradicionales de selección (May et al., 2022; Al-Sharif et al., 2023). La disponibilidad de tecnologías de genotipificación de alta densidad ha permitido analizar miles de marcadores distribuidos a lo largo del genoma bovino y estudiar características complejas mediante estudios de asociación del genoma completo (Genome-Wide Association Studies, GWAS), los cuales permiten identificar regiones genómicas y variantes potencialmente relacionadas con fenotipos de interés (Zheng et al., 2025). Estas herramientas han sido utilizadas para estudiar características productivas, reproductivas y sanitarias en bovinos (May et al. 2022, Hassani y Hossein-Zadeh, 2025).

Una parte importante de la información disponible sobre la arquitectura genética de características de salud y reproducción proviene de poblaciones comerciales sometidas a condiciones de manejo, alimentación, ambiente y selección genética diferentes a las presentes en los SLF en México. Debido a que la expresión de los fenotipos complejos depende de la interacción entre genotipo y ambiente, las asociaciones identificadas en una población no necesariamente presentan el mismo efecto en otras condiciones productivas (Martins et al., 2024). Por ello, el estudio de vacas Holstein en los sistemas lecheros de los Altos de Jalisco, representa una oportunidad para generar información genética relacionada con las ERP de importancia regional.

En este contexto, la identificación de regiones genómicas asociadas con las ERP podría contribuir a ampliar el conocimiento sobre la base genética de estas enfermedades y

aportar información para el desarrollo de estrategias de selección que consideren, además de la producción de leche, la salud y la eficiencia reproductiva de los animales. Por lo anterior, el presente trabajo tuvo como objetivo identificar regiones genómicas asociadas con RMF, MET, EC y ES en vacas Holstein de los Altos de Jalisco, y referenciar variantes genómicas previamente reportadas, con el fin de contribuir al conocimiento de la base genética de estas enfermedades y al desarrollo de estrategias de selección genética adaptadas a sistemas familiares.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 Lechería en México

México ocupa el décimo cuarto lugar a nivel mundial en la producción de leche de bovino, para el 2023 cerró con un inventario de 2 millones 714 mil cabezas de ganado especializado en la producción láctea, con una producción de 13 mil millones de litros, 1.7% más que el año anterior. Los estados que sobresalen en la producción láctea son: Jalisco (21%), Coahuila (11.5%), Durango (11.4%) y Chihuahua (9.5%), aportando más de la mitad de la producción nacional (Cuadro 1) (CANILEC, 2024; SIAP-SADER, 2024).

Cuadro 1. Principales entidades federativas de producción de leche. Adaptado de SIAP-SADER, (2024).

Ranking	Entidad federativa	Volumen (miles de litros)	Variación (%) 2022-2023
	Total, nacional	13,332,738	1.7
1	Jalisco	2,799,041	1.7
2	Coahuila	1,537,748	2.0
3	Durango	1,515,250	2.6
4	Chihuahua	1,262,218	1.6
5	Guanajuato	912,848	1.8
6	Veracruz	807,075	1.7
7	Chiapas	463,510	1.7
8	Puebla	462,639	1.3
9	Aguascalientes	440,729	1.5
10	México	434,103	1.3
	Resto	2,697,577	1.4

Dentro de los diez primeros municipios en producción de leche, Jalisco cuenta con cuatro de ellos, estos son: Tepatitlán de Morelos, San Juan de los Lagos, San Miguel el Alto y Lagos de Moreno que en conjunto aportan el 9% de la producción nacional (Cuadro 2)

Cuadro 2. Principales municipios productores de leche de bovino. Adaptado de FIRA, (2024).

Municipio	Producción (Millones de litros)	Participación en la producción nacional (%)
Gómez Palacio, Dgo.	1,014.8	7.6
Matamoros, Coah.	609.0	4.6
Delicias, Chih.	427.8	3.2
Francisco I. Madero, Coah.	407.3	3.1
Tepatitlán de Morelos, Jal.	393.0	2.9
San Juan de los Lagos, Jal.	284.0	2.1
San Miguel el Alto, Jal.,	277.5	2.1
Torreón, Coah.	276.4	2.1
Lagos de Moreno, Jal.	254.9	1.9
Tlahualilo, Dgo.	199.3	1.5
Otros (2,144)	9,189	68.9
Total	13,332.7	100.0

La leche de bovino ocupa el tercer lugar por su valor agregado en la rama de la industria de alimentos con el 17.22% del valor nacional, por debajo de la carne de ave (23%) y la carne de bovino (30%) (SADER, 2018; CANILEC, 2024). La producción láctea se realiza bajo sistemas de producción altamente heterogéneos en cuanto a nivel tecnológico, socioeconómico, manejo productivo, reproductivo, estatus sanitario; conllevando a una clasificación de tres sistemas: intensivo, doble propósito y SLF (Hernández-Morales et al., 2013; Ríos-Flores et al., 2016; Montiel-Olguín et al., 2019). A continuación, se describen estos sistemas de producción en territorio nacional:

Intensivo o especializado: Se caracteriza por estar estabulado, cuenta con razas altas productoras de leche como Holstein, Suizo y Jersey y tener tecnología de vanguardia en todo el proceso desde la extracción de leche hasta la transformación de esta (Hernández-Morales et al., 2013).

Doble propósito o tropical: Es un sistema extensivo de pastoreo, utiliza razas cebuinas y cruza con Suizo, Holstein y Simmental, las instalaciones son rudimentarias, la ordeña se lleva a cabo de forma manual (Granados-Rivera et al., 2018).

Lechería familiar, pequeña escala o tecnificado/familiar: Los SLF mejoran la seguridad alimentaria y proporcionan ingresos económicos en zonas rurales favoreciendo la calidad de vida de las familias mexicanas pecuarias (Hemme y Otte, 2010). Este sistema posee aproximadamente el 23% del inventario ganadero (SIAP-SADER, 2024) y representa el 73 % de los establos lecheros (Hemme y Otte, 2010).

El SLF se caracteriza por incorporar mano de obra familiar, utilizan en mayor medida razas especializadas como la Holstein, Suizo y sus cruza, en la producción de leche (10 a 18 litros por vaca/d), tienen pocos vientres en producción (3 a 30 vacas) y niveles medios-bajos de tecnificación, en la alimentación de las vacas incorpora esquilmos de la agricultura como pajas y rastrojos de maíz, sorgo y trigo (Ríos-Flores et al., 2016; Carrillo-Hernández et al., 2023; Barrón-Bravo et al., 2023). Las instalaciones son rústicas, donde el manejo es deficiente, sobre todo en la higiene del ordeño, por lo que el producto es de calidad baja a regular y normalmente se vende como leche bronca a boteros intermediarios, queseros de la localidad, centros de acopio o directamente al consumidor (Abrego, 2011).

La producción lechera de tipo familiar se establece en toda la república; sin embargo, su producción máxima se concentra en la región de los Altos de Jalisco, dado su inventario ganadero y su aportación en la producción lechera nacional (FIRA, 2024). Se han realizado estudios en diferentes estados del país como: Estado de México (Hernández-Morales et al., 2013), Michoacán (Molina, 2005) , Jalisco (Valdivia, 2015; Mariscal-Aguayo et al., 2017), Tamaulipas (Barrón-Bravo et al., 2023), Puebla (Abrego, 2011), Zacatecas (Ríos-Flores et al., 2016), donde describen como están estructurados los hatos de la lechería familiar en cuanto a implementación de tecnología, sanidad, número de cabezas existentes, escolaridad, edad de los propietarios y superficie ocupada, encontrando una gran heterogeneidad entre las diferentes unidades de producción evaluadas.

Los SLF enfrentan grandes retos para ajustarse a los niveles actuales de parámetros productivos y reproductivos, la producción de hembras de reemplazo, el manejo sanitario y composición química de la leche que les permita insertarse a canales de comercialización formales y cumpliendo las normas oficiales mexicanas para la comercialización de su producto (Avilés et al., 2024)

2.1.1 Lechería familiar en los Altos de Jalisco.

A lo largo de los años en la industria láctea, el estado de Jalisco ha permanecido dentro de los primeros tres lugares con mayor producción de leche, en el 2019 aumentó 4.5% su producción láctea (SIAP, 2020), siendo la región de los Altos de Jalisco la que aporta el 19% de la producción lechera nacional, por lo que es considerada una de las regiones lecheras más importantes del país y se destaca por su producción de tipo familiar (SIAP-SADER, 2024). Esta se divide en dos (Figura 1): *Altos Norte*, que se conforma por los municipios de Encarnación de Díaz, Lagos de Moreno, Ojuelos de Jalisco, San Diego de Alejandría, San Juan de los Lagos, Teocaltiche, Unión de San Antonio y Villa Hidalgo (CEAJALISCO, 2024b) y los *Altos sur* que lo componen: Acatic, Arandas, Jalostotitlán, Jesús María, Mexxicacán, San Julián, San Miguel el Alto, Tepatitlán de Morelos, Valle de Guadalupe, Cañadas de Obregón, Yahualica de González Gallo y San Ignacio Cerro Gordo (CEAJALISCO, 2024c)



Figura 1. División de las regiones del estado de Jalisco. (CEAJALISCO, 2024a)

Los Altos de Jalisco tienen variedad de sistemas de producción láctea que van de los familiares a los especializados, en donde los principales recursos tienen su origen en la familia, como la mano de obra, la tierra, el capital y los activos fijos (Cervantes y Soltero,

2004). Mariscal-Aguayo et al. (2017), identificaron dos tipos de productores en los Altos de Jalisco: a) de transición (88%), en el que 67% de los productores utilizan inseminación artificial y; b) empresariales (12%), que utilizan el 100% de inseminación artificial, donde el número de vacas en producción fue muy variado desde 87 hasta 190 vacas.

2.2 Enfermedades reproductivas posparto

Entre los problemas reproductivos más comunes de las vacas se encuentran las infecciones uterinas, estas tienen un impacto marcado en la salud reproductiva en el ganado, causando subfertilidad e infertilidad (Sheldon y Owens, 2017) y contribuyen a pérdidas económicas a corto y largo plazo, ya que se incrementan los costos de tratamientos de fertilidad, la tasa de eliminación selectiva, el número de intervalos entre partos y el número de inseminaciones (Sheldon y Owens, 2017; Galvão, 2018; Haque et al., 2024). Las patologías que afectan el desempeño reproductivo después del parto son: La RMF, la MET, la EC y la ES (Sheldon et al., 2006; Galvão, 2018)

2.2.1 Retención de membranas fetales:

La RMF es una falla en la expulsión de las membranas fetales y es considerada cuando estas no han sido expulsadas entre 12 y 15 horas posparto (Sheetal et al., 2015; Sharma et al., 2017). Es más frecuente que ocurra en razas bovinas lecheras y tiene una prevalencia variada, en Estados Unidos del 3% (Hardie et al., 2023), en Alemania del 4.27% (Schwarz et al., 2024), en México del 8.3 al 15% (Hernández, 2016; Valdivia-Navarro et al., 2025) en vacas Holstein.

En el estado de Jalisco, Valdivia-Navarro et al. (2025) reportaron una prevalencia del 8.3% en vacas Holstein en un sistema de producción familiar, bajo este sistema, Silva et al. (2017) reportaron 14.9% de prevalencia en el estado de Hidalgo.

La RMF es el principal factor de riesgo de las infecciones uterinas (MET, EC y ES), también ocasiona un retraso del periodo del parto a la concepción y se asocia con una reducción del porcentaje de concepción en el primer servicio (Hernández, 2016).

2.2.2 Metritis:

La MET es el proceso inflamatorio que involucra las diferentes capas del útero (mucosa, muscular y serosa), es más común dentro de los primeros 20 días del parto y es caracterizada por un útero involucionado que expulsa una secreción purulenta de color marrón rojizo acuoso o blanquecino viscoso y que a menudo tiene un olor fétido y presenta afecciones sistémicas como pirexia, anorexia y postración (Sheldon et al., 2006; Sheldon y Owens, 2017). La MET se puede clasificar en 5 grados: grado 1: la descarga vaginal contiene moco transparente y limpio; grado 2: la descarga vaginal contiene moco y presencia de algo de pus, pero más moco que pus; grado 3: la descarga vaginal es principalmente purulenta; grado 4: la descarga vaginal es purulenta con moco y sangre; grado 5: la descarga vaginal es acuosa con moco y alto contenido de sangre y olor fétido (Lima, 2022). Nájera, J. G. (2021) reportó en la comarca lagunera en vacas Holstein primíparas una prevalencia de 24.8% y 15.5% en vacas multíparas.

2.2.3 Endometritis:

La endometritis se divide a su vez en EC y ES, esto de acuerdo con la presencia o ausencia de la signología que presente la vaca.

2.2.3.1 Endometritis clínica

La EC se define como la presencia de una descarga detectable purulenta a los 21 días o más del parto, o una descarga mucopurulenta en la vagina después de los 26 días posparto (Sheldon et al., 2006; Hernández, 2016). Su incidencia es alrededor del 10 al 20% con una variación entre raza, país y hato (Sheldon y Owens, 2017), en Argentina Plöntzke et al. (2011), reportaron 36.4% y 33.7% para vacas primíparas y multíparas, respectivamente. Valdivia-Navarro et al. (2025) reportaron una prevalencia del 16.7% en el estado de Jalisco con vacas Holstein bajo SLF.

Plöntzke et al. (2011) encontraron que la EC, tuvo impacto en el rendimiento reproductivo, una disminución del 20% en el primer servicio, 31% en el riesgo de gestación a los 150 días posparto, 6% para la tasa global de preñez, y un incremento de 19 días abiertos. Las vacas que presentan esta enfermedad entre los 20 y 33 días posparto tienen 1.7 veces más probabilidades de ser sacrificadas por fallo reproductivo que las vacas sin EC (Sheldon y Owens, 2017).

2.2.3.2 Endometritis subclínica

La ES es una inflamación del útero que ocurre sin signos clínicos evidentes, comúnmente subdiagnosticada y afecta seriamente la salud reproductiva, tiene un impacto negativo en la fertilidad y disminuye la productividad del rebaño, que afecta la rentabilidad de los establos lecheros (Sheldon et al., 2006; Sheldon y Owens, 2017). Los efectos principales de la ES sobre la rentabilidad incluyen la reducción en la tasa de fertilidad, disminución de leche, incremento en los costos veterinarios, mayor mortalidad, descarte de animales y disminución en la longevidad de las vacas dentro del hato (Zapata y Wenz, 2017).

Esta enfermedad se presenta entre los 21 a los 40 días posparto y solo se diagnostica mediante citologías uterinas. Esta condición afecta entre el 20% y 30% de las vacas (Hernández, 2016). En Argentina encontraron una prevalencia de 21.5% del 21 al día 33 en leche (DEL), 16% de 34 a 47 DEL y 16% de 48 a 61 DEL (Madoz et al., 2013). Barajas et al. (2018) reportaron que 43% de las vacas diagnosticadas sanas después de su manejo clínico posparto, presentaron ES.

Debido a la dificultad para establecer un diagnóstico de la ES con base en algún indicador externo, el diagnóstico se fundamenta en la presencia de polimorfonucleares (PMN) en muestras de células endometriales obtenidas mediante lavados uterinos o por medio de la recolección de células con un cepillo endocervical de uso humano (técnica de Cytobrush) (Madoz et al., 2013)

Galvão (2018) considera un criterio mayor al 18% de neutrófilos en la muestra citológica uterina recolectada entre los 21 a 31 días posparto o mayor a 10% de neutrófilos entre los 34 y 47 días. Madoz et al. (2013) reportaron en vacas Holstein Argentinas un punto

de corte de 8% PMN entre 21 a 33 DEL, 6% PMN entre 34 a 47 DEL y 4% PMN entre 48 a 62 DEL. En un estudio realizado en Tizayuca, Hidalgo en vacas Holstein determinaron que una vaca con ES se clasifica para partir de $\geq 6\%$ de PMN, entre los 35 y 45 días posparto (Barajas et al., 2018). En un estudio reciente en Jalisco, México, en vacas multíparas bajo SLF entre 25 y 35 días posparto, se determinó que a partir del 4% de PMN es el umbral para que la vaca presente ES (Villaseñor-González et al., 2024).

2.3 Parámetros genéticos de las enfermedades reproductivas posparto

Las ERP, como la RMF, la MET, la EC y ES, son consideradas rasgos complejos de salud, ya que su manifestación resulta de la interacción entre múltiples factores ambientales, fisiológicos y genéticos. Debido a su impacto negativo sobre la eficiencia reproductiva, la producción de leche y la longevidad productiva, estas patologías han sido objeto de numerosos estudios orientados a la estimación de sus parámetros genéticos y a la evaluación de su potencial de respuesta a la selección (Koeck et al., 2012; Diaz-Lundahl et al., 2022; Hassani y Hossein-Zadeh, 2025).

2.3.1 Heredabilidades

En general, las estimaciones de heredabilidad reportadas para las ERP son bajas, con valores que típicamente oscilan entre 0.01 y 0.15, dependiendo del rasgo evaluado, la definición del fenotipo, la población analizada y el modelo estadístico utilizado. Para la RMF, se han informado heredabilidades en el rango de 0.01 a 0.15 (Hossein-Zadeh y Ardalan, 2011; Koeck et al., 2012; Weller et al., 2019; Freebern et al., 2020; Lopes et al., 2020; Schwarz et al., 2024; Hassani y Hossein-Zadeh, 2025). De manera similar, la MET presenta estimaciones de heredabilidad entre 0.01 y 0.10 (Hossein-Zadeh y Ardalan, 2011; Dhakal et al., 2015; Jamrozik et al., 2016; Lopes et al., 2020; May et al., 2022; Schwarz et al., 2024). Para la EC, se han reportado valores entre 0.02 y 0.07 (Lopes et al., 2020; Shabalina et al., 2020; May et al., 2022; Schwarz et al., 2024), mientras que la ES presenta heredabilidades aún más bajas, entre 0.01 y 0.03 (Diaz-Lundahl et al., 2022).

Estas bajas heredabilidades no implican ausencia de control genético, sino que reflejan una arquitectura genética compleja, caracterizada por la contribución de numerosos loci de pequeño efecto y una elevada influencia de factores ambientales.

2.3.2 Correlaciones genéticas

Hassani y Hossein-Zadeh, (2025), han reportado una correlación genética negativa entre RMF y producción de leche (-0.10), mientras que para MET y la producción de leche fue positiva de 0.04. Estas correlaciones sugieren que la selección intensiva orientada exclusivamente a la producción podría haber incrementado indirectamente la incidencia de estos trastornos uterinos en los hatos lecheros.

Asimismo, se han reportado asociaciones genéticas entre ERP y otras patologías metabólicas e infecciosas del periparto. Por ejemplo, la MET muestra correlaciones genéticas bajas a moderadas con la mastitis clínica, con valores que oscilan entre 0.09 a 0.20 (Hossein-Zadeh y Ardalan, 2011; Koeck et al., 2012; Weller et al., 2019; Hardie et al., 2023; Hassani y Hossein-Zadeh, 2025), así como con la cetosis, con rangos más amplios (0.15 - 0.62) (Koeck et al., 2012; Weller et al., 2019; Hassani y Hossein-Zadeh, 2025). Por otro lado, la RMF presenta correlaciones genéticas positivas con cetosis, con valores entre 0.12 a 0.26 (Jamrozik et al., 2016; Weller et al., 2019; Hassani y Hossein-Zadeh, 2025), y con mastitis clínica, con rangos que varían entre 0.01 a 0.29 (Hossein-Zadeh y Ardalan, 2011; Koeck et al., 2012; Weller et al., 2019; Hardie et al., 2023). Estas asociaciones evidencian la existencia de una base genética parcialmente compartida entre los trastornos uterinos, metabólicos e infecciosos del periparto.

En relación con los rasgos reproductivos, las ERP muestran correlaciones genéticas desfavorables con la fertilidad, incluyendo la tasa de concepción, los días abiertos y el intervalo-primer servicio. Estudios previos han reportado correlaciones positivas entre EC y los días abiertos (0.34), el intervalo parto-primer servicio (0.25) y el intervalo entre partos (0.40) (May et al., 2022). De manera similar, se han informado correlaciones positivas entre MET y días abiertos (0.23) Hassani y Hossein-Zadeh, 2025. De forma consistente, la MET y la RMF presentan correlaciones genéticas negativas con la fertilidad (-0.25 a -0.09,

respectivamente), así como con longevidad productiva (-0.22) (Weller et al., 2019), lo que pone de manifiesto el impacto acumulativo de estas patologías sobre la vida productiva de las vacas lecheras.

La correlación genética entre MET y EC ha sido reportada como extremadamente alta (0.99) (Koeck et al., 2012), lo que refuerza la idea de mecanismos fisiopatológicos y genéticos comunes. Asimismo, la correlación genética entre MET y RMF es baja a moderada, con valores que varían entre 0.03 a 0.69) (Koeck et al., 2012; Dhakal et al., 2015; Jamrozik et al., 2016; Guarini et al., 2019; Weller et al., 2019; Hassani y Hossein-Zadeh, 2025).

2.4 Marcadores genéticos

Un marcador genético se define como un segmento de ADN con una ubicación física conocida en un cromosoma, que puede presentar variación entre individuos. Los marcadores genéticos permiten identificar enfermedades, rastrear la herencia de rasgos y construir mapas genómicos. Se clasifican en marcadores basados en rasgos evaluados visualmente (rasgos morfológicos y productivos), en el producto génico (marcadores bioquímicos) y en el análisis del ADN (marcadores moleculares) (Teneva y Petrović, 2010). El uso generalizado de estos últimos ofrece un gran potencial para mejorar la eficiencia de la cría de animales (Beuzen et al., 2000, Teneva y Petrović, 2010; Singh et al., 2014).

El desarrollo de tecnologías de genotipado de alta densidad ha permitido la evaluación simultánea de miles de marcadores distribuidos a lo largo del genoma, facilitando el estudio de rasgos complejos (Eusebi et al., 2020; Husien et al., 2024). Este enfoque ha sido particularmente relevante para las ERP, donde múltiples loci de pequeño efecto contribuyen de manera acumulativa a la susceptibilidad individual.

2.4.1 SNP

Los polimorfismos de un solo nucleótido (Single Nucleotide Polymorphism, SNP, por sus siglas en inglés) corresponden a variaciones en la secuencia del ADN que implican la sustitución, inserción o delección de un nucleótido (Marwal y Gaur, 2020). Son los marcadores

más abundantes en el genoma y presentan ventajas frente a otros polimorfismos, como los microsatélites, debido a su estabilidad hereditaria, amplia distribución y mayor proximidad a loci funcionales (Beuzen et al., 2000)

Los SNPs se utilizan de forma rutinaria en programas de mejoramiento genético bovino, especialmente en ganado lechero, donde se dispone de arreglos de distinta densidad, por ejemplo, de densidad baja ~ 20K, de densidad media (20 K a ~ 70K) y de densidad alta (70K a ~ 700K). Los cuáles pueden ser utilizados dependiendo del objetivo de cría, o para la investigación (Dadousis et al., 2024). El desarrollo de plataformas de genotipado de alta densidad, como las tecnologías de Illumina, ha permitido incorporar hasta 2 millones de SNP en estudios GWAS, mejorando la resolución y la capacidad de detección de variantes asociadas a enfermedades complejas (Illumina, 2019).

Los SNPs asociados a ERP suelen presentar efectos individuales pequeños; sin embargo, su efecto combinado puede explicar una proporción relevante de la variación genética aditiva. Su integración en modelos de selección genómica permite mejorar la predicción del mérito genético y favorecer la selección de animales más resistentes a trastornos reproductivos (Naderi et al., 2018; Guarini et al., 2019; Gonzalez et al., 2024).

2.4.2 Estudio de Asociación del Genoma Completo

La selección genómica, que combina información de pedigrí, fenotipos y marcadores genómicos como los SNPs, se aplica en humanos, plantas y animales. En la ganadería, esta estrategia permite predecir el mérito genético de animales jóvenes o incluso embriones, gracias a la reducción en los costos de genotipado y la disponibilidad de arreglos densos de SNPs. Como resultado de esto, las bases de datos genómicas en ganado vacuno han aumentado de forma exponencial en la última década (VanRadent, 2020).

El GWAS es un enfoque de investigación que ha ganado espacio en el ámbito pecuario en las últimas décadas, este se emplea para identificar variantes genómicas asociadas estadísticamente, entre individuos ancestralmente similares, pero fenotípicamente diferentes. En animales domésticos, los GWAS se han utilizado para identificar regiones

genómicas con características productivas, de salud y reproductivas (Uffelmann et al., 2021; May et al. 2022; Fathoni et al., 2025)

Estudios realizados en bovinos han identificado regiones genómicas asociadas con RMF, MET, EC y ES, las cuales albergan genes involucrados en procesos biológicos clave como la respuesta inmune innata y adaptativa, la regulación de la inflamación, la señalización celular, el metabolismo energético y la remodelación tisular (Guarini et al., 2019; Sanchez et al., 2024). Estos procesos son esenciales para la involución uterina, la eliminación de patógenos y la recuperación reproductiva posparto. No obstante, la capacidad de detección de los GWAS depende en gran medida del tamaño poblacional, la densidad de genotipado y la precisión fenotípica.

2.5 Genes asociados a enfermedades reproductivas posparto

La identificación de SNPs asociados a ERP mediante estudios GWAS constituye un primer paso para comprender la base genética de estos trastornos. No obstante, la interpretación biológica de dichas asociaciones requiere la identificación y caracterización funcional de los genes localizados dentro o en proximidad a las regiones genómicas significativamente asociadas. Este enfoque permite vincular las señales genómicas con procesos fisiológicos implicados en la salud uterina durante el periodo posparto (May et al., 2022; Sanchez et al., 2024).

Durante el periodo posparto, el útero bovino se encuentra expuesto a una intensa contaminación bacteriana. La capacidad del animal para reconocer y eliminar estos patógenos depende en gran medida de la respuesta inmune innata, la cual es regulada por múltiples genes. En este contexto, los receptores *TLR2* y *TLR4* son particularmente relevantes, ya que reconocen componentes bacterianos y activan vías de señalización intracelular mediadas por la proteína adaptadora *MYD88* y el factor de transcripción NF- κ B, promoviendo la expresión de citocinas proinflamatorias esenciales para la eliminación bacteriana (Pinedo et al., 2013; Kasimanickam et al., 2014; Guarini et al., 2019; Islam et al., 2021).

Genes como *IL1B*, *IL6*, *TNF- α* y *CXCL8 (IL8)* regulan el reclutamiento y la activación de neutrófilos y macrófagos al endometrio, facilitando la eliminación de patógenos uterinos. Sin embargo, una activación excesiva o prolongada de estas vías inflamatorias se asocia con inflamación crónica del endometrio, característica de la ES. Por el contrario, una respuesta inmune deficiente puede favorecer la persistencia de infecciones bacterianas y el desarrollo de MET (Oguejiofor et al., 2015; Fagundes et al., 2019; Islam et al., 2021).

Asimismo, genes involucrados en la regulación de la inflamación, la adhesión celular y la quimiotaxis, desempeñan un papel fundamental en la resolución de las infecciones uterinas. El gen *CXCR1*, por ejemplo, participa activamente en la migración y activación de células inmunes hacia el endometrio, influyendo en la capacidad del animal para controlar infecciones bacterianas y limitar el daño tisular (Pushpa et al., 2023). Una respuesta inflamatoria desregulada puede interferir con los procesos de reparación del tejido endometrial y afectar negativamente la fertilidad subsecuente.

Por otro lado, la remodelación de la matriz extracelular y la reparación tisular son procesos esenciales para una involución uterina eficiente. Genes pertenecientes a la familia de las metaloproteinasas, como *ADAMTS20*, participan en la degradación de componentes de la matriz extracelular, facilitando la regeneración del endometrio (May et al., 2022, Hernández-Delgado et al., 2023).

Los estudios GWAS también han permitido identificar genes adicionales que contribuyen a la variabilidad genética a ERP. Entre los genes identificados se encuentran *IL10RA*, *TRAF3* y *RASGRP1*, los cuales desempeñan funciones clave en la modulación y resolución de la respuesta inmune (Prakapenka et al., 2024, Sanchez et al., 2024). El gen *IL10RA*, que codifica el receptor de la interleucina 10, participa en la supresión de la inflamación excesiva y en el establecimiento de la homeostasis uterina; alteraciones en esta vía pueden conducir a la inflamación persistente del endometrio (Mallikarjunappa et al., 2020).

Otros genes identificados mediante GWAS están relacionados con procesos de señalización celular, apoptosis y respuesta al estrés, los cuales resultan fundamentales durante la involución uterina posparto. Genes como *MAP3K21*, *DAB2IP* y *SIPA1L1*

participan en cascadas de señalización asociadas al control del crecimiento celular y la apoptosis, procesos necesarios para la eliminación de tejido dañado y la regeneración del endometrio (May et al., 2022; Sanchez et al., 2024).

El metabolismo energético y lipídico también juega un papel determinante en la salud uterina. Durante el periodo de transición, las vacas lecheras experimentan un balance energético negativo que puede comprometer la función inmune. En este contexto, genes como *LIPC*, *ABCA9* y *ABCA10*, involucrados en el transporte y metabolismo de lípidos, pueden influir indirectamente en la susceptibilidad a ERP al afectar la disponibilidad energética y la respuesta inmune del animal (Wathes, 2012; Ingvarsen y Moyes, 2013; Wathes et al., 2021).

Adicionalmente, varios genes identificados por GWAS cumplen funciones en la regulación transcripcional y en la función reproductiva, entre ellos *ESRRB*, *TAF4B*, *ZFP28* y *KCTDI*. Estos genes participan en el control de la proliferación celular, la diferenciación del tejido reproductivo y la regulación hormonal, lo que sugiere la existencia de efectos pleiotrópicos entre fertilidad y resistencia a ERP (Freebern et al., 2020; Sanchez et al., 2024; Prakapenka et al., 2024).

En conjunto, la evidencia indica que las ERP en el ganado bovino son el resultado de una arquitectura genética compleja y poligénica, en la cual interactúan genes relacionados con la inmunidad, la inflamación, el metabolismo y la regeneración tisular (Shirasuna et al., 2011; Guarini et al., 2019; Sanchez et al., 2024).

En la última década, estudios GWAS han identificado múltiples SNPs y genes asociados a estas enfermedades en distintos cromosomas bovinos (Cuadro 3 y 4), proporcionando antecedentes relevantes sobre la base genética de la salud uterina en bovinos lecheros. En la base de datos de CattleQTLdb se han reportado más QTLs, SNPs y genes para RMF y una cantidad considerablemente menor para EC (Cuadro 4) (Hu et al., 2007; Hu et al., 2022). Sin embargo, los estudios para ES en vacas no aparece en esta lista, por lo que es un área de oportunidad para identificar SNPs a través de GWAS.

Cuadro 3. SNPs y genes asociados con las enfermedades reproductivas posparto.

Autor	Enfermedad uterina	BTA	SNP	Genes
Naderi et al., 2018	EC	21	<i>BTB-00803496</i>	-
		1	<i>BTA-28763-no-rs</i>	<i>FGF12, UTS2B, OSTIN</i>
		2	<i>Hapmap50978-BTA-48134</i>	<i>NABP1</i>
Freebern et al., 2020	MET	4	-	<i>RF00322</i>
	RMF	4	-	<i>RUNDC3B</i>
		6	-	<i>QDPR</i>
		11	-	<i>TMEM182</i>
		18	-	<i>ZFP28</i>
May et al., 2022	MET	3	<i>rs43050707</i>	<i>ST6GALNAC5</i>
		20	<i>ARS-BFGL-NGS-24295-no-rs</i>	-
		22	<i>rs42009499</i>	<i>ERC2</i>
		28	<i>rs109938256</i>	<i>MAP3K21</i>
	EC	5	<i>rs42943019</i>	<i>ADAMTS20</i>
		18	<i>rs110161065</i>	<i>NDRG4</i>
		20	<i>rs109701917</i>	<i>MARCH11</i>
		25	<i>rs380043106</i>	<i>ERN2, CHP2</i>
Sanchez et al., 2024.	MET	4	<i>BovineHD0400018341</i>	<i>SCRNI, WIPF3</i>
		8	<i>BovineHD0800007389</i>	<i>SLC24A2</i>
		10	<i>BovineHD1000023339</i>	<i>SRSF5</i>
			<i>BovineHD1000023344</i>	<i>SLC10A1</i>
			<i>BovineHD1000023769</i>	<i>SIPA1L1</i>
			<i>BovineHD1000023497</i>	<i>COX16</i>
			<i>BovineHD1000025233</i>	<i>ESRRB</i>
			<i>BovineHD1000023418</i>	<i>SLC8A3</i>
		11	<i>BovineHD0500026389</i>	<i>DAB2IP</i>
			<i>BovineHD1100005785</i>	<i>CRIM1</i>
		12	<i>BovineHD1200009956</i>	<i>ATP8A2</i>
		15	<i>BovineHD1500002327</i>	<i>CNTN5</i>
		17	<i>BovineHD1700021176</i>	<i>DEPDC5</i>
			<i>BovineHD1700019549</i>	<i>KIAA1671</i>
		18	<i>BovineHD1800003585</i>	<i>CDH13</i>
		21	<i>BovineHD2100020220</i>	<i>TRAF3, AMN</i>
		25	<i>BovineHD2500009545</i>	<i>POR</i>
		27	<i>BovineHD2700007980</i>	<i>RNF122</i>
Prakapenka et al., 2024	RMF	6	<i>rs109034709</i>	<i>NPFFR2</i>
			<i>rs110434046</i>	<i>GC-NPFFR2</i>
			<i>rs137664040</i>	<i>SLC4A4</i>
		10	<i>rs109718130</i>	<i>RASGRP1</i>
			<i>rs43626966</i>	<i>LIPC</i>
		15	<i>rs133296429</i>	<i>SLC1A2</i>
			<i>rs110222319</i>	<i>IL10RA</i>
			<i>rs133481154</i>	<i>SPON1</i>
		19	<i>rs110235930</i>	<i>ABCA10</i>
			<i>rs41932313</i>	<i>ABCA9</i>
		24	<i>rs136103342</i>	<i>TAF4B</i>
			<i>rs110190049</i>	<i>KCTD1, TAF4B</i>

RMF= Retención de membranas fetales, MET= Metritis, EC= Endometritis clínica, BTA= Cromosoma.

Cuadro 4. QTLs, SNPs y genes asociados con enfermedades reproductivas posparto. Cuadro realizado con información disponible en CattleQTLdb (Hu et al., 2007; Hu et al., 2022).

Enfermedad	No. QTLs	No. SNPs	Genes
<i>RMF</i>	1084	1069	<i>ARAF, ARHGEF9, CASK, CCDC120, CLCN5, DGKK, EBP, EFHC2, ELK1, GATA1, GLOD5, HEPH, HUWE1, IQSEC2, KDM6A, MAOA, MSN, NYX, OTUD5, PAGE4, PCSK1N, PORCN, SHROOM4, SMC1A, SUV39H1, SYN1, TBC1D25, USP9X, WAS, WDR13, ZC3H12B, ZNF81</i>
<i>MET</i>	64	77	<i>ASCC3, DPP6, FAM193A, FOXN3, GRIK2, MRE11, NRXN3, PEPD, SH3BP2, SYT11, ZNF395</i>
<i>EC</i>	2	2	-

RMF= Retención de membranas fetales, *MET*= Metritis, *EC*= Endometritis clínica, No. = número.

III. HIPÓTESIS

Enfermedades uterinas como la retención de membranas fetales, metritis y endometritis clínica y subclínica en el ganado Holstein en sistema de producción familiar tienen un componente genético que puede ser detectado con el uso de marcadores tipo SNP.

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general:

Identificar regiones genómicas asociadas con enfermedades reproductivas presentes en el posparto y referenciar SNPs y genes presentes en las regiones identificadas en ganado Holstein del sistema de lechería familiar en los Altos de Jalisco, México.

4.2 Objetivos específicos:

- 1) Identificar regiones genómicas asociadas a marcadores tipo SNP con las enfermedades reproductivas posparto, retención de membranas fetales, metritis, endometritis clínica y subclínica.
- 2) Referenciar los genes, QTLs, o SNPs asociados con las enfermedades reproductivas posparto, retención de membranas fetales, metritis, endometritis clínica y subclínica.

V. METODOLOGÍA

5.1 Lugar de estudio

El estudio incluyó vacas Holstein pertenecientes a cuatro establos bajo sistemas de producción lechera familiar, ubicados en Tepatitlán de Morelos Jalisco: rancho San Cristóbal ($20^{\circ}52'56.4''$ N $102^{\circ}42'26.5''$ O), rancho Jagüey ($20^{\circ}52'52.5''$ N $102^{\circ}41'24.6''$ O), rancho Viejo ($20^{\circ}50'17.9''$ N $102^{\circ}45'37.2''$ O), rancho San Diego ($20^{\circ}50'49.4''$ N $102^{\circ}38'51.0''$ O) (Figura 2). El clima de la zona se clasifica como subtropical húmedo (Cwa) según la clasificación de Köppen (García, 2004). Este proyecto fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro con el folio 073FCN2024.

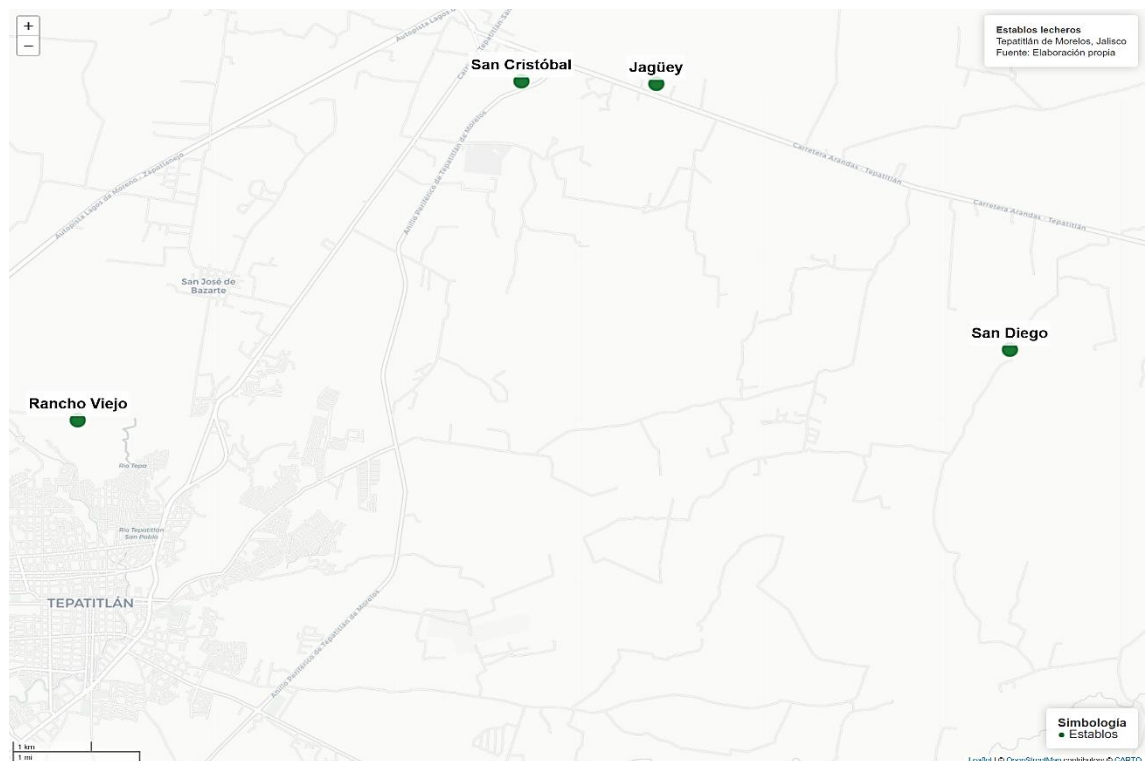


Figura 2. Ubicación de los cuatro establos muestreados en el municipio de Tepatitlán de Morelos, Jalisco. Los círculos verdes representan a cada establo.

5.2 Fenotipos

Se incluyeron registros de las ERP, presentes en los cuatro establos: RMF, MET, EC y ES. La información se obtuvo de un proyecto previo del grupo de trabajo (FONFIVE-CEI-058 ter/24), recolectando datos de tres años (2021-2023), el conjunto inicial de datos estuvo conformado por 608 registros correspondientes a 475 vacas multíparas distribuidos entre los cuatro establos: rancho San Cristóbal con 113 vacas, el Jagüey con 143 vacas, Rancho Viejo con 125 vacas y rancho San Diego con 94 vacas. (Cuadro 5). Para este estudio se trabajó con 373 vacas que fueron genotipadas, en el Cuadro 6 se muestran el recuento de estas vacas para cada enfermedad.

Las ERP se codificaron como la presencia (valor = 1) o ausencia (valor = 2) de la enfermedad. Para el caso de la ES se trabajó de forma binaria y continua. Para la definición binaria fue a partir de un porcentaje $\geq 4\%$ de PMN, de acuerdo con lo reportado por Villaseñor-González et al., 2024. Para el caso de la ES como variable continua se aplicó un logaritmo natural de $x + 1$ al porcentaje de PMN (LPMN), como lo realizó Diaz-Lundahl et al., (2022).

Cuadro 5. Recuento inicial de vacas con enfermedades reproductivas posparto en los diferentes establos evaluados.

Establo	No. vacas	No. registros	RMF	MET	EC	ES
San Cristóbal	113	146	5	16	12	32
El Jagüey	143	181	42	21	9	40
Rancho Viejo	125	169	26	46	15	40
San Diego	94	112	17	30	18	30
Total	475	608	90	113	54	142

RMF= Retención de membranas fetales, MET= Metritis, EC= Endometritis clínica, ES= Endometritis subclínica.

Cuadro 6. Recuento de vacas genotipadas con enfermedades reproductivas posparto en los diferentes establos evaluados.

Establo	No. vacas	No. registros	RMF	MET	EC	ES
San Cristóbal	82	111	4	11	7	25
El Jagüey	112	144	35	13	6	30
Rancho Viejo	109	148	23	35	12	32
San Diego	70	86	12	26	18	23
<i>Total</i>	<i>373</i>	<i>489</i>	<i>74</i>	<i>85</i>	<i>43</i>	<i>110</i>

RMF= Retención de membranas fetales, MET= Metritis, EC= Endometritis clínica, ES= Endometritis subclínica.

5.3 Obtención de muestras y genotipos

5.3.1 Muestras biológicas

Muestras de sangre: Se recolectaron 2 gotas de sangre (100 uL) de la vena coccígea, éstas se colocaron sobre una tarjeta de sangre de GENESSEEK Igenity, previamente identificada con el número interno de la vaca y del rancho y fueron enviadas al laboratorio para su procesamiento y obtención de los genotipos de las vacas.

Muestras de pelo: Se tomaron de 30 a 50 pelos de la parte dorsal y terminal de la cola de la vaca, se colocaron dentro de un sobre carta previamente identificado con el número interno de la vaca y del rancho y se enviaron al laboratorio para su procesamiento y obtención de los genotipos de las vacas.

5.3.2 Genotipado

A partir de las 475 vacas, se seleccionaron 365 muestras que tuvieran muestra de sangre o pelo para genotipificación utilizando el arreglo Axiom Bovine 100K Array (AB100) y 60 muestras de acuerdo con las colas extremas de los conteos de PMN, es decir, conteos iguales a 0 para ausencia de la ES y conteos más altos para presencia de ES, los cuales fueron

procesados con el arreglo Neogen Bovine InfiniSeek V2 SNP array (NBI2). De este último arreglo, 52 animales también fueron genotipados con el arreglo de mediana densidad (AB100). Con el arreglo de alta densidad (NBI2) se obtuvo inicialmente un archivo en formato VCF que contenía alrededor de 25 millones de variantes. Estas se extrajeron y se realizó un filtrado inicial de los SNPs utilizando los programas BCFtools v1.22 (Danecek et al., 2021) y VCFtools v0.1.16 (Danecek et al., 2011), seleccionando únicamente variantes que cumplieran con los criterios de calidad PASS y que correspondieran a polimorfismos de tipos SNP y autosomas. Las posiciones genómicas de los marcadores para ambos arreglos se basaron en el ensamble de referencia bovino ARS-UCD1.2 para *Bos taurus*.

5.4 Control de calidad

A los animales genotipados con las plataformas AB100 y NBI2 se les aplicó un control de calidad que consistió en excluir animales y SNPs con una tasa de llamado < 0.95 , con frecuencia del alelo menor < 0.05 y un valor de P para el equilibrio de Hardy Weinberg $P < 0.0001$. Lo anterior fue con el software de PLINK v2.0 (Purcell et al., 2007). Después de aplicar estos filtros de calidad para el arreglo AB100 quedaron 82,468 SNPs y para el arreglo NBI2 se mantuvieron 1,866,220 SNPs.

5.5 Análisis de estructura poblacional

Para evaluar la posible estratificación genética dentro de la población y minimizar la inflación de señales espurias en los análisis de asociación, se realizó un análisis de componentes principales (PCA) a partir de los genotipos filtrados, esto mediante el software de PLINK v2.0 (Purcell et al., 2007).

Los componentes principales derivados del PCA fueron utilizados como covariables en los análisis de asociación, estos fueron unificados para cada vaca en Rstudio v.5.4.1 (Posit team, 2025). Para el conjunto de datos del arreglo AB100, se incluyeron los componentes principales (PC1 y PC2) por presentar la mayor proporción de varianza explicada entre los primeros veinte componentes evaluados (eigenvalues). Para el caso del arreglo NBI2, se

incluyó únicamente PC1, al ser el componente con mayor varianza explicada dentro de este conjunto.

5.6 Modelo

Para evaluar la asociación entre los marcadores genéticos y la ocurrencia de las enfermedades o el LPMN, se utilizaron modelos de regresión logística para las variables binarias y regresión lineal para la variable continua. En ambos modelos se incluyó el SNP bajo un modelo de herencia aditivo.

Para las variables binarias, se incluyeron como covariables los componentes principales derivados del análisis de estructura poblacional. Para el arreglo AB100 se consideraron los dos primeros componentes principales (PC1 y PC2), mientras que para el arreglo NBI2 se incluyó únicamente el primer componente principal (PC1), con el propósito de corregir la estratificación poblacional. Asimismo, se incluyó el efecto fijo de hato-año-estación de parto (HAE) como variable categórica.

El modelo que incluyó PC1 y PC2, la ecuación estadística fue:

$$\text{logit}(p_i) = \mu + \beta_1 \text{SNP}_i + \beta_2 \text{PC1}_i + \beta_3 \text{PC2}_i + \text{HAE}_i$$

Donde, p_i , es la probabilidad de que el individuo i presente la enfermedad (RMF, MET, EC o ES), μ es la media general, SNP_i corresponde a la codificación aditiva (0, 1 y 2) del genotipo del individuo i para cada marcador SNP, PC1_i y PC2_i son los dos primeros componentes principales derivados del análisis de estructura poblacional, HAE_i es el efecto fijo del grupo hato-año-estación de parto, β_1 representa el efecto de sustitución alélica del marcador SNP sobre la probabilidad de presentar la condición, β_{2-3} son los coeficientes de regresión para cada efecto.

Para el arreglo NBI2, el modelo incluyó únicamente PC1, por lo que se excluyó el termino correspondiente a PC2

Para la variable continua (LPMN), se utilizó un modelo de regresión lineal que incluyó el efecto aditivo del SNP, los componentes principales correspondientes a cada arreglo de genotipado y el efecto fijo de hato-año-estación de parto (HAE).

El modelo estadístico para el arreglo que incluyó PC1 y PC2 fue:

$$y_i = \mu + \beta_1 SNP_i + \beta_2 PC1_i + \beta_3 PC2_i + HAE_i + e_i$$

Donde, y_i , es el LPMN del individuo i , μ es la media general, SNP_i corresponde a la codificación aditiva (0, 1 y 2) del genotipo del individuo i para cada marcador SNP, $PC1_i$ y $PC2_i$ son los dos primeros componentes principales derivados del análisis de estructura poblacional, HAE_i es el efecto fijo del grupo hato-año-estación de parto, β_1 representan el efecto de sustitución alélica del marcador SNP sobre LPMN, β_{2-3} son los coeficientes de regresión para cada efecto, e_i corresponde al error del modelo.

Para el arreglo NBI2, se utilizó el mismo modelo, pero incluyendo únicamente PC1 como componente principal.

5.7 GWAS

Se utilizaron los modelos anteriormente descritos para la asociación de los SNP con los diferentes fenotipos, tanto binarios como continuos. Para las ERP, las cuales fueron registradas como rasgos binarios, los análisis se realizaron utilizando regresión logística. Para el LPMN, considerado como rasgo continuo, se utilizó regresión lineal. Esto se realizó utilizando el software Plink v2.0 (Purcell et al., 2007). Los valores de asociación para cada marcador se obtuvieron a partir de los estadísticos generados por el modelo y se utilizaron para identificar regiones genómicas asociadas con los rasgos evaluados.

5.8 Visualización de datos

Los resultados del GWAS se visualizaron a través de los gráficos de Manhattan en Rstudio v.5.4.1 (Posit team, 2025), donde se aplicaron ajustes por múltiples pruebas con

Bonferroni al 5% para reducir el riesgo de falsos positivos. Para el caso del arreglo AB100 este umbral fue de $-\log_{10}(P \geq 6.06e^{-07})$, mientras que para el arreglo NBI2 fue de $-\log_{10}(P \geq 2.68e^{-08})$. En ambos arreglos, se aplicó un umbral exploratorio para seleccionar SNPs con $-\log_{10}(p < 1.0e^{-04})$ como candidatos, esto de acuerdo, a lo que otros autores han establecido para la búsqueda de marcadores en enfermedades complejas (Kurz et al., 2019; Klein et al., 2020; May et al., 2022).

La posible inflación de los estadísticos de asociación se evaluó mediante el factor de inflación genómica (λ). Los valores de λ oscilaron entre 0.94 y 1.10, indicando un adecuado control de la estratificación poblacional (figuras 11-16).

5.9 Anotación de genes y regiones QTL

La anotación de genes cercanos y regiones de QTL fue con la paquetería de Gallo (Fonseca et al., 2020) con una ventana de búsqueda de 100 kb alrededor del SNP significativo ($P < 1e^{-4}$) y la base de datos de CattleQTLdb (Hu et al., 2007; Hu et al., 2022). Lo anterior se trabajó con el software de Rstudio v.5.4.1 (Posit team, 2025). Para el caso del arreglo NBI2 antes de seguir con esta anotación, primero se realizó una agrupación de los SNPs cercanos a 250kb para el desequilibrio de ligamiento de la raza.

5.10 Análisis de enriquecimiento funcional

Los análisis de enriquecimiento funcional se realizaron con Rstudio v.5.4.1 (Posit Team, 2025). La conversión de identificadores génicos y los análisis de sobrerrepresentación se llevaron a cabo utilizando la paquetería clusterProfiler versión 4.16.0 (Yu et al., 2012). La visualización de redes de enriquecimiento se realizó con enrichplot versión 1.28.4 (Yu, 2025). Las anotaciones génicas para *Bos Taurus* se obtuvieron mediante el paquete org.Bt.eg.db versión 3.21.0 (Carlson, 2025)

El análisis de enriquecimiento de la ontología génica (GO) se realizó con la búsqueda del proceso biológico, empleando un enfoque de sobrerrepresentación basado en la prueba hipergeométrica. El análisis de enriquecimiento de rutas metabólicas se realizó mediante la

función enrichKEGG utilizando el código de organismo “bta” para Bos Taurus. La corrección por pruebas múltiples se realizó mediante el método de Benjamini-Hocberg para el control de la tasa de falsos descubrimientos. Para ambos enriquecimientos (GO y KEGG) se muestran resultados con valores de $P < 0.05$ para cada enfermedad reproductiva posparto.

VI. RESULTADOS

Se realizaron análisis de asociación del genoma completo para cada una de las ERP evaluadas utilizando un modelo de regresión logística para las variables binarias y uno lineal para el caso específico de ES con LPMN. En ningún GWAS se visualizaron SNPs que superaran el umbral de Bonferroni al 5%, tanto en el arreglo AB100 ($P = 6.06e^{-07}$) como en el de NBI2 ($P = 2.68e^{-08}$). Los resultados que se muestran a continuación son bajo un umbral exploratorio ($P < 1.0e^{-04}$) para cada enfermedad y arreglo. Bajo este criterio de búsqueda se encontraron rutas que convergen en la contracción uterina, rutas metabólicas, respuesta endocrina, respuesta inmune y reparación tisular del endometrio. Estos mecanismos concuerdan con la fisiopatología de las ERP.

6.1 Retención de membranas fetales

En el GWAS para RMF sobresalen nueve regiones ($P < 1.0e^{-04}$) distribuidos en los cromosomas 2 (54,565,972), 16 (21893792), 18 (13066297, 62939497), 19 (40952479), 28 (32696169) y 29 (43379069, 8234304, 24898216) (cuadro 7). Los valores de odds ratio (OR) oscilaron entre 0.45 y 2.99, el SNP AX-212345138 localizado en el cromosoma 2 presentó el OR más bajo, mientras que el más alto se encontró en el cromosoma 28 (AX-370844104) (Cuadro 7). La distribución de los diferentes marcadores en los 29 cromosomas para RMF se visualizan en el gráfico de Manhattan (figura 3).

Partiendo del orden cromosómico, en la primera región asociada con RMF, correspondiente al SNP AX-212345138 localizado en BTA2 (54,565,972 pb), en la cual no se identificaron genes anotados dentro de la ventana de búsqueda (± 100 kb).

La segunda región se localizó en BTA16 (21,893,792 pb), donde el SNP AX-106760187 se encontró próximo al gen *TGFB2*. Este gen tiene un QTL asociado a número de inseminaciones por concepción y presentó enriquecimiento en procesos relacionados con la señalización del receptor del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (GO:0007179) y la respuesta al TGF- β (GO:0071559), además de participar en las vías del ciclo celular (bta04110) y senescencia celular (bta04218).

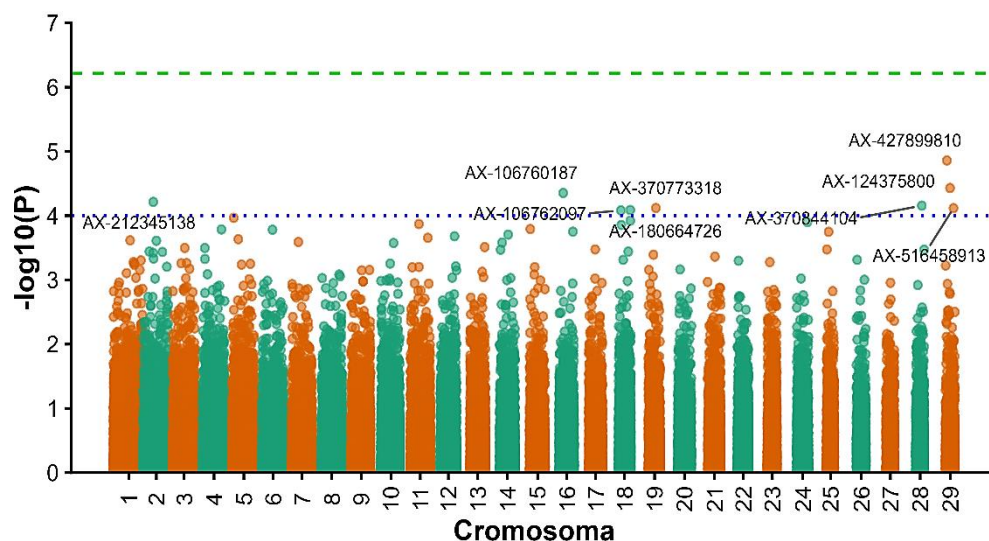


Figura 3. Gráfico de Manhattan para retención de membranas fetales. La línea punteada indica el umbral de significancia exploratoria ($P < 1.0e^{-04}$) y la línea discontinua el umbral de Bonferroni al 5%. Cada punto representa un SNP. El eje X representa la posición del cromosoma y el eje Y la significancia estadística expresada como $-\log_{10}(P)$.

En BTA18 se identificaron dos regiones asociadas a RMF. La primera correspondió al SNP AX-106762097 (13,066,297 pb), donde se localizaron los genes *MAP1LC3B*, *ZCCHC14* y *JPH3*. Entre ellos, *MAP1LC3B* destacó por su participación en procesos relacionados con la autofagia, incluyendo la respuesta celular a la privación del nitrógeno (GO:0006995), el ensamblaje y maduración del autofagosoma (GO:0097352, GO:0000045) y la mitofagia (GO:0000422); mientras que el gen *ZCCHC14* tiene QTLs relacionados a inseminaciones por concepción y *JPH3* fue enriquecido en la regulación de la plasticidad sináptica (GO:0048167). La segunda región se ubicó en 62,939,497 pb (SNP AX-180664726), donde se identificaron los genes *LAIR1*, *TTYH1*, *LENG8*, *LENG9* y *CDC42EP5*. Este último estuvo enriquecido en procesos relacionados con la organización y regulación positiva de fibras supramoleculares (GO:0097435, GO:1902905), la organización del citoesqueleto (GO:0051495), la regulación de tamaño de estructuras anatómicas (GO:0090066) y la forma celular (GO:0008360), la regulación positiva de la polimerización de filamentos de actina (GO:0030838) y de proteínas (GO:0032273) y la regulación positiva del ensamblaje de proyecciones celulares delimitadas por membrana plasmática (GO:0120034). Para el caso del gen *LENG8*, tiene un QTL asociado con intervalo entre partos.

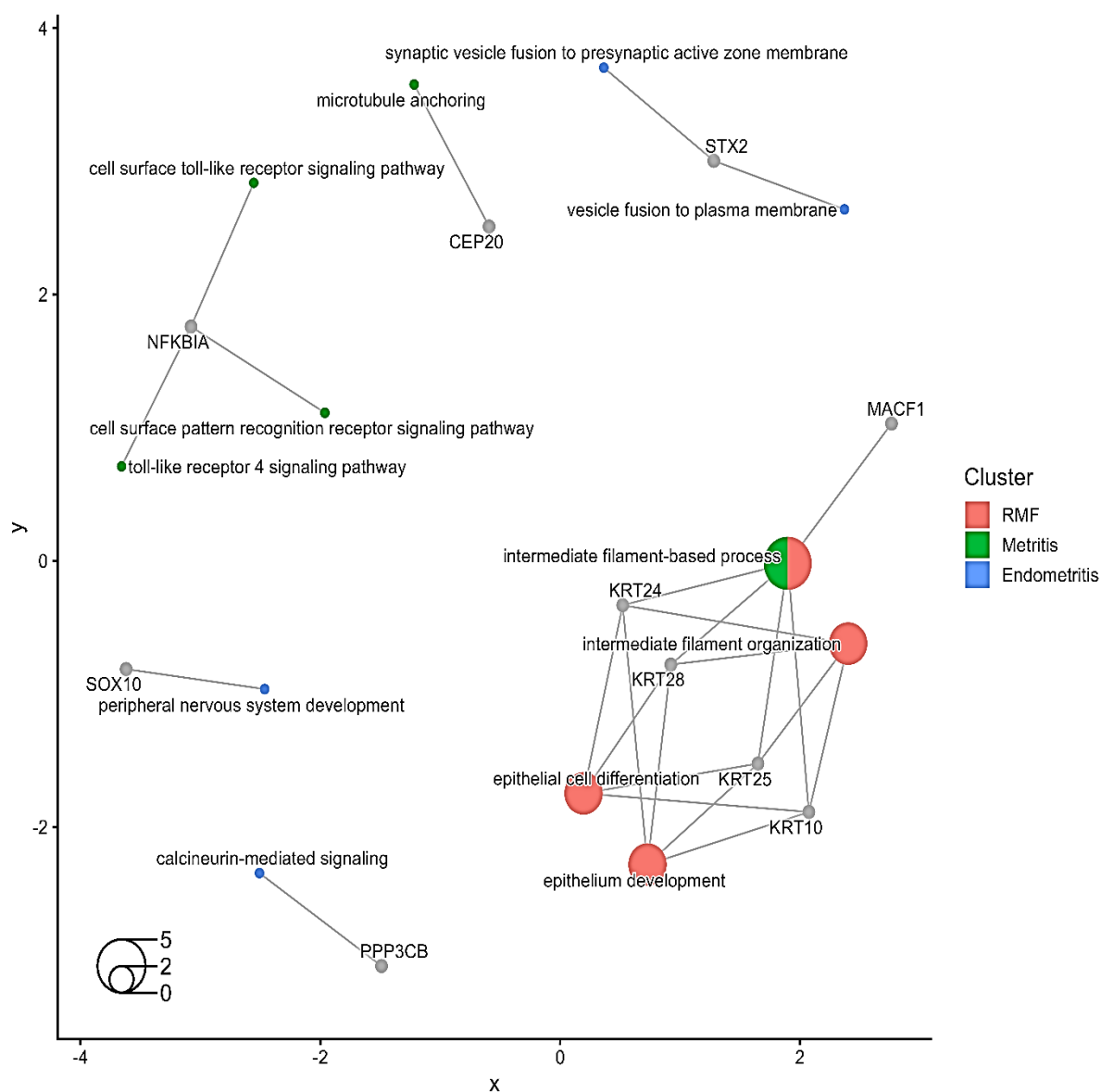


Figura 4. Enriquecimiento funcional con ontología génica para las enfermedades reproductivas posparto. Se muestran los 4 términos más significativos ($P < 0.05$) del proceso biológico para cada enfermedad.

En BTA19, el SNP AX-370773318 (40,952,479 pb) se encontró próximo a ocho genes, entre ellos *SMARCE1* y siete miembros de la familia de queratinas (*KRT10*, *KRT24*, *KRT25*, *KRT26*, *KRT27*, *KRT28* y *KRT222*). Estos genes estuvieron enriquecidos en procesos relacionados con la organización y procesos basados en filamentos intermedios (GO:0045109, GO:0045103), la diferenciación de células epiteliales (GO:0030855), el desarrollo del epitelio (GO:0060429), la organización de fibras supramoleculares (GO:0097435) (figura 4, cuadro 12). Asimismo, participaron en las vías de formación de la envoltura cornificada (bta04382), la señalización de estrógenos (bta04915) e infección por *Staphylococcus aureus* (bta05150) (cuadro 15). Por otra parte, el gen *SMARCE1*, está asociado a QTLs de contenido de ácido mirístico y también está involucrado en el carcinoma hepatocelular (bta05225).

En BTA28 se identificó una región asociada en 32,696,169 pb correspondiente al SNP AX-370844104. Dentro de esta región se localizó el gen *KCNMA1*, él cual tiene un QTL asociado a susceptibilidad a enfermedad respiratoria bovina y presentó enriquecimiento en procesos relacionados con la regulación del tamaño de estructuras anatómicas (GO:0090066), el mantenimiento del diámetro de los vasos sanguíneos (GO:0097746) y los procesos vasculares del sistema circulatorio (GO:0003018).

Finalmente, en el BTA29 se detectaron tres regiones asociadas. La primera se localizó en 43,379,069 pb (SNP AX-516458913), donde se identificaron doce genes candidatos: *CDCA5*, *ZFPL1*, *TMEM262*, *VPS51*, *TM7SF2*, *ZNHIT2*, *FAU*, *MRPL49*, *SYVN1*, *SPDYC*, *CAPN1* y *POLA2*. Entre ellos, *CDCA5* estuvo enriquecido en procesos relacionados con el alineamiento cromosómico durante la metafase mitótica (GO:0007080), la regulación positiva de la transición de fase del ciclo celular mitótico (GO:1901992) y del ciclo celular mitótico (GO:0045931), la localización cromosómica (GO:0050000) y en la vía del ciclo celular (bta04110), mientras que *VPS51* participó en el reciclaje endocítico (GO:0032456) y el transporte lisosomal (GO:0007041).

Cuadro 7. SNPs asociados y genes candidatos anotados en las regiones genómicas ($P < 1.0e^{-04}$) para retención de membranas fetales.

BTA:BP	SNP	OR (SE)	IC 95	P	Gen	
					Nombre	Función
2:54565972	AX-212345138	0.45 (0.20)	0.30 - 0.66	6.1E-05	-	-
16:21893792	AX-106760187	2.34 (0.21)	1.56 - 3.52	4.4E-05	<i>TGFB2</i>	Señalización TGF- β y remodelación tisular
18:13066297	AX-106762097	2.2 (0.20)	1.48 - 3.25	8.3E-05	<i>MAP1LC3B</i>	Autofagia y homeostasis celular
					<i>ZCCHC14</i>	Regulación de interacciones proteína-ARN y control postranscripcional
					<i>JPH3</i>	Señalización de calcio y plasticidad celular
18:62939497	AX-180664726	2.21 (0.20)	1.49 - 3.29	8.2E-05	<i>LAIR1</i>	Regula la activación de leucocitos y modula la respuesta inflamatoria
					<i>TTYH1</i>	Adhesión celular y homeostasis iónica
					<i>LENG8</i>	Regulación de homeostasis proteica celular
					<i>LENG9</i>	
19:40952479	AX-370773318	2.32 (0.21)	1.53 - 3.52	7.6E-05	<i>CDC42EP5</i>	Dinámica del citoesqueleto y migración celular
					<i>SMARCE1</i>	Remodelación de la cromatina
					<i>KRT222</i>	-
					<i>KRT24-28</i> <i>KRT10</i>	Diferenciación, integridad del epitelio y formación de barrera durante la remodelación tisular
28:32696169	AX-370844104	2.99 (0.27)	1.74 - 5.12	7.0E-05	<i>KCNMA1</i>	Regulación del potencial de membrana y excitabilidad celular
29:43379069	AX-516458913	2.44 (0.23)	1.57 - 3.79	7.6E-05	<i>CDC45</i>	Regulación del ciclo y proliferación celular
					<i>ZFPL1</i>	Regulación del tráfico vesicular y secreción celular
					<i>TMEM262</i>	-
					<i>VPS51</i>	Regulación de autofagia y transporte intracelular de proteínas y lípidos
					<i>TM7SF2</i>	Biosíntesis de colesterol y esteroides
					<i>ZNHIT2</i>	Regulación de la cromatina y complejos de transcripción
					<i>FAU</i>	Traducción y respuesta antimicrobiana
					<i>MRPL49</i>	Síntesis proteica mitocondrial
					<i>SYVN1</i>	Degradación de proteínas y control de calidad del retículo endoplásmico
					<i>SPDYC</i>	Regulación del ciclo celular y actividad de CDKs
					<i>CAPN1</i>	Proteólisis dependiente de calcio y apoptosis
					<i>POLA2</i>	Replicación del ADN y proliferación celular.
29:8234304	AX-427899810	2.46 (0.21)	1.64 - 3.69	1.4E-05	<i>TMEM135</i>	Metabolismo lipídico y función mitocondrial
29:24898216	AX-124375800	2.32 (0.20)	1.55 - 3.46	3.7E-05	<i>NAV2</i>	Regulación de migración y proyección celular

BTA= Autosoma *Bos taurus*, BP= Posición en bases, OR= Odds ratio, IC= Intervalo de confianza, P= Valor de P.

Por su parte *TM7SF2* se relacionó con el proceso biosintético y metabólico del colesterol (GO:0006695, GO:0008203), el proceso biosintético y metabólico de alcoholes secundarios (GO:1902653, GO:1902652) y la biosíntesis de esteroides (bta00100), mientras que *SYVNI* y *CAPNI* participaron en la vía de procesamiento de proteínas en el retículo endoplásmico (bta04141). Además, *CAPNI* también estuvo asociado con la vía de senescencia celular (bta04218) y tiene asociados QTLs con la actividad de calpaína, el contenido de hierro muscular, la pérdida por goteo, la jugosidad, el índice de fragmentación miofibrilar, la fuerza de corte, el puntaje de terneza, el color de grasa y de carne, el peso del cuarto trasero, el área del músculo Longissimus, la grasa intramuscular, el puntaje de marmoleo, el espesor de grasa subcutánea, el peso corporal y el Nivel de IGF-1. Para *POLA2* estuvo enriquecido con el inicio de la replicación del ADN (GO:0006270). La segunda región se ubicó en 8,234,304 pb (SNP AX-427899810), donde se identificó el gen *TMEM135*. La tercera región se localizó 24,898,216 pb (SNP AX-124375800), que se encuentra cercano al gen *NAV2* que está asociado a cinco QTLs de espesor de grasa subcutánea .

En conjunto, los genes identificados en las regiones asociadas con RMF estuvieron principalmente relacionados con procesos de señalización celular, regulación inmunitaria, autofagia, organización del citoesqueleto, diferenciación epitelial, ciclo celular, metabolismo lipídico y procesamiento intracelular de proteínas. Entre las rutas biológicas enriquecidas destacaron la señalización TGF- β , el ciclo celular, la senescencia celular, la autofagia, el metabolismo de esteroides, el procesamiento de proteínas en el retículo endoplásmico y la señalización de estrógenos.

6.2 Metritis

El análisis GWAS para MET identificó ocho SNPs significativos ($P < 1.0e^{-4}$), distribuidos en los cromosomas 1 (62777401), 3 (106561725), 4(117686131), 5 (41007550), 21 (45719329), 23 (49096576), 24 (60490220) y 25 (14348802) (figura 6, cuadro 8). Los marcadores asociados presentaron valores de OR variaron entre 2.54 y 3.06 para SNPs asociados con mayor susceptibilidad, mientras que otros SNPs mostraron efectos protectores con OR entre 0.34 y 0.39 (cuadro 8).

Las regiones localizadas en los cromosomas 1(SNP AX-169475086, 62,777,401 pb) y 4 (SNP AX-427958212 , 117,686,131 pb) no presentaron genes dentro de la ventana de búsqueda de ± 100 kb. En contraste, la región identificada en el BTA3 mediante el SNP AX-124384427 (106,561,725 pb) incluyó los genes, *PABPC4*, *BMP8A* y *MACF1*. Este último gen estuvo enriquecido con procesos de regulación de la adhesión célula-sustrato (GO:0010810), la regulación del ensamblaje de uniones celulares (GO:1901888), la adhesión célula-matriz (GO:0007160), la regulación de procesos basados en microtúbulos (GO:0032886), la cicatrización (GO:0042060), la organización del citoesqueleto de filamentos intermedios (GO:0045104) y procesos basados en los mismos (GO:0045103).

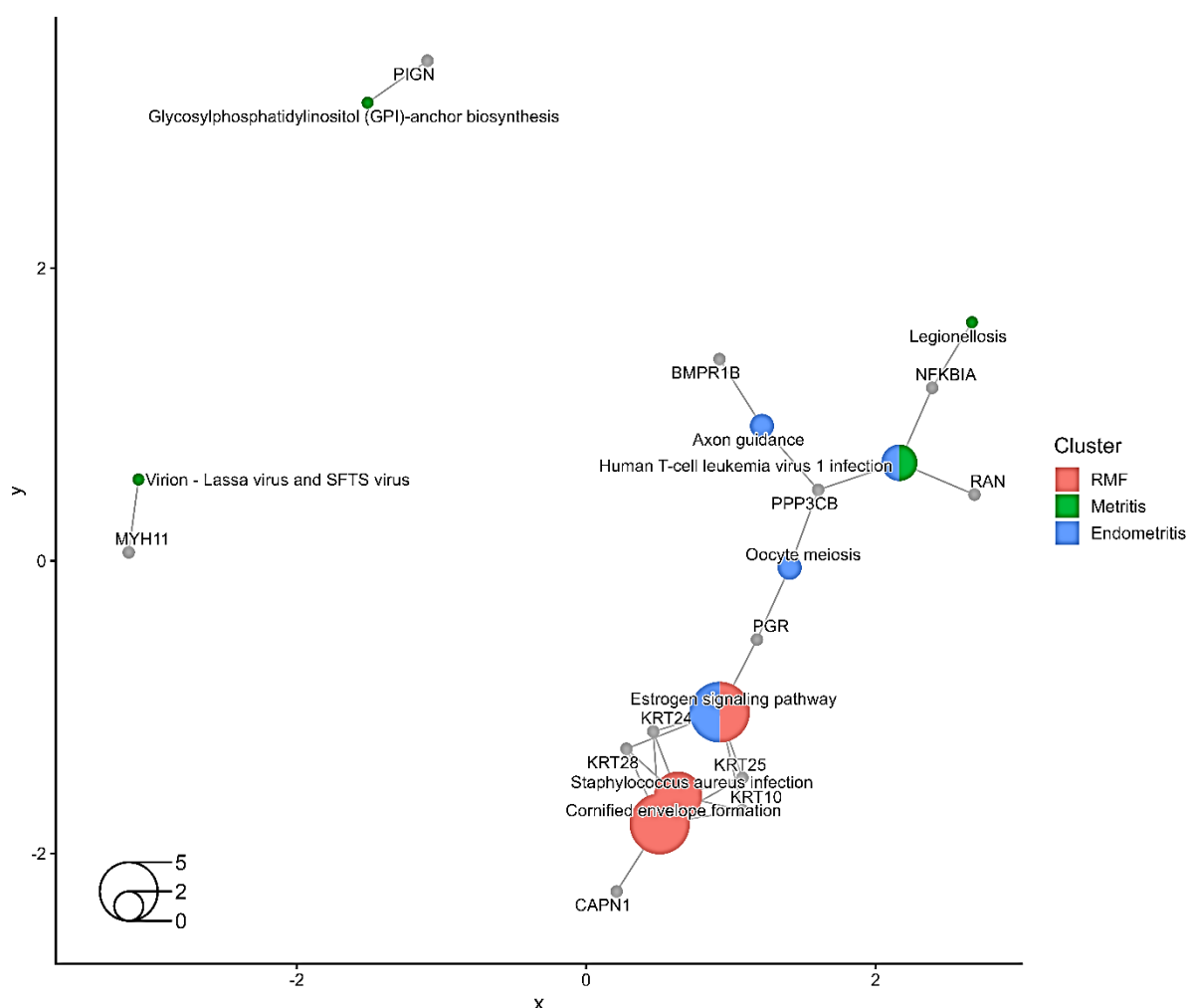


Figura 5. Enriquecimiento funcional con rutas KEGG para las enfermedades reproductivas posparto. Se muestran los 3 términos más significativos ($P < 0.05$) para cada enfermedad.

En BTA5, el SNP AX-180664671 (41,007,550 pb) se localizó próximo al gen *SLC2A13*, este tiene QTLs asociados a producción de grasa y proteína en leche y puntaje de células somáticas, además está involucrado en el transporte de compuestos hidroxilados orgánicos (GO:0015850).

La región más relevante desde el punto de vista inmunológico se identificó en el BTA21 mediante el SNP AX-117087895 (45,719,329 pb), donde se localizaron los genes *NFKBIA*, *INSM2* y *RALGAP1*. Entre ellos, *NFKBIA* destacó por su participación en múltiples procesos de respuesta inmune e inflamatoria, incluyendo la señalización del receptor tipo Toll 4 (*TLR4*) (GO:0034142), la señalización de receptores de reconocimiento de patrones en superficie celular (GO:0002752), la señalización de receptores Toll de superficie celular (GO:0140895), la respuesta celular al factor de necrosis tumoral, (GO:0071356, GO:0034612), la regulación positiva de la respuesta a estímulos bióticos (GO:0002833), la regulación positiva de la respuesta de defensa (GO:0031349). Asimismo, este gen formó parte de diversas rutas KEGG relacionadas con inmunidad innata y adaptativa, entre ellas, la diferenciación de células Th1 y Th2 (bta04658), la señalización del receptor de células B (bta04662, de IL-17 (bta04657), del receptor de lectina tipo C (bta04625), de adipocitoquinas (bta04920), leishmaniasis (bta05140) y la detección de ADN citosólico (bta04623). También está involucrado en diversos tipos de cáncer en humanos, como la legionelosis (bta05134), la leucemia mieloide crónica (bta05220), el cáncer de pulmón de células pequeñas (bta05222), el cáncer de próstata (bta05215) y la expresión de PD-L1 y vía de control inmunitario PD-1 en cáncer (bta05235). Por su parte, *RALGAP1* estuvo enriquecido con la regulación positiva de la actividad GTPasa (GO:0043547).

En el BTA23, el SNP AX-106738617 (49,096,576 pb) se ubicó próximo al gen *FARS2*, el cual participa en la aminoacilación de ARNt para traducción proteica (GO:0006418, GO:0043039) y la biosíntesis de aminoacil-ARNt (bta00970). Otra región con un solo gen cercano al marcador fue en el BTA24 mediante el AX-370791865. (60,490,220 pb), con el gen *PIGN*. Este gen tiene QTLs asociados a producción de grasa y proteína en leche, producción de leche, facilidad de parto y desplazamiento de abomaso. Así mismo, participa en la biosíntesis y metabolismo del anclaje glicosilfosfatidilinositol (GPI)

(bta00563, GO:0006506, GO:0006505), la biosíntesis de proteínas ancladas a GPI (GO:0180046) y la biosíntesis de fosfatidilinositol (GO:0006661).

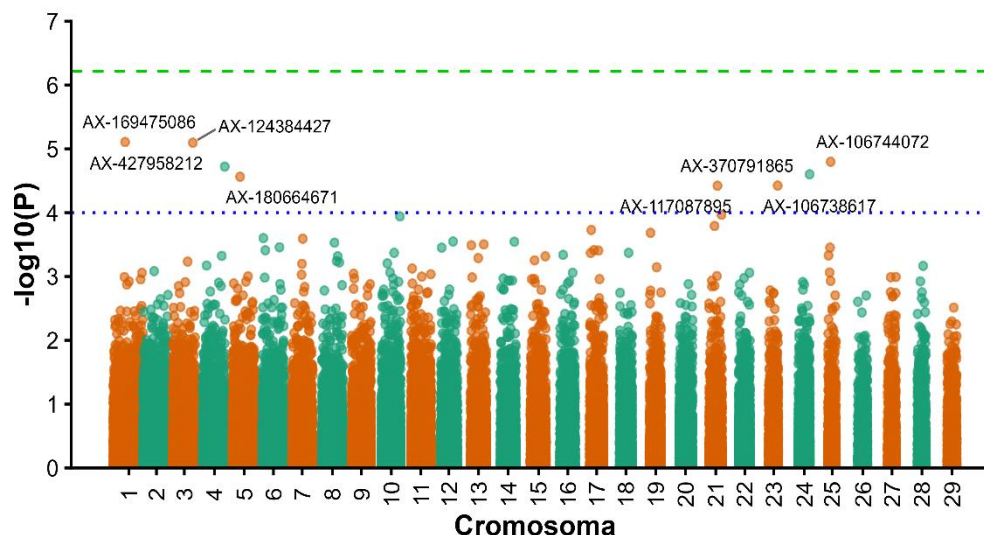


Figura 6. Gráfico de Manhattan para metritis. La línea punteada indica el umbral de significancia exploratoria ($P < 1 \times 10^{-4}$) y la línea discontinua el umbral de Bonferroni al 5%. Cada punto representa un SNP. El eje X representa la posición del cromosoma y el eje Y la significancia estadística expresada como $-\log_{10}(P)$.

Finalmente, en BTA25, el SNP AX-106744072 (14,348,802 pb) se encontró próximo a los genes *MYH11*, *CEP20* y *ABCC1*. *MYH11* estuvo enriquecido en procesos relacionados con la organización de estructuras actomiosínicas (GO:0031032), mientras que *CEP20* participó en el anclaje de microtúbulos (GO:0034453). Por su parte, *ABCC1* ha sido asociado previamente con QTLs para temperamento, merito neto, facilidad de parto, tasa de preñez, mortinatalidad y puntaje de células somáticas.

De manera general, los genes identificados en las regiones asociadas con MET estuvieron enriquecidos principalmente en procesos biológicos vinculados con señalización inflamatoria, inmunidad innata, adhesión celular, organización del citoesqueleto, cicatrización y transducción de señales intracelulares.

Cuadro 8. SNPs asociados y genes candidatos anotados en las regiones genómicas ($P < 1.0e^{-04}$) para metritis.

BTA:BP	SNP	OR (SE)	IC 95	P	Gen	
					Nombre	Función
1:62777401	AX-169475086	0.34 (0.24)	0.21 - 0.55	7.8E-06	-	-
3:106561725	AX-124384427	0.34 (0.24)	0.21 - 0.55	8.0E-06	<i>PABPC4</i>	Regulación de estabilidad del ARNm
					<i>BMP8A</i>	Regulación de la morfogénesis ósea y homeostasis reproductiva
					<i>MACF1</i>	Organización del citoesqueleto y migración celular
4:117686131	AX-427958212	0.37 (0.23)	0.23 - 0.58	1.9E-05	-	-
5:41007550	AX-180664671	2.64 (0.23)	1.68 - 4.15	2.7E-05	<i>SLC2A13</i>	Regulación del transporte de inosítoles y señalización metabólica
21:45719329	AX-117087895	2.54 (0.23)	1.63 - 3.95	3.8E-05	<i>NFKB1A</i>	Regulación de la señalización inflamatoria NF- κ B
					<i>INSM2</i>	Regulación de la transcripción y diferenciación celular
					<i>RALGAP1</i>	Regulación de señalización de GTPasas
23:49096576	AX-106738617	2.54 (0.23)	1.63 - 3.96	3.8E-05	<i>FARS2</i>	Aminoacilación de ARNt y traducción mitocondrial
24:60490220	AX-370791865	0.39 (0.22)	0.25 - 0.61	2.5E-05	<i>PIGN</i>	Biosíntesis de anclajes GPI
25:14348802	AX-106744072	3.06 (0.26)	1.84 - 5.09	1.6E-05	<i>MYH11</i>	Organización del citoesqueleto y contracción celular
					<i>CEP20</i>	Organización del centrosoma y función ciliar
					<i>ABCC1</i>	Transporte transmembrana y regulación de respuesta inflamatoria

BTA= Autosoma *Bos taurus*, BP= Posición en bases, OR= Odds ratio, IC= Intervalo de confianza, P= Valor de P.

6.3 Endometritis

Se consideraron análisis de asociación genómica para la endometritis, considerando tanto la forma clínica como subclínica de la enfermedad. Para la ES, los análisis incluyeron tanto la evaluación binaria como la cuantitativa (LPMN), utilizando los datos obtenidos de los arreglos genotípicos de AB100 y NBI2.

6.3.1 Endometritis clínica

El análisis GWAS para EC identificó un único SNP significativo ($P < 1.0 e^{-04}$), AX-115120713, localizado en BTA17 (46,271,518 pb) (figura 7, cuadro 10). Este marcador presentó un OR de 3.14 (IC 95%: 1.78-5.53), indicando un incremento en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Dentro de la ventaja de búsqueda de ± 100 kb alrededor de este

SNP se identificaron tres genes candidatos: *ADGRD1*, *RAN* y *STX2*. El gen *ADGRD1* codifica un receptor acoplado a proteína G implicado en procesos de señalización celular y regulación de respuestas fisiológicas mediadas por receptores de membranas. Por su parte, *RAN* participa en la exportación de subunidades ribosomales desde el núcleo (GO:0000054) y la localización ribosomal (GO:0033750); además estuvo enriquecido en infecciones virales como la del virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) (bta05166).

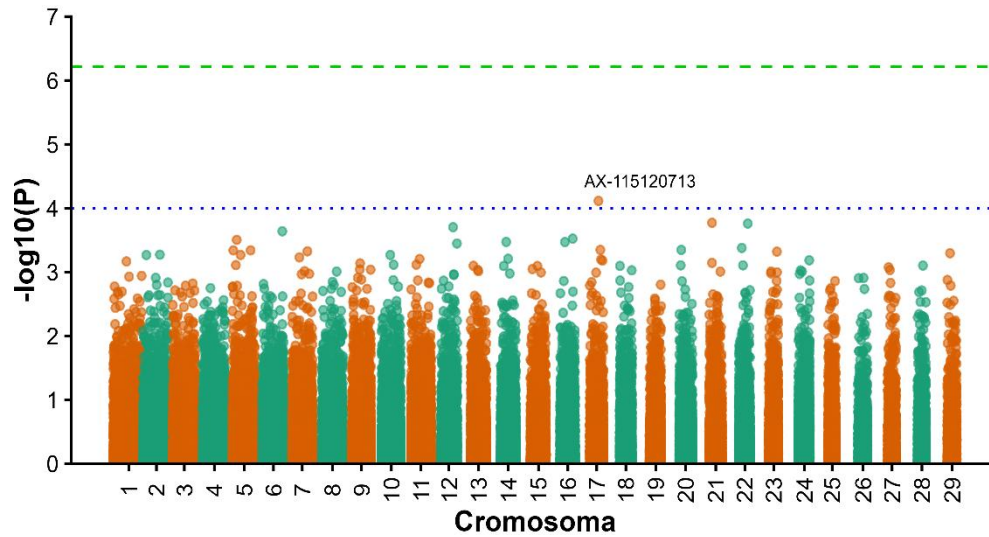


Figura 7. Gráfico de Manhattan para endometritis clínica. La línea punteada indica el umbral de significancia exploratoria ($P < 1.0 \times 10^{-4}$) y la línea discontinua el umbral de Bonferroni al 5%. Cada punto representa un SNP. El eje X representa la posición del cromosoma y el eje Y la significancia estadística expresada como $-\log_{10}(P)$.

Finalmente, *STX2* estuvo enriquecido en procesos asociados con la fusión de vesículas sinápticas con la membrana activa presináptica (GO:0031629), la fusión de vesículas con la membrana plasmática (GO:0099500) y las interacciones SNARE en el transporte vesicular (bta04130). En conjunto, los genes identificados en esta región sugieren la participación de mecanismos relacionados con señalización intracelular, transporte molecular y tráfico vesicular, procesos que contribuyen al mantenimiento de la comunicación, organización celular. Por tanto, esta región podría contribuir a la homeostasis celular y tisular del endometrio, favoreciendo el mantenimiento de su integridad y funcionalidad durante el periodo posparto.

Cuadro 9. Características y QTLs asociados a los genes encontrados en el presente estudio. Información disponible en CattleQTLdb.

Categoría	Subcategoría	Característica	Gen(es) asociado(s)	QTLs
Carne y canal	Ácidos grasos	Contenido de ácido mirístico	<i>SMARCE1</i>	107644
	Anatomía	Peso del cuarto trasero, área del músculo Longissimus	<i>CAPNI</i>	11489(1), 18760(2)
	Color de carne/grasa	Color de grasa y carne	<i>CAPNI</i>	30794(1), 15925-15930, 21131, 30791-30793, 37588(2)
	Grasas	Grasa intramuscular, puntaje de marmoleo, espesor de grasa subcutánea	<i>CAPNI</i> ; <i>NAV2</i>	65366, 37962(1), 30789, 65367(2), 20733, 20729(3); 56768, 56771, 56769, 56755, 56770(3)
	Química	Actividad de calpaína, contenido de hierro muscular	<i>CAPNI</i>	16110, 16109(1), 23259, 23260(2)
	Sensorial	Pérdida por goteo, jugosidad, índice de fragmentación miofibrilar, fuerza de corte, puntaje de ternura	<i>CAPNI</i>	21132(1), 31579(2), 12998, 11549(3), 10561-10569, 13060-13062, 37952-37954, 179249-179253(4), 11490, 14072-14073, 31578, 31582(5)
Exterior	Conformación	Puntaje de C.C y conformación	<i>CAPNI</i> ; <i>ANKRD54</i>	20731(1); 28108(2)
		Fortaleza lechera, PTA tipo, Estatura, longitud de oreja	<i>ALMS1</i> ; <i>RCAN2</i> ; <i>ADAMTS12</i>	45135(1), 45129(2), 45134(3); 52136(1), 52127(2), 52135(3); 218713(4)
	Comportamiento	Temperamento	<i>ABCCI</i>	126744
	Extremidades	Conformación de patas y pezuñas, colocación de patas traseras (vista posterior), ángulo de pezuña	<i>ALMS1</i> ; <i>RCAN2</i>	45128(1), 45131(2); 52126 (1), 52125(3)
Leche	Ubre	Inserción, profundidad y altura de ubre, colocación de pezones, ligamento suspensor medio	<i>ALMS1</i> ; <i>RCAN2</i>	45130(1), 45136(2), 45132(3); 52129(1), 52138(2), 52128(4), 52137(5)
	Composición	Producción de grasa y proteína en leche	<i>RCAN2</i> ; <i>SLC2A13</i> ; <i>PIGN</i> ; <i>ANKRD54</i> ; <i>MICALL1</i>	52130(1); 175378(2); 52447(1), 52450(2); 175406(2); 175407(2)
		Porcentaje de grasa y proteína en leche	<i>ADAMTS12</i>	173947(1), 161790, 161791, 175317(2)
Producción	Producción	Producción de leche	<i>PIGN</i> ; <i>ADAMTS12</i>	52448; 174783
	Crecimiento	Peso corporal	<i>CAPNI</i> ; <i>ADAMTS12</i>	18755-18759, 20730, 20728, 20734; 157016, 157029
		Profundidad corporal, ancho de grupa	<i>ALMS1</i> ; <i>RCAN2</i>	45127(1) 45133(2); 52122(1), 52133(2)
	Historia de vida	Mérito neto	<i>PIGN</i> ; <i>ABCCI</i> ; <i>RCAN2</i>	52449; 52524; 52131
Reproducción	Producción de por vida	Duración de vida productiva	<i>ABCCI</i> ; <i>RCAN2</i>	52525; 52132
	Fertilidad	Inseminaciones por concepción	<i>TGFB2</i> ; <i>ZCCHC14</i>	212813; 212853
		IEP e IPEP	<i>LENG8</i> ; <i>CAPNI</i>	101386, 101388(1); 20724-20727(2)
		Facilidad de parto, tasa de preñez, mortinatalidad	<i>PIGN</i> ; <i>ABCCI</i> ; <i>RCAN2</i>	52446(1); 52526(1), 52523(2), 52528(3); 52123(1), 52124(2)
Salud	Enfermedad	Supervivencia embrionaria temprana, tasa de fertilización	<i>PGR</i>	11439(1), 11438(2)
		Susceptibilidad a enfermedad respiratoria bovina y a tuberculosis bovina	<i>KCNMA1</i> ; <i>RCAN2</i>	160384(1); 167679-167684, 167851, 167668, 167749, 167852, 167750(2)
	Mastitis	Puntaje de células somáticas	<i>SLC2A13</i> ; <i>ABCCI</i> ; <i>ADAMTS12</i> ; <i>RCAN2</i>	175694, 175695; 52527; 175808, 175809, 175807, 175810; 52134
	Órganos	Desplazamiento de abomaso	<i>PIGN</i>	151432, 151430, 151433, 151431, 151434
	Sangre	Nivel de IGF-I	<i>CAPNI</i>	20732

En negritas se muestran los genes que están repetidos en tres o más categorías. En la columna de QTLs, estos están separados por “;” de acuerdo con cada gen y el número corresponde al orden en que aparece cada característica. C.C.= Condición corporal. IEP= Intervalo entre partos, IPEP= Intervalo al primer estro posparto.

6.3.2 Endometritis subclínica

Para la ES se evaluaron dos arreglos, uno de mediana (AB100) y otro de alta densidad (NBI2) tanto para la variable binaria como la continua. La aplicación de ambos arreglos se limitó a ES debido a que esta enfermedad contó con una estrategia de genotipificación cuantitativa basada con los extremos del conteo de PMN, reduciendo mucho el número de casos y controles para las demás enfermedades, y dada la escasez de antecedentes de GWAS específicos para este fenotipo, se consideró de interés explorar su arquitectura genética mediante una mayor densidad de marcadores. Para el primer arreglo (AB100) se observaron SNPs tanto en el GWAS binario como continuo ($P < 1.0e^{-04}$), siendo este último con un número menor de marcadores a comparación del binario. Por otra parte, en el segundo arreglo (NBI2) solo se observaron SNPs con la variable continua, por lo que los resultados del GWAS binario para este arreglo no se presenta en este trabajo.

6.3.2.1 Endometritis subclínica (arreglo AB100)

6.3.2.1.1 GWAS binario (arreglo AB100)

En el análisis GWAS para ES, utilizando un modelo binario, identificó ocho SNPs ($P < 1.0e^{-04}$) distribuidos en los cromosomas 1 (1530748), 3 (41064286), 15 (8027114), 20 (21524564, 21611979, 27087053), 23 (19452019) y 24 (28407366) (figura 8, cuadro 10). Los efectos observados incluyeron variantes asociadas con mayor susceptibilidad ($OR=2.29 - 3.64$) y variantes con efecto protector ($OR= 0.45-0.49$).

La región con mayor efecto de riesgo correspondió al SNP AX-429983704, localizado en BTA1 (1,530,748 pb), el cual presentó un OR de 3.64 (IC 95%: 2.00 - 6.62). En esta región se identificó el gen *MRPS6*, enriquecido en procesos de traducción proteica (GO:0006412).

En el BTA15, el SNP AX-516387326 (8,027,114 pb) se localizó próximo a los genes *PGR* y *ARHGAP42*. El gen *PGR* codifica el receptor de progesterona y estuvo enriquecido en procesos relacionados con la señalización hormonal esteroidea mediada por receptores nucleares (GO:0030518, GO:0141193, GO:0048545) y a la meiosis del ovocito (bta04114).

Además, se han reportado QTLs asociados con la supervivencia embrionaria temprana y la tasa de fertilización.

Otra región se identificó en el BTA23 mediante el SNP AX-168428352 (19,452,019 pb), donde se localizaron los genes, *ENPP4*, *ENPP5* y *RCAN2*. Este último gen tiene una pleiotropía entre diversos QTLs reportados como: conformación de patas y pezuñas, ángulo de pezuña, inserción de ubre, profundidad de ubre, colocación de pezones, ligamento suspensor medio, producción de grasa en leche, profundidad corporal, ancho de grupa, mérito neto, duración de vida productiva, facilidad de parto, tasa de preñez, susceptibilidad a tuberculosis bovina y puntaje de células somáticas.

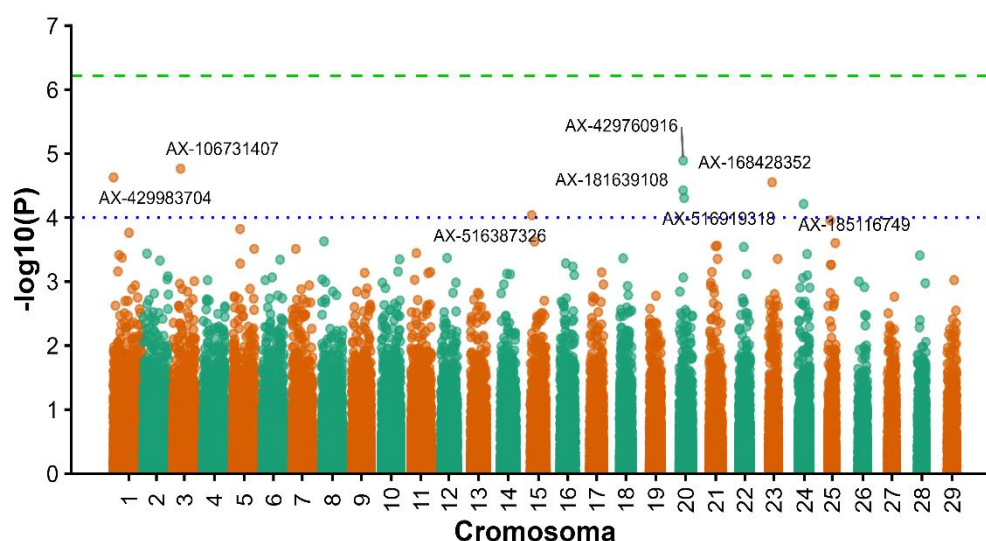


Figura 8. Gráfico de Manhattan para endometritis subclínica bivariado con el arreglo de mediana densidad (AB100). La línea punteada indica el umbral de significancia exploratoria ($P < 1.0e^{-04}$) y la línea discontinua el umbral de Bonferroni al 5%. Cada punto representa un SNP. El eje X representa la posición del cromosoma y el eje Y la significancia estadística expresada como $-\log_{10}(P)$.

Las regiones restantes identificadas en los cromosomas 3, 20 y 24 no presentaron genes anotados dentro de la ventana de búsqueda establecida. En general, los genes identificados estuvieron relacionados principalmente con procesos de función mitocondrial, señalización hormonal, regulación de la respuesta inmune y transducción de señales intracelulares. Estos hallazgos sugieren que tanto el estado metabólico celular como los mecanismos endocrinos e inmunológicos contribuyen a la variación genética observada para esta enfermedad.

Cuadro 10. SNPs asociados y genes candidatos anotados en las regiones genómicas ($P < 1.0 \times 10^{-4}$) para endometritis clínica y subclínica, con el arreglo de mediana densidad (AB100).

BTA:BP	SNP	OR (SE)	IC 95	P	Gen	
					Nombre	Función
Endometritis clínica						
17:46271518	AX-115120713	3.14 (0.29)	1.78 - 5.53	7.7E-05	ADGRD1	Señalización celular mediada por GPCR y regulación inflamatoria
					RAN	Regulación del transporte nuclear y proliferación celular
					STX2	Regulación de exocitosis y fusión de vesículas
Endometritis subclínica binaria						
1:1530748	AX-429983704	3.64 (0.31)	2 - 6.62	2.3E-05	MRPS6	Traducción y síntesis de proteínas mitocondriales
3:41064286	AX-106731407	2.29 (0.19)	1.57 - 3.33	1.7E-05	-	-
15:8027114	AX-516387326	0.49 (0.18)	0.35 - 0.7	9.2E-05	PGR	Señalización de progesterona y regulación endometrial
					ARHGAP42	Regulación del tono vascular y contractilidad del musculo liso
20:21524564	AX-181639108	0.47 (0.19)	0.31- 0.67	3.8E-05	-	-
20:21611979	AX-429760916	0.45 (0.18)	0.31 - 0.64	1.3E-05	-	-
20:27087053	AX-516919318	0.46 (0.19)	0.31 - 0.67	4.9E-05	-	-
23:19452019	AX-168428352	0.46 (0.18)	0.32 - 0.66	2.8E-05	ENPP4	Metabolismo de purinas y regulación inflamatoria
					ENPP5	Metabolismo de NAD ⁺ y regulación redox
					RCAN2	Modulación de la respuesta inmune dependiente de calcio
24:28407366	AX-185116749	0.47 (0.19)	0.33 – 0.68	6.1E-05	-	-
Endometritis subclínica cuantitativa						
1:1530748	AX-429983704	0.60 (0.14)	0.32 - 0.87	2.8E-05	MRPS6	Traducción y síntesis de proteínas mitocondriales
3:36942129	AX-117085185	-0.32 (0.08)	-0.47 a -0.16	5.4E-05	-	-

BTA= Autosoma Bos taurus, BP= Posición en bases, OR= Odds ratio, IC= Intervalo de confianza, P= Valor de P, los OR(SE) en cursiva están en Beta y los genes en negritas se repiten entre análisis.

6.3.2.1.2 GWAS cuantitativo (arreglo AB100)

El análisis GWAS utilizando como fenotipo cuantitativo (LPMN) identificó dos SNPs ($P < 1.0 \times 10^{-4}$), localizados en los cromosomas 1(153,0748 pb) y 3 (36,942,129 pb) (figura 9, cuadro 10). La principal señal correspondió nuevamente al SNP AX-429983704 localizado en BTA1 (153,0748 pb), el cual presentó un efecto estimado de $\beta = 0.60$ (IC 95%: 0.32 –

0.87). En esta región se identificó el gen *MRPS6*, previamente detectado en el análisis binario. La coincidencia de esta región en ambos enfoques analíticos fortalece la evidencia de que *MRPS6* constituye un gen candidato relevante para la susceptibilidad a ES y para la magnitud de la infiltración de polimorfonucleares en el endometrio. El segundo SNP, AX-117085185, se localizó en el BTA3 (36,942,129 pb) y presentó un efecto de $\beta = -0.32$ (IC 95%: -0.47 a -0.16). Sin embargo, no se identificaron genes anotados dentro de la ventana de búsqueda de ± 100 kb alrededor de este marcador.

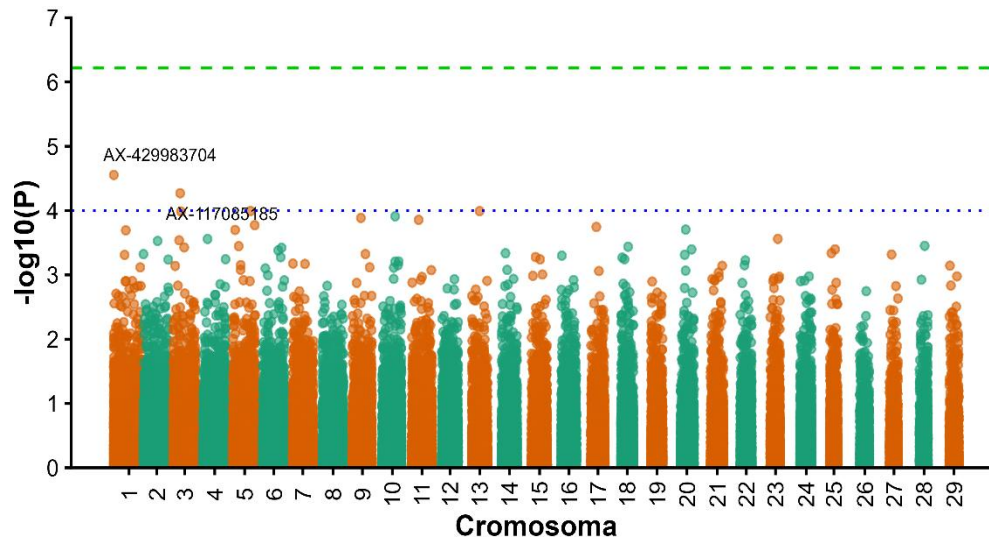


Figura 9. Gráfico de Manhattan para endometritis subclínica cuantitativa (LPMN) con el arreglo de mediana densidad (AB100). La línea punteada indica el umbral de significancia exploratoria ($P < 1.0 \times 10^{-4}$) y la línea discontinua el umbral de Bonferroni al 5%. Cada punto representa un SNP. El eje X representa la posición del cromosoma y el eje Y la significancia estadística expresada como $-\log_{10}(P)$.

La identificación de *MRPS6* tanto en el análisis binario como en el cuantitativo sugiere una participación consistente de mecanismos relacionados con función mitocondrial y síntesis proteica en la regulación de la respuesta inflamatoria uterina. Estos resultados indican que las alteraciones en el metabolismo energético celular podrían influir en la intensidad de la infiltración leucocitaria observada durante la ES.

6.3.2.2 Endometritis subclínica (arreglo NBI2)

El análisis realizado con el arreglo de alta densidad (NBI2) permitió identificar un mayor número de regiones asociadas para ES, en comparación con el análisis previo. En total

se detectaron 145 SNPs ($P < 1.0e^{-04}$) agrupados en bloques de 250 kb, los cuales definieron once regiones genómicas distribuidas en los cromosomas 1 (141,836,367-142,036,132 pb, 142,115,912-142,137,815 pb), 2 (20,913,848-21,070,048 pb, 116,659,433-116,659,433 pb), 5 (109,731,062-109,731,062 pb), 6 (29,588,706-29,643,821 pb), 11 (10,949,822-10,956,322 pb), 18 (17,315,614-17,388,848 pb, 19,576,271-19,603,386 pb), 20 (40,168,171-40,274,159 pb) y 28 (29,455,667-29,466,974 pb) (figura 10, cuadro 11). Posteriormente, se realizó la búsqueda de genes candidatos dentro de una ventana de ± 100 kb alrededor de cada región asociada.

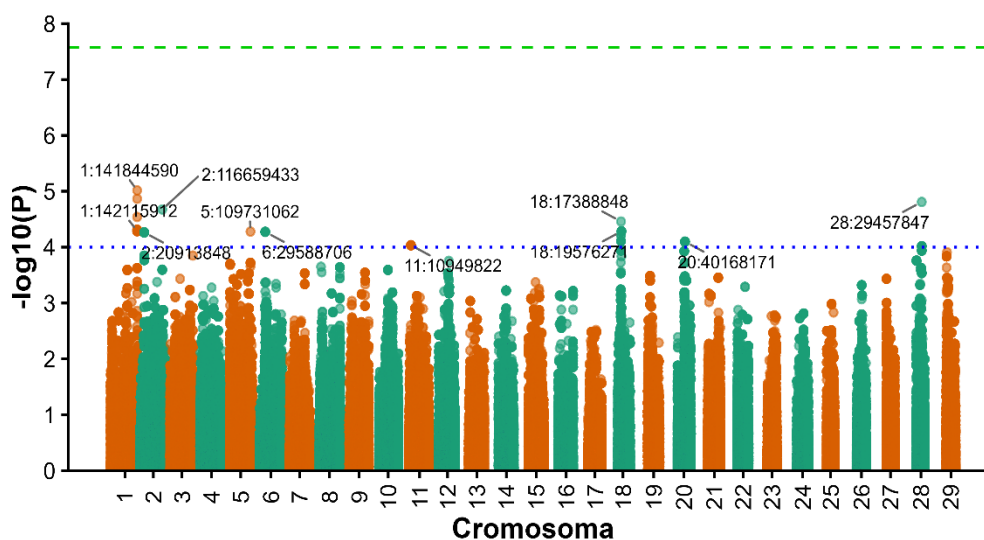


Figura 10. Gráfico de Manhattan para endometritis subclínica (LPMN) con el arreglo de alta densidad (NB12). La línea punteada indica el umbral de significancia exploratoria ($P < 1.0e^{-04}$) y la línea discontinua el umbral de Bonferroni al 5%. Cada punto representa un SNP. El eje X representa la posición del cromosoma y el eje Y la significancia estadística expresada como $-\log_{10}(P)$. Se etiquetan los SNPs más significativos dentro de las 11 regiones genómicas identificadas (Tabla 11)

En el BTA1 se identificaron dos regiones. La primera (141,836,367-142,036,132 pb) se encontró el gen *TMPRSS2* (Top $P=9.6e^{-06}$). La segunda región (142,115,912-142,137,815 pb) incluyó los genes *RIPK4*, *PRDM15*, *C2CD2*, *ZBTB21* (Top $P=5.1e^{-05}$). En el BTA2 también se encontraron dos regiones. La región comprendida entre 20,913,848-21,070,048 pb agrupó 29 SNPs y albergó los genes *HOXD13*, *EVX2*, *LNPk* (Top $P=5.4e^{-05}$).

La región localizada en BTA5 (109,731,062-109,731,062 pb) fue la que presentó el mayor número de genes. Entre ellos están *GCAT*, *GALR3*, *ANKRD54*, *EIF3L*, *MICALL1*, *C5H22orf23*, *POLR2F*, *SOX10*. El gen *ANKRD54* tiene QTLs asociados a conformación y

producción de proteína en leche, este último también está asociado con *MICALL1*. Mientras que *EIF3L* se enriqueció con procesos de la traducción proteica (GO:0006412). Por otra parte, *POLR2F* está inmerso en procesos de transcripción por ARN polimerasa I (GO:0006360) y ARN polimerasa (bta03020), mientras que *SOX10* fue enriquecido con el desarrollo del sistema nervioso periférico (GO:0007422), la migración de células de la cresta neural (GO:0001755), la migración celular mesenquimal (GO:0090497), la morfogénesis epitelial (GO:0002009) y el desarrollo de células madre (GO:0048864).

En el BTA6 se identificó una región entre 29,588,706-29,643,821 pb, que contenía el gen *BMPR1B*, este estuvo enriquecido con la guía axonal (bta04360) (Top P= 5.3E-05). La región localizada en BTA 11 (10,949,822-10,956,322 pb) incluyó los genes, *DUSP11*, *TPRKB* y *ALMS1*. El gen *TPRKB* está involucrado en el proceso metabólico de ARNt treonilcarbamoiladenosina (GO:0070525), mientras que *ALMS1* tiene QTLs previamente reportados con la fortaleza lechera, PTA tipo, estatura, conformación de patas y pezuñas, colocación de patas traseras (vista posterior), inserción de ubre, profundidad de ubre, altura de ubre, profundidad corporal y ancho de grupa.

En el cromosoma 18 se identificaron dos regiones, aunque únicamente una de ellas presento un gen anotado. Esta región está localizada entre 19,576,271-19,603,386 pb, donde se identificó el gen *SALL1*. La región más extensa se localizó en BTA20 (40,168,171-40,274,159 pb), donde se agruparon 50 SNPs. Dentro de esta región se identificaron los genes *ADAMTS12* y *TARSI*. *ADAMTS12* tiene QTLs asociados con la longitud de oreja, producción de leche, peso corporal y puntaje de células somáticas, mientras que *TARSI* interviene en la traducción proteica (GO:0006412).

Cuadro 11. Regiones asociadas y genes candidatos anotados en las regiones genómicas ($P < 1.0e^{-04}$) para endometritis subclínica cuantitativa (LPMN), con el arreglo de alta densidad (NBI2).

QTL_I	QTL_F	n	SNP_A	P_A	Beta (SE)_A	IC95_A	Gen	
							Nombre	Función
1:141836367	1:142036132	14	1:141844590	9.6E-06	1.65 (0.34)	0.99 - 2.32	<i>TMPRSS2</i>	Proteólisis y procesamiento de proteínas
1:142115912	1:142137815	12	1:142115912	5.1E-05	1.41 (0.32)	0.78 - 2.05	<i>RIPK4</i>	Regulación de señalización NF-κB y diferenciación celular
							<i>PRDM15</i>	Regulación de la transcripción
							<i>C2CD2</i>	Señalización de la membrana y dinámica de fosfolípidos
							<i>ZBTB21</i>	Regulación transcripcional y organización de cromatina
2:20913848	2:21070048	29	2:20913848	5.4E-05	2.06 (0.47)	1.13 - 2.98	<i>HOXD13</i>	Regulación transcripcional y remodelación tisular
							<i>EVX2</i>	Regulación transcripcional y diferenciación celular
							<i>LNPk</i>	Organización del retículo endoplásmico y homeostasis celular
2:116659433	2:116659433	1	2:116659433	2.1E-05	-1.43 (0.31)	-2.03 - 0.83	-	-
5:109731062	5:109731062	1	5:109731062	5.2E-05	1.09 (0.25)	0.6 - 1.57	<i>GCAT</i>	Metabolismo de aminoácidos y producción de glicina
							<i>GALR3</i>	Señalización GPCR mediada por galanina y regulación hormonal
							<i>ANKRD54</i>	Regulación de señalización intracelular y actividad quinasa
							<i>EIF3L</i>	Iniciación de traducción y síntesis proteica
							<i>MICALL1</i>	Organización del citoesqueleto y tráfico vesicular
							<i>C5H22orf23</i>	-
							<i>POLR2F</i>	Regulación de transcripción y mantenimiento de la expresión génica
							<i>SOX10</i>	Regulación de diferenciación celular y desarrollo tisular
6:29588706	6:29643821	8	6:29588706	5.3E-05	-1.07 (0.24)	-1.55 - 0.59	<i>BMPRI1B</i>	Señalización TGF-β/BMP y regulación de diferenciación celular
11:10949822	11:10956322	8	11:10949822	9.2E-05	1.43 (0.34)	0.76 - 2.09	<i>DUSP11</i>	Regulación de señalización y metabolismo de ARN
							<i>TPRKB</i>	Procesamiento y modificación de ARNt
							<i>ALMS1</i>	Organización celular y remodelación del citoesqueleto
18:17315614	18:17388848	7	18:17388848	3.5E-05	1.12 (0.25)	0.63 - 1.6	-	-
18:19576271	18:19603386	5	18:19576271	5.2E-05	-1.14 (0.26)	-1.64 - 0.63	<i>SALL1</i>	Control de diferenciación epitelial y programación del desarrollo tisular
20:40168171	20:40274159	50	20:40168171	8.0E-05	-1.17 (0.27)	-1.71 - 0.63	<i>ADAMTS12</i>	Remodelación de matriz extracelular e inflamación
							<i>TARSI</i>	Aminoacilación de ARNt y síntesis proteica
28:29455667	28:29466974	10	28:29457847	1.6E-05	1.37 (0.29)	0.8 - 1.94	<i>CFAP70</i>	Organización de cilios y estructura celular
							<i>ANXA7</i>	Señalización dependiente de calcio y reparación epitelial
							<i>MSS51</i>	Regulación de función mitocondrial
							<i>PPP3CB</i>	Regulación de activación inmune mediada por calcio
							<i>USP54</i>	Desubiquitinación y regulación de proteínas

QTL_I= región inicial, *QTL_F*: región final, *n*= número de SNPs, *P*= Valores de *P*, *IC*= Intervalo de confianza, *A*= Valores más altos encontrados en la región.

Finalmente, en el BTA28 (29,455,667-29,466,974 pb) se identificó una región que contenía los genes *CFAP70*, *ANXA7*, *MSS51*, *PPP3CB* y *USP54*. El gen *PPP3CB* está involucrado en la señalización mediada por calcineurina (GO:0097720), la meiosis del ovocito (bta04114) y la guía axonal (bta04360), así como en la infección por el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) (bta05166).

En conjunto, los genes identificados en las regiones asociadas con ES estuvieron relacionados con procesos de regulación transcripcional, señalización inflamatoria, diferenciación celular, remodelación tisular, metabolismo de ARN y proteínas, organización del citoesqueleto y señalización dependiente de calcio.

En general la integración de ambos arreglos permitió identificar regiones consistentes y robustas para la ES, algunas de las cuales contienen múltiples SNPs consecutivos que podrían representar haplotipos funcionales. Variantes asociadas se solapan con QTL previamente reportados para rasgos reproductivos, productivos y de salud, sugiriendo posibles efectos pleiotrópicos entre susceptibilidad a ES y desempeño productivo en vacas de sistemas familiares. El análisis de alta densidad permitió una mayor resolución de loci asociados, destacando genes involucrados en vías de desarrollo, señalización intracelular y respuesta inflamatoria, lo que sugiere que la susceptibilidad a la ES está determinada por la interacción de múltiples mecanismos biológicos.

VII. DISCUSIÓN

Este estudio identificó múltiples regiones genómicas asociadas con las ERP en vacas lecheras manejadas bajo sistemas de producción de pequeños productores en México, lo que aporta nueva información sobre la arquitectura genética de la salud reproductiva en condiciones heterogéneas y con recursos limitados. A pesar de las diferencias en manejo, nutrición y factores de estrés ambiental en comparación con los sistemas lecheros intensivos. Varias regiones genómicas detectadas se superpusieron con GWAS y QTLs previamente reportados para salud uterina, fertilidad y características relacionadas con el posparto (May et al., 2022; Sanchez et al., 2024). Estos hallazgos respaldan la relevancia biológica de las asociaciones identificadas y sugieren que los mecanismos genéticos fundamentales que subyacen a la salud uterina están conservados entre sistemas de producción, aunque su expresión puede verse modulada por interacciones genotipo-ambiente. (Martins et al., 2024).

7.1 Retención de membranas fetales

El GWAS para RMF presentó una arquitectura genética caracterizada por la asociación de múltiples regiones genómicas, cuyos genes candidatos convergieron principalmente en procesos relacionados con la regulación inmunitaria, la remodelación tisular, la homeostasis celular, el metabolismo y la organización estructural del placentoma. Este patrón es consistente con la naturaleza multifactorial de la RMF, en la que el desprendimiento de las membranas fetales depende de la coordinación entre cambios inmunológicos, hormonales, celulares y estructurales durante la transición del periodo gestacional al posparto (Li et al., 2022; Moradi et al., 2022; Wang et al., 2026b).

Uno de los principales grupos funcionales identificados corresponde a genes relacionados con la regulación inmunológica e inflamatoria, entre los que destacan *TGFB2*, *LAIR1*, *CDC42EP5*, *SMARCE1*, *LENG8* y *LENG9*. *TGFB2* representa uno de los genes candidatos de mayor interés, debido a su relación con procesos que pueden conectar la respuesta inmunitaria con la remodelación del tejido placentario. La señalización mediada por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) participa en la regulación de la

tolerancia inmunológica durante la gestación, así como en procesos de inflamación, reparación tisular, diferenciación y remodelación de la matriz extracelular (Chen et al., 2021; Wen et al., 2023; Meza-Juárez et al., 2025), procesos que son relevantes durante el desprendimiento del placentoma. Matiller et al. (2014) reportaron a *TGFB2* como gen asociado con la enfermedad del ovario quístico bovinos, condición en la que se altera el equilibrio entre proliferación y apoptosis folicular. De forma consistente, estudios transcriptómicos en vacas con RMF han descrito alteraciones en componentes del TGF- β , así como en rutas relacionadas con citocinas, migración leucocitaria y remodelación de matriz extracelular (Streyl et al., 2012; Hirayama et al., 2015; Cheng et al., 2023).

Por su parte, *LAIR1* codifica un receptor inhibitor expresado principalmente en células de origen hematopoyético y participa en la modulación de la activación de células inmunitarias, incluidos neutrófilos y macrófagos (Farias et al., 2019; Kumawat et al., 2019; Park et al., 2020). *CDC42EP5* y *SMARCE1* participan en la integración de señales inmunológicas con procesos de migración y organización celular. *CDC42EP5* se relaciona con la regulación del citoesqueleto y dinámica celular, mientras que *SMARCE1* forma parte del complejo de remodelación de cromatina SWI/SNF y puede modificar la expresión de genes involucrados en diferentes respuestas celulares (Farrugia et al., 2020; Brown et al., 2026). Aunque *LENG8* y *LENG9* han sido poco caracterizados en bovinos, su relación con procesos postranscripcionales y células inmunitarias (Liang et al., 2008; Farias et al., 2019) permite considerarlos candidatos potenciales dentro de esta vía.

Además de los mecanismos inmunitarios, varias de las regiones identificadas estuvieron relacionadas con procesos de homeostasis celular, autofagia y respuesta al estrés. Entre ellas destacan genes como *MAP1LC3B*, *SYVN1*, *CAPN1*, *TTYH1* y *TMEM135*. La presencia de *MAP1LC3B* resulta particularmente relevante porque desempeña un papel central en la maquinaria autofágica y participa en la formación y maduración de los autofagosomas, permitiendo la eliminación de organelos y proteínas dañadas y contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis celular bajo condiciones de estrés (Nakanishi et al., 2019; Yu et al., 2022). En bovinos, *MAP1LC3B* ha sido incluido entre los genes relacionados con susceptibilidad a mastitis (Chen et al., 2015), mientras que Yu et al. (2022) observaron un incremento de su expresión en vacas con hipercetonemia,

relacionándolo con procesos autofágicos vinculados al metabolismo lipídico. *CAPNI*, por su parte, codifica una calpaína dependiente de calcio involucrada en la reorganización del citoesqueleto, la adhesión celular y la remodelación de la matriz extracelular, integrando las señales inflamatorias con los cambios estructurales necesarios para el desprendimiento placentario (Raynaud et al., 2003; Van Ba e Inho, 2013). Por su parte, *SYVNI* participa en la degradación asociada al retículo endoplásmico y en el control de calidad de proteínas, mecanismos necesarios para mantener la homeostasis proteica durante condiciones de elevada actividad celular (Jeon y Ronai, 2026). Su expresión en el endometrio bovino (Shimizu et al., 2010), sugiere además que puede desempeñar funciones relacionadas con la fisiología del tracto reproductivo.

Dentro de la familia de proteínas transmembranales se encuentran *TTYHI* y *TMEMI35*. *TTYHI* regula el equilibrio iónico, la dinámica de membrana, la adhesión y la migración celulares. Estos procesos son relevantes durante la remodelación del placentoma, debido a que los cambios en volumen celular, composición de membrana y comunicación intercelular influyen sobre la capacidad del tejido para reorganizarse después del parto (Nalamalapu et al., 2021). Wang et al. (2024) también identificaron diferencias en la expresión de *TTYHI* entre vacas sanas y con mastitis subclínica, lo que sugiere una posible relación con mecanismos generales de respuesta tisular e inmunitaria. *TMEMI35*, en cambio, participa en el mantenimiento de la función mitocondrial y peroxisomal y, por tanto, puede contribuir a la regulación del metabolismo energético y del estrés oxidativo (Beasley et al., 2021).

Otro conjunto de genes identificado comprende *VPS51*, *ZFPL1*, *TM7SF2*, *ZNHIT2*, *FAU* y *MRPL49*, cuyos productos participan en el tráfico vesicular, la organización del aparato de Golgi, el metabolismo lipídico, el procesamiento de ARN, la síntesis proteica y la función mitocondrial. *VPS51* codifica una proteína integrante de complejos relacionados con el transporte retrógrado entre endosomas y aparato de Golgi, contribuyendo al reciclaje de proteínas y receptores y al mantenimiento del sistema endomembranoso (Tan et al., 2023; Aygun y Yilmaz, 2025). *ZFPL1* también participa en la organización y función del aparato de Golgi y en la distribución intracelular de proteínas. En humanos, su alteración se ha relacionado con activación de autofagia y cambios en la supervivencia celular (Xie et al.,

2017). Por otra parte, *TM7SF2* participa en los pasos finales de la biosíntesis de colesterol y en la respuesta celular frente al estrés del retículo endoplásmico y al estrés oxidativo. El colesterol representa un componente estructural de las membranas celulares, sino que también participa en la organización de dominios de señalización y en diferentes procesos de transporte y señalización intracelulares (Bellezza et al., 2015). Bellezza et al. (2013) relacionaron a *TM7SF2* con la respuesta a proteínas mal plegadas y con mecanismos de regulación de la respuesta inflamatoria, mientras que Xu et al. (2021) describieron su participación en la proliferación y apoptosis en cáncer cervical. Su identificación podría reflejar la necesidad de mantener el equilibrio entre metabolismo lipídico, integración de membrana y respuesta al estrés durante el periodo de transición.

La regulación de la expresión génica representa otro componente importante de la adaptación placentaria. En este sentido, *ZNHIT2* participa en la formación de complejos ribonucleoproteicos involucrados en la maduración y procesamiento del ARN (Serna et al., 2022), y fue identificado como gen diferencialmente expresado durante la fase secretora del endometrio en mujeres con endometriosis (Alnafakh et al., 2020). *FAU* participa en la biogénesis ribosomal, la síntesis proteica y procesos con apoptosis (Feng et al., 2022; Chen et al., 2025), mientras que *MRPL49* codifica una proteína del ribosoma mitocondrial necesaria para la traducción de proteínas implicadas en la función respiratoria (Cheong et al., 2020; Wang et al., 2025).

Los genes *CDCA5*, *POLA2* y *SPDYC* conforman otro grupo funcional relacionado con la regulación del ciclo celular y la estabilidad genómica. *CDCA5* codifica la proteína sororina, está es esencial para la función del complejo de cohesinas y la correcta segregación cromosómica durante la división celular (Chen et al., 2019). Su sobreexpresión se ha relacionado con proliferación celular y con la vía TGF- β en cáncer de ovario en humanos (Zhang et al., 2024) y su expresión ha sido detectada en el endometrio bovino (Shimizu et al., 2010). De manera similar, *POLA2* participa como subunidad reguladora de la ADN polimerasa α y es necesaria para el inicio de la replicación del ADN durante la fase S del ciclo celular. Su expresión se ha reportado en cánceres en humanos (Koh et al., 2016; Teng y Liu, 2024). Finalmente, *SPDYC* miembro de la familia Speedy/RINGO, participa en la regulación del ciclo celular y puede influir sobre la progresión de la fase S, la respuesta al

daño del ADN y la supervivencia celular (Cheng y Solomon, 2008). En humanos, su asociación con metabolismo lipídico y microambiente inmunitario en cáncer de mama (Chen et al., 2024) sugiere que su función puede extenderse más allá del control clásico del ciclo celular.

La separación de las membranas fetales requiere, además, modificaciones físicas de la arquitectura del placentoma. En este sentido, la identificación de *NAV2*, *KCNMA1*, *JPH3* y un grupo de genes de queratinas (*KRT10*, *KRT24*, *KRT25*, *KRT26*, *KRT27*, *KRT28* y *KRT222*) sugiere que la dinámica del citoesqueleto, la señalización dependiente de calcio y la estabilidad mecánica del tejido pueden contribuir a la susceptibilidad genética a RMF. *NAV2* participa en la dinámica de microtúbulos y migración celular, procesos necesarios para la reorganización de las células durante la remodelación tisular. *KCNMA1* y *JPH3* regulan la señalización intracelular de calcio, mecanismo que integra la actividad contráctil uterina, la reorganización del citoesqueleto y la activación de proteasas como *CAPN1* (Zangeneh y Hantoushzadeh, 2023). Novo et al., (2023) identificaron a *JPH3* como gen candidato relacionado con hipocalcemia en vacas Holstein, mientras que *KCNMA1* fue identificado entre los genes diferencialmente expresados en vacas persistentes y recuperadas de ES (Pereira et al., 2022a) y en la susceptibilidad a *Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis* (Korbonits et al., 2022). Por tanto, las asociaciones observadas podrían reflejar diferencias en la capacidad de las células placentarias para integrar señales de calcio con cambios estructurales durante el desprendimiento.

El grupo de queratinas identificado resulta particularmente interesante por su posible relación con la estabilidad mecánica y respuesta celular al ambiente. Las queratinas forman parte del citoesqueleto de las células epiteliales y contribuyen al mantenimiento de la integridad estructural de los tejidos (Makina et al., 2015; Bao et al., 2022). *KRT24*, *KRT25*, *KRT26*, *KRT27* y *KRT222* han sido previamente seleccionadas como genes candidatos relacionados con adaptación al ambiente tropical en bovinos (Makina et al., 2015), lo que sugiere que también podrían reflejar mecanismos de adaptación celular al estrés ambiental. Prakapenka et al. (2024) identificaron una asociación aditiva significativa para unas variantes, *KRT8* y *KRT18*, en vacas Holstein estadounidenses con RMF. Asimismo, Pereira

et al. (2022a) identificaron a *KRT5* y *KRT14* entre los genes diferencialmente expresados en vacas persistentes y sanas de ES.

Finalmente, el presente GWAS identificó genes con escasa caracterización funcional, entre ellos *ZCCHC14* y *TMEM262*. *ZCCHC14* codifica una proteína con dominios tipos CCHC de dedos de zinc y participa en procesos relacionados con interacción con ARN, estabilidad y regulación postranscripcional de transcritos (Lee et al., 2024). En humanos, se ha relacionado con la proliferación e invasión de célula cancerosas de pulmón (Shi et al., 2020), mientras que en bovinos ha sido identificado previamente en un GWAS relacionado con mastitis (Chen et al., 2015). Finalmente, *TMEM262* representa uno de los candidatos con menor caracterización funcional disponible. Sin embargo, como ocurre con numerosas proteínas transmembranales.

En conjunto, los resultados del presente GWAS sugieren que la susceptibilidad genética a la RMF está determinada por una red compleja de procesos biológicos que incluyen regulación inmunológica, remodelación tisular, señalización de calcio, mantenimiento de la homeostasis celular, metabolismo energético, control de la expresión génica y reorganización estructural del placentoma. Más que identificar un único mecanismo responsable de la enfermedad, los genes candidatos encontrados sugieren que pequeñas variaciones en múltiples rutas fisiológicas pueden modificar la capacidad individual de la vaca para coordinar la transición desde una placenta funcional durante la gestación hacia un tejido preparado para desprenderse después del parto.

7.2 Metritis

El GWAS para MET identificó un conjunto de genes candidatos cuya función converge principalmente en procesos relacionados con la regulación de la respuesta inflamatoria, la organización y reparación tisular, la contractilidad del músculo liso y el metabolismo celular. La participación de genes pertenecientes a diferentes procesos biológicos sugiere que la asociación genética con la MET no estaría determinada por un único mecanismo, sino por la capacidad de la vaca para coordinar distintas respuestas durante el periodo posparto (Sheldon et al., 2009; Dickson et al., 2022; Silva et al., 2024).

Entre los genes identificados, *NFKBIA* representa uno de los candidatos de mayor relevancia biológica, debido a su relación directa con la regulación de la respuesta inflamatoria. Este gen codifica la proteína I κ B α , principal inhibidor citoplasmático de NF- κ B, regulando tanto la intensidad como la duración de la respuesta inflamatoria en enfermedades endometriales en humanos (Zdrojkowski et al., 2023). La participación de *NFKBIA* adquiere mayor plausibilidad en el contexto bovino debido a que la vía NF- κ B se activa intensamente durante el periodo posparto y participa en la respuesta del endometrio frente a microorganismos uterinos (Ribeiro et al., 2016; Khan et al., 2020). Además, *NFKBIA* ha sido identificado en estudios de expresión asociados con mastitis (Kosciuczuk et al., 2017; Semik-Gurgul et al., 2022) y con infección uterina en bovinos (Walker et al., 2015; Dickson et al., 2022). La identificación de este gen sugiere, por tanto, que diferencias genéticas en la capacidad de regular la señalización de NF- κ B podrían contribuir a determinar si una vaca logra resolver eficientemente la inflamación uterina o desarrolla una respuesta patológica persistente. Otro gen envuelto en la inmunidad fue *PIGN*, este participa en la biosíntesis de anclajes de glicosilfosfatidilinositol, estructuras necesarias para el reconocimiento celular, adhesión y regulación inmunitaria. En bovinos, *PIGN* ha sido asociado con características de crecimiento y desarrollo en terneros Holstein (Cole et al., 2014).

Además de los genes relacionados con inmunidad, varios de los genes candidatos identificados presentan funciones con los procesos de reparación y reorganización tisular como: *MACF1*, *CEP20*, *RALGAP1*, *MYH11* y *BMP8A*. *MACF1* regula la interacción entre filamentos de actina y microtúbulos, favoreciendo la migración celular, el mantenimiento de la arquitectura tisular y la reparación de tejidos (Moffat et al., 2017). *MACF1* ha sido relacionado con características de crecimiento y producción en búfalos (Sun et al., 2020). También se ha reportado en humanos asociado al Parkinson (Wang et al., 2017). De manera complementaria, *CEP20*, una proteína centrosomal involucrada en la organización de microtúbulos y la división celular, podría participar en la proliferación de células epiteliales, fibroblastos y células endoteliales necesarias para restaurar la integridad del endometrio después del daño ocasionado por la infección (Feng et al., 2023). *RALGAP1* regula la actividad de pequeñas GTPasas asociadas con organización del citoesqueleto, migración celular y tráfico vesicular, procesos fundamentales durante la fagocitosis y la reparación

tisular. *RALGAP1* ha sido identificado en estudios relacionados con características reproductivas en aves (Shen et al., 2012; Gholami et al., 2014), características de crecimiento y producción en búfalos (Sun et al., 2020) y alteraciones del endometrio humano en endometriosis (Alnafakh et al., 2020). Además, Li et al. (2025) describieron una relación entre *RALGAP1* y mecanismos inmunitarios en adenocarcinoma y tuberculosis pulmonares. En conjunto, estas evidencias permiten plantear que la asociación de estos genes podría estar relacionada con diferencias en la capacidad de reorganización celular y reparación del tejido uterino, más que con el reconocimiento directo de los microorganismos.

BMP8A es otro candidato de interés debido a su participación en procesos de proliferación, diferenciación y remodelación tisular. Este gen pertenece a la superfamilia del TGF- β , cuyos miembros participan en la regulación de la regeneración y reparación de diferentes tejidos (Lu et al., 2026). La señalización mediada por BMP interactúa estrechamente con la vía de TGF- β para coordinar la regeneración del endometrio después del daño inflamatorio (Hirayama et al., 2015), por lo que la asociación observada en este estudio podría reflejar diferencias genéticas en la capacidad regenerativa del tejido uterino. En humanos, *BMP8A* está involucrado con el metabolismo lipídico y la adipogénesis (Zhong et al., 2023). *MYH11* emerge como un candidato particularmente interesante debido a su función en la contractilidad del músculo liso (Pereira et al., 2022a; Khan y Khezri, 2024). La expresión de *MYH11* en el periodo posparto (Ribeiro et al., 2016) y su identificación entre vacas persistentes y sanas en estudios de ES (Pereira et al., 2022a), respaldan su relevancia para la fisiología uterina. En este sentido, la asociación de *MYH11* observada en el presente estudio resulta interesante porque conecta la variación genética con un mecanismo fisiológico específico que podría influir en la recuperación uterina.

Los genes *FARS2*, *INSM2*, *SLC2A13* y *ABCC1*, por su parte, apuntan hacia un componente metabólico de la susceptibilidad a MET. *FARS2* codifica una aminoacil-ARNt sintetasa mitocondrial indispensable para la traducción de proteínas mitocondriales y el mantenimiento de la fosforilación oxidativa. La adecuada función mitocondrial resulta esencial para satisfacer la elevada demanda energética de neutrófilos, macrófagos y células endometriales durante procesos como fagocitosis, migración celular y producción de especies reactivas de oxígeno. McCarthy et al., (2010) identificaron alteraciones relacionadas

con *FARS2* en vacas sometidas a balance energético negativo en vacas, mientras que Sammad et al. (2024) lo relacionaron con procesos reproductivos bovinos. *INSM2* participa en la regulación transcripcional y diferenciación celular y ha sido relacionado con metabolismo lipídico en humanos (Cao et al., 2022), mientras que, en ratones, su delección afecta la secreción de insulina (Wang et al., 2018). Aunque su relación con MET no ha sido ampliamente descrita, su participación en procesos metabólicos y de regulación celular permite considerarlo como un candidato relacionado con la adaptación fisiológica al periodo posparto.

Por otra parte, *SLC2A13* participa principalmente en transporte de mioinositol, una molécula involucra en la señalización intracelular dependiente de calcio, el mantenimiento del equilibrio osmótico y la regulación del estado redox celular. *SLC2A13* ha sido asociado con susceptibilidad a *Mycobacterium avium ssp. Paratuberculosis* y con mastitis bovina (Kiser et al., 2018; Cai et al., 2018), además de haber sido relacionado con metabolismo lipídico en humanos (Wang et al., 2024). Kasimanickman y Kastelic (2016) también identificaron este gen dentro de los candidatos relacionados con MET bovina. Asimismo, *ABCC1*, miembro de la familia de transportadores ABC, regula el transporte de glutatión y otros metabolitos relacionados con el estrés oxidativo (Silverton et al., 2011; Maltbaek et al., 2022). En bovinos, *ABCC1* ha sido relacionado con alteraciones metabólicas hepáticas (Du et al., 2024), lo que refuerza su posible participación en la adaptación sistémica al estrés metabólico.

En conjunto, los resultados obtenidos indican que la susceptibilidad genética a la MET está determinada por una red de mecanismos que conecta el reconocimiento de patógenos, la regulación de la respuesta inflamatoria, la reparación uterina, la contractilidad miometrial y la adaptación metabólica. La diversidad funcional de los genes identificados refleja la naturaleza multifactorial de esta enfermedad y sugiere que la evolución clínica de la infección depende no únicamente de la capacidad para eliminar los microorganismos invasores, sino también de la eficiencia con la que el útero completa su involución y restablece su integridad estructural después del parto

7.3 Endometritis

7.3.1 Endometritis clínica

El GWAS para EC identificó una única región asociada con la enfermedad, dentro de la cual se localizaron genes candidatos relacionados principalmente con adhesión y organización celular, proliferación, transporte intracelular y comunicación celular. Estos mecanismos son indispensables para recuperar la homeostasis celular después del daño ocasionado por el parto y la infección (Sheldon et al., 2009; Silva et al., 2024).

Uno de los genes candidatos más relevantes fue *ADGRD1*, anteriormente denominado GPR133, perteneciente a la familia de los receptores de adhesión acoplados a proteínas G. Estos receptores combinan funciones de señalización intracelular con mecanismos de la respuesta inmune, adhesión célula-célula y célula-matriz extracelular, procesos fundamentales para preservar la arquitectura de los tejidos y coordinar la respuesta frente a lesiones (Bohnekamp y Schöneberg, 2011; Sun et al., 2024). Brito et al. (2018) identificaron este gen en vacas con paratuberculosis, mientras que Cuesta et al. (2020) lo reportaron en estudios relacionados con el virus de la leucemia bovina. Por tanto, la asociación observada en el presente estudio podría reflejar diferencias en mecanismos de comunicación y adhesión celular que condicionan la capacidad del endometrio para recuperar su organización después del desafío inflamatorio.

Otro gen candidato fue *RAN*, una pequeña GTPasa altamente conservada que regula el transporte núcleo-citoplasma, la organización del huso mitótico, la dinámica de los microtúbulos y la progresión del ciclo celular (El-Tanani et al., 2023). Estas funciones convierten a *RAN* en un regulador central de la proliferación y diferenciación celular. De manera complementaria, *STX2* aporta un componente relacionado con el transporte vesicular y la comunicación celular. Este gen codifica una syntaxina perteneciente a la familia de proteínas SNARE, responsables de la fusión de membranas y del transporte vesicular intracelular. En células inmunitarias, estas proteínas regulan la secreción de citocinas, quimiocinas y moléculas antimicrobianas, mientras que en células epiteliales participan en el reciclaje de receptores, el mantenimiento de la polaridad celular y el transporte de proteínas hacia la membrana plasmática (Samanta et al., 2025). Dolai et al. (2018) relacionaron a *STX2*

con procesos de autofagia en ratones, mientras que Kalam et al. (2025) identificaron su presencia en el microambiente uterino en ratas y plantearon una participación en la comunicación materno-fetal durante la preñez temprana.

En conjunto, estos genes sugieren que la susceptibilidad genética a la EC está asociada principalmente con mecanismos que regulan la restauración de la homeostasis del endometrio una vez controlada la infección inicial.

7.3.2 *Endometritis subclínica*

Los resultados obtenidos para ES identificaron un conjunto amplio de genes candidatos que convergen principalmente en regulación hormonal, señalización celular, respuesta inflamatoria, remodelación tisular, regulación transcripcional y metabolismo energético. La diversidad funcional de estos genes candidatos sugiere que la susceptibilidad genética a ES involucra diferentes componentes de la respuesta endometrial y que la persistencia de alteraciones subclínicas podría estar relacionada con la capacidad del tejido para recuperar su homeostasis después del periodo posparto (Sheldon et al., 2006, 2009).

Uno de los grupos funcionales más relevantes identificado en este estudio corresponde a genes involucrados en la regulación hormonal y en las vías de señalización que controlan la reparación del endometrio. Entre los genes identificados *PGR* representa uno de los candidatos de mayor interés debido a su función central en la regulación de la fisiología endometrial. *PGR* regula la proliferación y diferenciación del epitelio endometrial, expresión de genes asociados con la receptividad uterina y modulación de la respuesta inmunitaria local (Driver et al., 2009). Además de mantener la gestación, la progesterona participa activamente en la resolución de la inflamación posparto, favoreciendo la transición desde un ambiente proinflamatorio hacia un estado tolerogénico compatible con el establecimiento embrionario (Pereira et al., 2022b; Zdrojkowski et al., 2023). Shimizu et al. (2010) reportaron la expresión de *PGR* en el endometrio bovino, mientras que Prakapenka et al. (2023) lo identificaron en edad al primer parto. De manera complementaria, *BMPRII* refuerza la importancia de la señalización BMP/TGF- β en la remodelación endometrial posparto al regular la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular (Miyazono et al.

2010; Abdurahman et al. 2019). En ganado ovino, BMPR1B es un determinante clave de la tasa de ovulación y la fertilidad, y sus variantes funcionales influyen en la prolificidad (Yao et al. 2019; Zhang et al. 2020), mientras que en humanos se ha asociado con la endometriosis (Chang et al. 2013). La desregulación de la señalización de BMP/TGF- β puede afectar la reparación endometrial posparto, lo que favorece la inflamación persistente durante la SE (Sheldon et al. 2009; Deng et al. 2024).

Los genes *RCAN2*, *PPP3CB*, *ANXA7* y *C2CD2* convergen sobre mecanismos de regulación fina de la respuesta inflamatoria, a través de procesos dependientes de calcio y la señalización de calcineurina/NFAT (Nolze, et al., 2021). En bovinos, *RCAN2* ha sido asociado con la concentración de urea en la orina en vacas lactantes (Honerlagen et al., 2021) y con susceptibilidad a *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* (Canive et al., 2021), mientras que Walker et al. (2015) reportaron a *PPP3CB* en estudios relacionados con ES. Por su parte, *ANXA7* codifica una proteína de unión a fosfolípidos dependiente del calcio que participa en la reparación de la membrana, el tráfico vesicular, apoptosis y la función de las células inmunitarias (Li et al. 2013; Gerke et al. 2024). En el endometrio, *ANXA7* ha sido relacionado con la señalización de prostaglandinas, moléculas fundamentales para la regulación de la función uterina y la remodelación durante el periodo posparto (Alauddin et al. 2020). Wang et al. (2024) reportaron diferencias en la expresión de *C2CD2* entre vacas sanas y vacas con mastitis subclínica. Los genes anteriormente mencionados participan en una misma red reguladora dependiente de calcio, la cual controla la activación de factores de transcripción involucrados en inflamación, diferenciación celular y adaptación al estrés, lo que podría afectar la activación y función de células inmunitarias durante la respuesta uterina posparto (Walker et al., 2011; Mo et al., 2019; Qiu et al., 2024; Kusza et al., 2025).

La remodelación tisular constituye otro componente importante de los resultados. *ADAMTS12*, *RIPK4*, *TMPRSS2* y *ARHGAP42* presentan funciones relacionadas con organización celular, señalización y modificación de la arquitectura tisular. *ADAMTS12* participa en la remodelación de la matriz extracelular mediante la degradación del epitelio y la señalización de ERK dependiente de Ras, procesos esenciales para restablecer la integridad de la barrera endometrial (Llamazares et al., 2007; Mohamedi et al., 2021). Cheng et al. (2023) reportaron este gen durante la lactancia temprana en bovinos, proporcionando

evidencia adicional de su actividad durante una etapa fisiológica caracterizada por cambios metabólicos y reproductivos. Por otra parte, *RIPK4* pertenece a la familia de proteínas cinasas receptoras que participan en procesos de señalización intracelular, diferenciación y respuesta celular (Xiang et al., 2016; Liu et al., 2018; Xu et al., 2020). Asimismo, *TMPRSS2* interviene en el procesamiento de proteínas de membrana y en la activación de determinadas vías de señalización asociadas con la respuesta frente a agentes infecciosos (Lion et al., 2021; Vale et al., 2021). Kasimanickam y Kastelic (2016) lo reportaron en MET bovina. Finalmente, *ARHGAP42* regula la actividad de pequeñas GTPasas de la familia Rho responsables de la migración celular, de la reorganización del citoesqueleto y regulación del tono vascular (Hu et al., 2018; Li et al., 2021). *ARHGAP42* también ha sido asociado con proliferación celular en estudios humanos (Hu et al., 2018) y fue identificado por Prakapenka et al. (2023) en relación con la edad al primer parto en bovinos.

Otro de los hallazgos resalta la importancia de la regulación transcripcional y de los programas de diferenciación celular para la ES. Los factores de transcripción *HOXD13*, *EVX2*, *SOX10*, *SALL1*, *PRDM15* y *ZBTB21* participan en redes que controlan el desarrollo, la identidad celular y la respuesta adaptativa frente a cambios fisiológicos, por lo que su presencia sugiere que la variación genética podría afectar programas transcripcionales necesarios para mantener la funcionalidad del endometrio. En particular, los genes de la familia HOX poseen una función reconocida en la regulación de la identidad y diferenciación del endometrio. Alteraciones en la expresión de estos genes se han relacionado con trastornos endometriales, incluida la endometriosis, en los que la desregulación de programas transcripcionales puede afectar la proliferación, diferenciación y receptividad del tejido (Taylor et al., 1999; Akbas and Taylor 2004, Pîrlog et al., 2025). *HOXD13* ha sido relacionado con diferentes procesos tumorales en humanos (Ma et al., 2025; Chen et al., 2026).

SOX10 constituye otro candidato interesante debido a su participación en la regulación de la diferenciación celular. Sharifi et al. (2023) identificaron a *SOX10* como un regulador asociado con la respuesta a mastitis causada por *Streptococcus uberis*, mientras que Mellouk et al. (2019) lo relacionaron con funciones reproductivas en bovinos. Más recientemente, Fathoni et al. (2025) asociaron este gen con días abiertos y características relacionadas a la composición de la leche en bovinos. Estas observaciones sugieren que

SOX10 podría representar un componente de redes que integran la respuesta inmunitaria, el metabolismo y la función reproductiva.

Complementariamente, *SALL1* participa en regulación transcripcional y desarrollo de diversos tipos celulares. Su identificación en estudios relacionados con MET bovina (Kasimanickam y Kastelic, 2016) y endometriosis (Dinsdale et al., 2021) proporciona una conexión particularmente interesante con la salud uterina. Además, *SALL1* participa en el establecimiento y mantenimiento de la identidad de células inmunitarias especializadas, como la microglía (Buttgereit et al., 2016; Tavares-Gomes et al., 2021). Por su parte, *PRDM15* ha sido relacionado con cáncer endometrial uterino (Lou et al., 2024) y con linfomagénesis de células B (Mzoughi et al., 2020). Liang et al. (2023) también lo identificaron en relación con la tasa de preñez de las hijas. Finalmente, *ZBTB21* ha sido relacionado con mecanismos que regulan la respuesta celular frente a muerte inflamatoria y presentación antigénica (Zhao et al., 2026).

Los resultados también señalan la participación de genes relacionados con la función mitocondrial y la síntesis de proteínas, entre ellos *MRPS6*, *MSS51*, *GCAT*, *TARS1*, *EIF3L* y *POLR42F*. De este grupo, *MRPS6* constituye uno de los hallazgos más consistentes al haber sido identificado tanto en el análisis binario como el cuantitativo. *MRPS6* codifica una proteína del ribosoma mitocondrial indispensable para la traducción de proteínas involucradas en la función respiratoria y la fosforilación oxidativa. *MRPS6* ha sido reportado en la enfermedad del Parkinson y deltacoronavirus porcino (Papapetropoulos et al., 2006; Jiang et al., 2024), y estudios experimentales han demostrado una sobreexpresión puede reducir los niveles de especies reactivas de oxígeno y apoptosis inducidas por hiperglucemia (Lin et al., 2023). Estos antecedentes son relevantes porque sugieren una posible relación entre *MRPS6* y mecanismos de mantenimiento de la función mitocondrial y control del estrés oxidativo.

De forma complementaria, *MSS51* participa en la regulación de la traducción mitocondrial y función respiratoria y ha sido relacionado con procesos del metabolismo energético (Valour et al., 2013; Gonzalez et al., 2019). *GCAT* interviene en el metabolismo de aminoácidos y ácidos grasos (Schäff et al., 2012), mientras que *EIF3L* forma parte del complejo de iniciación de la traducción, glicolisis y está reportado en personas con Alzheimer (Du et al., 2025; Kärkkäinen et al., 2025). Finalmente, *POLR2F* forma parte de la maquinaria

de ARN polimerasa II y participa en la transcripción de genes necesarios para mantener la función celular. Walker et al. (2015) lo reportaron en estudios con ES, mientras que Fathoni et al. (2025) lo asociaron con días abiertos y características relacionadas con la composición de la leche en bovinos. La presencia conjunta de estos genes sugiere que la capacidad metabólica y biosintéticas de las células endometriales podría constituir otro componente de la susceptibilidad genética.

Por último, *ALMS1*, *MICALL1*, *CFAP70*, *DUSP11*, *ENPP4* y *ENPP5* aportan evidencia adicional sobre la participación de mecanismos de organización intracelular, tráfico vesicular y comunicación celular. *ALMS1* participa en la organización de estructuras celulares y ha sido estudiado principalmente con el síndrome de Alström y alteraciones metabólicas, como el síndrome de ovario poliquístico en ratones (Arsov et al., 2006; Yu et al., 2021). *MICALL1* participa en procesos asociados con tráfico y reciclaje de membranas. Fathoni et al. (2025) lo identificaron en relación con días abiertos y características de la composición de la leche. Por su parte, *CFAP70* está relacionado con estructuras ciliares y flagelares, y Chen et al. (2022) lo identificaron en relación con características de fertilidad y reproducción en toros. *DUSP11* pertenece a la familia de proteínas fosfatasa dual, capaces de modular las cascadas de fosforilación intracelular. Estas proteínas funcionan como reguladores negativos o moduladores de diferentes vías de señalización y participan en la regulación de respuestas celulares frente a estímulos inflamatorios (Burke y Sullivan, 2017; Yang et al., 2020; Wang et al., 2026a).

Finalmente, *ENPP4* y *ENPP5* pertenecen a la familia de ectonucleótidos pirofosfatasa/fosfodiesterasa, cuyos miembros participan en el metabolismo de nucleótidos extracelulares y fosfolípidos y pueden modificar señales del microambiente celular (Borza et al., 2021; Amin et al., 2023). En bovinos, *ENPP4* y *ENPP5* han sido asociados con la concentración de urea en la orina de vacas lactantes (Honerlagen et al., 2021). Canive et al. (2021) y Amin et al. (2023) también identificaron a estos genes en estudios de susceptibilidad a *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*, mientras que Ribeiro et al. (2016) reportaron un homólogo, *ENPP3*, diferencialmente expresado entre vacas con ES persistente y vacas recuperadas.

En conjunto, los resultados del presente estudio indican que la susceptibilidad genética a la ES está determinada por una compleja interacción entre mecanismos de regulación hormonal, resolución de la respuesta inflamatoria, remodelación del tejido uterino, metabolismo energético y comunicación intracelular. La característica más relevante de esta arquitectura funcional es que estos procesos no actúan de manera independiente. Por el contrario, representan diferentes niveles de una misma transición fisiológica: la transformación de un útero posparto inflamado hacia un endometrio regenerado y funcionalmente competente para reproducirse.

VIII. CONCLUSIONES

Los GWAS permitieron identificar regiones genómicas y genes candidatos asociados con la RMF, MET, EC y ES en vacas lecheras bajo SLF, sugiriendo que existe una base genética que contribuye a la susceptibilidad individual para las ERP.

Los genes asociados a las regiones identificadas muestran que cada ERP representa una arquitectura genética y una firma biológica particular. La RMF se asoció principalmente con genes relacionados con regulación inmunológica, remodelación tisular, apoptosis y homeostasis celular; la MET con mecanismos de inmunidad innata, señalización inflamatoria, reparación uterina e inmunometabolismo; la EC con procesos de transporte intracelular, organización celular y restauración de la homeostasis celular; mientras que la ES involucró principalmente genes relacionados con regulación hormonal, remodelación de la matriz extracelular, metabolismo mitocondrial y regulación transcripcional.

El análisis funcional indicó que, aunque las ERP comparten algunos mecanismos generales asociados con la respuesta inflamatoria y reparación tisular posparto, cada una involucra redes biológicas específicas acorde con su fisiopatología.

La identificación de regiones genómicas que coinciden con QTLs previamente descritos para fertilidad, características reproductivas y productivas y susceptibilidad a enfermedades, sugieren que estas ERP tienen una interacción compleja y pleiotrópica con diferentes características de importancia económica.

En conjunto, estos resultados indican que la susceptibilidad a las ERP tiene una base genética compleja de tipo poligénico. Los loci identificados representan una base importante para futuros estudios de validación funcional y podrían contribuir al desarrollo de estrategias de selección genética orientadas a mejorar la salud uterina y la eficiencia reproductiva en bovinos lecheros.

IX. LITERATURA CITADA

1. Abdurahman, A., Du, X., Yao, Y., Sulaiman, Y., Aniwashi, J. y Li, Q. (2019). Smad4 Feedback Enhances BMPR1B Transcription in Ovine Granulosa Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 20(11), 2732. <https://doi.org/10.3390/ijms20112732>
2. Abrego, H. (2011). El sistema familiar de producción de leche bovina en el municipio de Nopalucan, Puebla. [Tesis de Maestría]. Colegio de Posgraduados.
3. Akbas, G. E. y Taylor, H.S. (2004). HOXC and HOXD Gene Expression in Human Endometrium: Lack of Redundancy with HOXA Paralogs. *Biol. Reprod.*, 70(1), 39-45. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.014969>
4. Alauddin, M., Salker, M. S., Umbach, A. T., Rajaxavier, J., Okumura, T., Singh, Y., Wagner, A., Brucker, S. Y., Wallwiener, D., Brosens, J. J. y Lang F. (2020). Annexin A7 Regulates Endometrial Receptivity. *Front. Cell. Dev. Biol.*, (8), 770. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00770>
5. Alnafakh, R., Choi, F., Bradfield, A., Adishesh, M., Saretzki, G., y Hapangama, D. K. (2020). Endometriosis Is Associated with a Significant Increase in hTERC and Altered Telomere/Telomerase Associated Genes in the Eutopic Endometrium, an Ex-Vivo and In Silico Study. *Biomedicines*, 8(12), 588. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8120588>
6. Al-Sharif, M., Abdo, M., Shabrawy, O. E., El-Naga, E. M. A., Fericean, L., Banatean-Dunea, I., Ateya, A. (2023). Investigating Polymorphisms and Expression Profile of Immune, Antioxidant, and Erythritol-Related Genes for Limiting Postparturient Endometritis in Holstein Cattle. *Vet. Sci*, 10 (6), 370-387. <https://doi.org/10.3390/vetsci10060370>
7. Amin, M. A., Panneerselvan, N., Noor, S. M. D., Mohtaruddin, N., Sathar, J., Norbaya, W. S., Osman, R., Kee, L. H., Yaakub, W. H. M., Cheong, S. K. y Abdullah, M. (2023). ENPP4 and HOXA3 as potential leukaemia stem cell markers in acute myeloid leukaemia. *Malays. J. Pathol.*, 45(1), 65-76.
8. Arsov, T., Silva, D. G., O'Bryan, M. K., Sainsbury, A., Lee, N. J., Kennedy, C., Manji, S. S. M., Nelms, K., Liu, C., Vinuesa, C. G., Kretser, D. M., Goodnow, C. C. y

Petrovsky, N. (2006). Fat Aussie—A New Alström Syndrome Mouse Showing a Critical Role for ALMS1 in Obesity, Diabetes, and Spermatogenesis. *Mol. Endocrinol.*, 20(7), 1610-1622. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0494>

9. Avilés, R., Barrón, O. G., Gutiérrez, A. J. y Ruiz, M. (2024). Sistemas de producción de leche de bovinos en México recopilación actual de parámetros productivos y reproductivos y de manejo. *Cien. Vet. Prod. Ani.*, 1(2), 32-47. <https://doi.org/10.29059/cvpa.v1i2.16>

10. Aygun, D. y Yilmaz, D. Y. (2025). From Gene to Pathways: Understanding Novel Vps51 variant and Its Cellular Consequences. *Int. J. Mol. Sci.*, 26(12), 5709. <https://doi.org/10.3390/ijms26125709>

11. Bao, Q., Zhang, X., Bao, P., Liang, C., Guo, X., Yin, M., Chu, M. y Yan, P. (2022). Genome-wide identification, characterization, and expression analysis of keratin genes (KRTs) family in yak (*Bos grunniens*). *Gene*, 818, 146247. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146247>.

12. Barajas, J. L., Hernández, J., García, A., Martínez, E., Juárez, N. O., Bedolla, M. A. y Luzbel, R. (2018). Endometritis subclínica y tasa de gestación en vacas lecheras en México. *Rev. Mex. Cienc. Pec.*, 9(1), 135-146. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v9i1.4324>

13. Barrón-Bravo, O., Avilés-Ruiz, R., Ángel-Sahagún, C., Alcalá-Rico, J., Arispe-Vázquez, J. y Garza-Cedillo, R. (2023). Caracterización de unidades de producción familiar de bovinos, Llera, Tamaulipas, México. *Abanico Boletín Técnico*, 2, 1-21.

14. Beasley, H. K., Rodman, T. A., Collins, G. V., Hinton, A., Jr., y Exil, V. (2021). TMEM135 is a Novel Regulator of Mitochondrial Dynamics and Physiology with Implications for Human Health Conditions. *Cells*, 10(7), 1750. <https://doi.org/10.3390/cells10071750>

15. Bellezza, I., Gatticchi, L., del Sordo, R., Peirce, M. J., Sidoni, A., Roberti, R. y Minelli, A. (2015). The loss of Tm7sf gene accelerates skin papilloma formation in mice. *Sci Rep.*, 5, 9471. <https://doi.org/10.1038/srep09471>

16. Bellezza, I., Roberti, R., Gatticchi, L., Del Sordo, R., Rambotti, M. G., Sidoni M. A. y Minelli, A. (2013). A novel Role for Tm7sf2 Gene in Regulating TNF α Expression. *PLoS ONE*, 8(7), e68017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068017>

17. Beuzen, N. D., Stear, M. J. y Chang, K. C. (2000). Molecular markers and their use in animal breeding. *Vet. J.*, 160(1), 42-52. <https://doi.org/10.1053/tvj.2000.0468>
18. Bohnkamp, J. y Schöneberg, T. (2011). Cell Adhesion Receptor GPR133 Couples to Gs Protein. *J. Biol. Chem.*, 286(49), 41912-41916. <https://doi.org/10.1074/jbc.C111.265934>.
19. Borza, R., Salgado-Polo, F., Moolenaar, W. H. y Perrakis, A. (2021). Structure and function of the ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase (ENPP) family: Tidying up diversity. *J. Biol. Chem.*, 298(2), 101526. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101526>
20. Brito, L. F., Mallikarjunappa, S., Sargolzaei, M., Koeck, A., Chesnais, J., Schenkel, F. S., Meade, K. G., Miglior, F. y Karrow, N.A. (2018). The genetic architecture of milk ELISA scores as an indicator of Johne's disease (paratuberculosis) in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 101(11), 10062-10075. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14250>
21. Brown, T. C., Banerjee, P., Dyce, P. W., Falkenberg, S., Rodning, S. P. y Diniz, W. J. S. (2026). Network-based multi-omics approaches to identify molecular signatures associated with pregnancy status in beef heifers. *Front. Genet.*, 17, 1794156. <https://doi.org/10.3389/fgene.2026.1794156>
22. Burke, J. M., y Sullivan, C. S. (2017). DUSP11 – An RNA phosphatase that regulates host and viral non-coding RNAs in mammalian cells. *RNA Biology*, 14(11), 1457-1465. <https://doi.org/10.1080/15476286.2017.1306169>
23. Buttgerit, A., Lelios, I., Yu, X., Vrohlings, M., Krakoski, N. R., Gautier, E. L., Nishinakamura, R., Becher, B. y Greter, M. (2016). Sall1 is a transcriptional regulator defining microglia identity and function. *Nat. Immunol.*, 17, 1397-1406. <https://doi.org/10.1038/ni.3585>
24. Cai, Z., Guldbrandtsen, B., Lund, M. S. y Sahana, G. (2018). Prioritizing candidate genes post-GWAS using multiple sources of data for mastitis resistance in dairy cattle. *BMC Genomics*, 19, 656. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5050-x>
25. CANILEC. Cámara Nacional de Industrias de la Leche (2024). Estadísticas del Sector Lácteo 2013 – 2023. https://www.canilec.org.mx/wp-content/uploads/2024/05/CompendioESTADISTICAS_CANILEC2024_compressed.pdf

26. Canive, M., González-Recio, O., Fernández, A., Vázquez, P., Badia-Bringué, G., Lavín, J. L., Garrido, J. M., Juste, R. A. y Alonso-Hearn, M. (2021) Identification of loci associated with susceptibility to *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection in Holstein cattle using combinations of diagnostic tests and imputed whole-genome sequence data. *PLoS ONE*, 16(8), e0256091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256091>
27. Cao, H., Zhuo, R., Zhang, Z., Wang, J., Tao, Y., Yang, R., Guo, X., Chen, Y., Jia, S. Yao, Y., Yang, P., Yu, J., Jiao, W., Li, X., Fang, F., Xie, Y., Li, G., Wu, D., Wang, H., Feng, C., Xu, Y., Li, Z., Pan, J. y Wang, J. (2022). Super-enhancer-associated INSM2 regulates lipid metabolism by modulating mTOR signaling pathway in neuroblastoma. *Cell Biosci.*, 12, 158. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00895-3>
28. Carlson M. (2025) *Org.Bt.eg.db: Genome wide annotation for Bovine*. R package version 3.21.0. <https://doi.org/doi:10.18129/B9.bioc.org.Bt.eg.db>
29. Carrera-Chávez, J. M., Marmolejo-Aldana, C. A., Escárcega-Ávila, A. M., Itzá-Ortiz, M. F., Orozco-Lucero, E., Pérez-Eguia, E., Quintero-Elisea, J. A. y Quezada-Casasola, A. (2019). Factores de riesgo asociados con placenta retenida en ganado lechero en el norte de México. *Ecosist. Recur. Agropec.*, 6(18), 573-579. <https://doi.org/10.19136/era.a6n18.2070>
30. Carrillo-Hernández, S., Velande-Guillpen, J., López-González, F. y Arriaga-Jordán, C. M. (2023). Ensilados mixtos de cereales de grano pequeño en la alimentación de vacas en sistemas de producción de leche en pequeña escala. *Trop. Subtrop. Agroecosyst.* 26(3), 1-11. <http://dx.doi.org/10.56369/tsaes.4837>
31. CEAJALISCO. (2024a). Comisión Estatal del Agua Jalisco. Municipios y Regiones Administrativas. <https://www.ceajalisco.gob.mx/contenido/municipios/>
32. CEAJALISCO. (2024b). Comisión Estatal del Agua Jalisco. Región 02 Altos-Norte. <https://www.ceajalisco.gob.mx/contenido/municipios/regiones/reg02.php>
33. CEAJALISCO. (2024c). Comisión Estatal del Agua Jalisco. Región 03 Altos-Sur. <https://www.ceajalisco.gob.mx/contenido/municipios/regiones/reg03.php>
34. Cervantes, F. y Soltero, E. (2004). Escala, calidad de leche y costos de enfriamiento y administración en termos lecheros de los altos de Jalisco. *Téc. Pec. Méx.*, 42(2), 207-218

35. Chang, C. Y. Y., Chen, Y., Lai, M. T., Chang, H. W., Cheng, J., Chan, C., Lee, S. C., Lin, Y. J., Wan, L., Tsai, P. W., Yang, S. H., Chung, C., Sheu, J. J. C. y Tsai, F. J. (2013). BMPR1B Up-Regulation via a miRNA Binding Site Variation Defines Endometriosis Susceptibility and CA125 Levels. PLoS ONE, 8(12), e80630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080630>
36. Chen, H., Chen, J., Zhao, L., Song, W., Xuan, Z., Chen, J., Li, Z., Song, G., Hong, L., Song, P. y Zheng, S. (2019). CDCA5, Transcribed by E2F1, Promotes Oncogenesis by Enhancing Cell Proliferation and Inhibiting Apoptosis via the AKT Pathway in Hepatocellular Carcinoma. J. Cancer, 10(8), 1846-1854. <https://doi.org/10.7150/jca.28809>.
37. Chen, J., Hu, J., He, J., Zhang, B., Tan, H., Wang, Q., Hu, H., Xu, S., Tan, C. S. H., Zhang, J. y Hong, X. (2025). Fangchinoline suppresses melanoma metastasis by inducing senescence of circulating tumor cells. Biomed. Pharmacother., 193, 118770. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118770>.
38. Chen, S. Y., Schenkel, F. S., Melo, A. L. P., Oliveira, H. R., Pedrosa, V. B., Araujo, A. C., Melka, M. G. y Brito, L. F. (2022). Identifying pleiotropic variants and candidate genes for fertility and reproduction traits in Holstein cattle via association studies based on imputed whole-genome sequence genotypes. BMC Genomics, 23, 331. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08555-z>
39. Chen, X., Chen, J., Yin, Y., Sun, M., Li, S., Zhang, J., Wu, Z., Jiang, J., Hu, D., Fan, D., Nie, Y., Huang, W., Wu, K. y Xia, L. (2026). HOXD13-mediated immune crosstalk between cancer cells and tumor-associated macrophages drives colorectal cancer progression. J. Immuno. Ther. Cancer, 14, e014028. <https://doi.org/10.1136/jitc-2025-014028>
40. Chen, X., Cheng, Z., Zhang, S., Werling, D. y Wathes, D. C. (2015). Combining Genome Wide Association Studies and Differential Gene Expression Data Analyses Identifies Candidate Genes Affecting Mastitis Caused by Two Different Pathogens in the Dairy Cow. Open J. Anim. Sci. 5: 348-393. <http://dx.doi.org/10.4236/ojas.2015.54040>
41. Chen, X., Peng, H., Zhang, Z., Yang, C., Liu, Y., Chen, Y., Yu, F., Wu, S. y Cao, L. (2024). SPDYC serves as a prognostic biomarker related to lipid metabolism and the

immune microenvironment in breast cancer. *Immunol. Res.*, 72, 1030-1050.
<https://doi.org/10.1007/s12026-024-09505-5>

42. Chen, Z., Liang, Y., Lu, Q., Nazar, M., Mao, Y., Aboragah, A., Yang, Z., y Loor, L. L. (2021). Cadmium promotes apoptosis and inflammation via the circ08409/miR-133a/TGFB2 axis in bovine mammary epithelial cells and mouse mammary gland. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 222 (1),112477. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112477>

43. Cheng, A. y Solomon, M. J. (2008). Speedy/Ringo C regulates S and G2 phase progression in human cells. *Cell Cycle*, 7(19), 3037-3047.
<https://doi.org/10.4161/cc.7.19.6736>

44. Cheng, Z., Ferris, C., Crowe, M. A., Ingvarsen, K. L., Grelet, C., Vanlierde, A., Foldager, L., Becker, F., Wathes, D. C. y the GplusE Consortium. (2023). Hepatic Global Transcriptomic Profiles of Holstein Cows According to Parity Reveal Age-Related Changes in Early Lactation. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(12), 9906. <https://doi.org/10.3390/ijms24129906>

45. Cheong, A., Lingutla, R. y Mager, J. (2020). Expression analysis of mammalian mitochondrial ribosomal protein genes. *Gene Expr. Patterns*, 38, 119147.
<https://doi.org/10.1016/j.gep.2020.119147>.

46. Cole, J. B., Waurich, B., Wensch-Dorendorf, M., Bickhart, D. M. y Swalve, H. H. A genome-wide association study of calf birth weight in Holstein cattle using single nucleotide polymorphisms and phenotypes predicted from auxiliary traits. *J. Dairy Sci.*, 97(5), 3156-3172. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7409>.

47. Cuesta, L. M., Liron, J. P., Farias M. V. N., Dolcini, G. L., y Ceriani, M.C. (2020). Effect of bovine leukemia virus (BLV) infection on bovine mammary epithelial cells RNA-seq transcriptome profile. *PLoS ONE*, 15(6), e0234939.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234939>

48. Dadousis, C., Ablondi, M., Cipolat-Gotet, C., Van Kaam, J., Finocchiario, R., Marusi, M., Cassandro, M., Sabbioni, A. y Summer, A. (2024). Genomic inbreeding coefficients using imputation genotypes: Assessing the effect of ancestral genotyping in Holstein-Friesian dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 107 (8), 5869-5880.
<https://doi.org/10.3168/jds.2024-24042>

49. Danecek P., Auton A., Abecasis G., Albers C.A., Banks E., et al (2011) The variant call format and VCFtools. *Bioinformatics* 27(15):2156-2158. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr330>
50. Danecek P., Bonfield J.K., Liddle J., Mashall J., Ohan V., et al (2021). Twelve years of SAMtools and BCFtools. *GigaScience* 10(2):1-4. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giab008>
51. Deng, Z., Fan, T., Xiao, C., Tian, H., Zheng, Y., Li, C. y He, J. (2024). TGF- β signaling in health, disease and therapeutics. *Sig. Transduct. Target. Ther.*, 9(61). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01764-w>
52. Dhakal, K., Tiezzi, F., Clay, J. S. y Maltecca, C. (2015). Inferring causal relationships between reproductive and metabolic health disorders and production traits in first-lactation US Holstein using recursive models. *J. Dairy Sci.*, 98, 2713-2726. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8448>
53. Diaz-Lundahl, S., Heringstad, B., Garmo, R. T., Gillund, P., y Krogenæs, A. K. (2022). Heritability of subclinical endometritis in Norwegian Red cows. *J. Dairy Sci.*, 105(7), 5946-5953. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-21752>
54. Dickson, M. J., Bishop, J. V., Hansen, T. R., Sheldon, I. M. y Bromfield, J. J. (2022) The endometrial transcriptomic response to pregnancy is altered in cows after uterine infection. *PLoS ONE*, 17(3), e0265062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265062>
55. Dinsdale, N., Nepomnaschy, P. y Crespi, B. (2021). The evolutionary biology of endometriosis, *Evol. Med. Public Health*, 9(1), 174-191, <https://doi.org/10.1093/emph/eoab008>
56. Dolai, S., Liang, T., Orabi, A. I., Holmyard, D., Xie, L., Greitzer-Antes, D., Kang, Y., Xie, H., Javed, T. A., Lam, P. P., Rubin, D. C., Thorn, P. y Gaisano, H. Y. (2018.) Pancreatitis-Induced Depletion of Syntaxin 2 Promotes Autophagy and Increases Basolateral Exocytosis. *Gastroenterology*, 154(6), 1805-1821.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.025>.
57. Driver, A. M., Huang, W., Gajic, S., Monson, R. L., Rosa, G. J. M. y Khatib, H. (2009). Short communication: Effects of the progesterone receptor variants on fertility traits in cattle. *J. Dairy Sci.*, 92(8), 4082-4085. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2013>

58. Du, H., Dai, X., Zhang, T., Zhang, Z., Xu, X., Liu, Y. y Fan, Z. (2025). Multi-Omics and Clinical Validation Identify Key Glycolysis- and Immune-Related Genes in Sepsis. *Int. J. Gen. Med.*, 18, 5085-5103. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S539158>
59. Du, X., Liu, M., Trevisi, E., Ju, L., Yang, Y., Gao, W., Song, Y., Lei, L., Zolzaya, M., Li, X., Fang, Z. y Liu, G. (2024). Expression of hepatic genes involved in bile acid metabolism in dairy cows with fatty liver. *J. Dairy Sci.*, 107(10), 8629-8641. <https://doi.org/10.3168/jds.2023-24485>.
60. El-Tanani, M., Nsairat, H., Mishra, V., Mishra, Y., Aljabali, A. A. A., Serrano-Aroca, Á., y Tambuwala, M. M. (2023). Ran GTPase and Its Importance in Cellular Signaling and Malignant Phenotype. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(4), 3065. <https://doi.org/10.3390/ijms24043065>
61. Esposito, G., Irons, P. C., Webb, E. C. y Chapwanya, A. (2014). Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.*, 144 (3-4), 60-71. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2013.11.007>
62. Eusebi, P. G., Martinez, A., y Cortes O. (2020). Genomic Tools for Effective Conservation of Livestock Breed Diversity. *Diversity*, 12(1), 1-16. <https://doi.org/10.3390/d12010008>
63. Fagundes, N. S., Rezende, A. L., Alvarenga, P. B., Magalhães, L. Q., Santos, R. M., Headley, S. A., Silva, M. J. B., Beletti, M. E. y Saut, J. P. E. (2019). Short communication: Proinflammatory gene expression relative to the collection technique of endometrial samples from cows with and without subclinical endometritis. *J. Dairy Sci.*, 102, 5511-5517. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15212>
64. Farias, T. D. J., Augusto, D. G., de Almeida, R. C., Malheiros, D. y Petzl-Erler, M. L. (2019). Screening the full leucocyte receptor complex genomic region revealed associations with pemphigus that might be explained by gene regulation. *Immunology*, 156(1), 86-93. <https://doi.org/10.1111/imm.13003>
65. Farrugia, A. J., Rodríguez, J., Orgaz, J. L., Lucas, M., Sanz-Moreno, V. y Calvo, F. (2020). CDC42EP5/BORG3 modulates SEPT9 to promote actomyosin function,

migration and invasion. *J. Cell. Biol.*, 219(9), e201912159..
<https://doi.org/10.1083/jcb.201912159>

66. Fathoni, A., Boonkum, W., Chankitisakul, V., Buaban, S., y Duangjinda, M. (2025). Pleiotropic Genes Affecting Milk Production, Fertility, and Health in Thai-Holstein Crossbred Dairy Cattle: A GWAS Approach. *Animals*, 15(9), 1320.
<https://doi.org/10.3390/ani15091320>

67. Feng, P., Li, Y., Tian, Z., Qian, Y., Miao, X. y Zhang, Y. (2022). Analysis of Gene Co-Expression Network to Identify the Role of CD8 + T Cell Infiltration-Related Biomarkers in High-Grade Glioma. *Int. J. Gen. Med.*, 2022(15), 1879-1890.
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S348470>

68. Feng, S., Yuan, S., Hou, B., Liu, Z., Xu, Y., Hao, S. y Lu, Y. (2023). CEP20 promotes invasion and metastasis of non-small cell lung cancer cells by depolymerizing microtubules. *Sci. Rep.*, 13, 17484. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44754-8>

69. FIRA. Fideicomisos Instituidos en Relación con la Agricultura (2024). Panorama Agroalimentario 2024. Leche y lácteos.

70. Fonseca P. A., Suárez-Vega A., Marras G. y Cánovas A. (2020). GALLO: An R package for genomic annotation and integration of multiple data sources in livestock for positional candidate loci. *GigaScience*, 9(12). <https://doi.org/10.1093/gigascience/giaa149>

71. Freebern, E., Santos, D. J., Fang, L., Jiang, J., Parker, K. L. y Liue, G. E. (2020). GWAS and fine-mapping of livability and six disease traits in Holstein cattle. *BMC Genomics*, 21(41), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-6461-z>

72. Galvão, K. (2018). Postpartum uterine diseases in dairy cows. *Anim. Reprod.*, 9(3), 290-296.

73. García, E. (2004). Modificaciones al sistema de clasificación climática de KÖPPEN. Instituto de geografía-UNAM.
<http://www.publicaciones.igg.unam.mx/index.php/ig/catalog/view/83/82/251-1>

74. Gerke, V., Gavins, F. N. E., Geisow, M., Grewal, T., Jaiswal, J. K., Nylandsted, J. y Rescher, U. (2024). Annexins-a family of proteins with distinctive tastes for cell signaling and membrane dynamics. *Nat. Commun.*, 15, 1574. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45954-0>

75. Gholami, M., Erbe, M., Gärke, C., Preisinger, R., Weigend, A., Weigend, S. y Simianer, H. et al. (2014) Population Genomic Analyses Based on 1 Million SNPs in Commercial Egg Layers. PLoS ONE, 9(4), e94509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094509>
76. Gonzalez, C. L., Bowden, C. F., Saad, H. M., Bishop, J. V., Van, H., Pinedo, P., Hansen, T. R., y Thomas, M. G. (2024). Identification of candidate SNPs associated with embryo mortality and fertility traits in lactating Holstein cows. Front. Genet., 15, 1-15. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1409335>
77. Gonzalez, Y. I. R., Moyer, A. L., LeTexier, N. J., Bratti, A. D., Feng, S., Sun, C., Liu, T., Mula, J., Jha, P., Iyer, S. R., Lovering, R., O'Rourke, B., Noh, H. L., Suk, S., Kim, J. K., Umanah, G. K. E. y Wagner, K. R. (2019). Mss51 deletion enhances muscle metabolism and glucose homeostasis in mice. JCI Insight, 4(20), e122247. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122247>
78. Granados-Rivera, L. D., Quiroz-Valiente, J., Maldonado-Jáquez, J. A., Granados-Zurita, L., Díaz-Rivera, P. y Oliva-Hernández, J. (2018). Caracterización y tipificación del sistema doble propósito en la ganadería bovina del Distrito de Desarrollo Rural 151, Tabasco, México. Acta Univ., 28(6), 47-57. <https://doi.org/10.15174/au.2018.1916>
79. Guarini, A. R., Lourenco, D. A. L., Brito, L. F., Sargolzaei, M., Baes, C. F., Miglior, F., Misztal, I. y Schenkel, F. S. (2019). Genetics and genomics of reproductive disorders in Canadian Holstein cattle. J. Dairy Sci., 102(2), 1341-1353. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15038>
80. Haque, M. A., Lee, Y. M., Ha, J. J., Jin, S., Park, B., Kim, N. Y., Won, J. I. y Kim, J. J. (2024). Genomic Predictions in Korean Hanwoo Cows: A comparative Analysis of Genomic BLUP and Bayesian Methods for Reproductive Traits. Animals, 14(27), 1-16. <https://doi.org/10.3390/ani14010027>
81. Hardie L. C., Haagen I. w., Heins B. H. y Dechow C. D. (2023). Genetic evaluation of health cost in US organic Holstein calves and cows. JDS Commun., 4, 464-468. <https://doi.org/10.3168/jdsc.2023-0377>

82. Hassani, R. y Hossein-Zadeh, N. G. (2025) Metabolic disorders are genetically correlated with the production and reproductive performance of dairy cows: a meta-analysis. *J. Dairy Res.*, 1-11. <https://doi.org/10.1017/s0022029925101052>
83. Hemme, T. y Otte, J. (2010). Status and prospects for smallholder milk production: a global perspective. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), 181.
84. Hernández, J. (2016). Fisiología clínica de la reproducción de bovinos lecheros (1^a ed.) Universidad Nacional Autónoma de México. <https://doi.org/10.22201/fmvz.9786070286902e.2016>
85. Hernández-Delgado, P., Felix-Portillo, M., y Martínez-Quintana, J. A. (2023). ADAMTS proteases: Importance in Animal Reproduction. *Genes*, 14(6), 1181. <https://doi.org/10.3390/genes14061181>
86. Hernández-Morales, P., Estrada-Flores, J. G., Avilés-Nova, F., Yong-Angel, G., López-González, F., Solís-Méndez, A. D. y Castelán-Ortega, O. A. (2013). Tipificación de los sistemas campesinos de producción de leche del sur del estado de México. *Univ. y Cien. Trop. Húm.*, 29(1), 19-31.
87. Hirayama, H., Kyoyama, K., Sawai, K., Fujii, T., Naito, A., Fukuda, S., y Kageyama, S. (2015). Localization of TGF- β receptor in bovine term placentome and expression differences between spontaneous and induced parturition. *Elsevier, Placenta*, 36: 1239-1245. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2015.09.003>
88. Honerlagen, H., Reyer, H., Oster, M., Ponsuksili, S., Trakooljul, N., Kuhla, B., Reinsch, N. y Wimmers, K. (2021). Identification of Genomic Regions Influencing N-Metabolism and N-Excretion in Lactating Holstein- Friesians. *Front. Genet.*, 12, 699550. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.699550>
89. Hossein-Zadeh, N. G. y Ardalan, M. (2011). Bayesian estimates of genetic parameters for parameters for metritis, retained placenta, milk fever, and clinical mastitis in Holstein dairy cows via Gibbs sampling. *Res. Vet. Sci.*, 90, 146-149. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.04.018>
90. Hu, Q., Lin, X., Ding, L., Zeng, Y., Pang, D., Ouyang, N., Xiang, Y. y Yao, H. (2018). ARHGAP42 promotes cell migration and invasion involving PI3K/Akt signaling

pathway in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med.*, 7(8), 3862–3874.
<https://doi.org/10.1002/cam4.1552>

91. Hu, Z. L., Park, C. A., y Reecy, J. M. (2022). Bringing the Animal QTLdb and CorrDB into the future: meeting new challenges and providing updated services. *Nucleic Acids Res.*, 50(D1), D956-D961. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1116>

92. Hu, Z., Fritz, E. R., y Reecy, J. M. (2007). AnimalQTLdb: a livestock QTL database tool set for positional QTL information mining and beyond. *Nucleic Acids Res.*, 35: D604-D609. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl946>

93. Husien, H. M., Saleh, A. A., Hassanine, N. N. A. M., Rashad, A. M. A., Sharaby, M. A., Mohamed, A. Z., Abdelhalim, H., Hafez, E. E., Essa, M. O. A., Adam, S. Y., Chen, N., y Wang, M. (2024). The Evolution and Role of Molecular Tools in Measuring Diversity and Genomic Selection in Livestock Populations (Traditional and Up-to-Date Insights): A Comprehensive Exploration. *Vet. Sci.*, 11(12), 1-30.
<https://doi.org/10.3390/vetsci11120627>

94. Husnain, A., Arshad, U., Poindexter, M. B., Zimpel, R., Marinho, M. N., Perdomo, M. C., Fan, P., Jeong, K. C., Nelson, C. D., Sheldon, I. M., Bromfield, J. J. y Santos, J. E. P. (2023) Induced endometritis in early lactation compromises production and reproduction in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 106(6):4198-4213.
<https://doi.org/10.3168/jds.2022-22846>

95. Illumina, Inc. (2019). HumanOmni2.5-8 BeadChip Technical Note. Recuperado de: <https://www.illumina.com>

96. Ingvarlsen, K. L., y Moyes, K. (2013). Nutrition, immune function and health of dairy cattle. *Animal*, 7 (1), 112-122. <https://doi.org/10.1017/S175173111200170X>

97. Islam, R., Kumar, H., Nandi, S., y Patra, N. K. (2021). Marked up-regulation of anti inflammatory cytokine gene expression in the peripheral blood mononuclear cells of postpartum cows with endometritis. *Indian J. Anim. Sci.*, 91(2), 109-113.
<https://doi.org/10.56093/ijans.v91i2.113817>.

98. Jamrozik, J., Koeck, A., Kistemaker, G. J., y Miglior, F. (2016). Multiple-trait estimates of genetic parameters for metabolic disease traits, fertility disorders, and their

predictors in Canadian Holstein. *J. Dairy Sci.*, 99, 1990-1998.
<http://dx.doi.org/10.3168/jds.2015-10505>

99. Jeon, Y. J. y Ronai, Z. A. (2026). The role of ER-associated degradation and ER-phagy in health and disease. *Sig. Transduct. Target Ther.*, 11, 7.
<https://doi.org/10.1038/s41392-025-02501-7>

100. Jiang, Y., Zhang, G., Li, L., Chen, J., Hao, P., Gao, Z., Hao, J., Xu, Z., Wang, M., Li, C. y Jin, N. (2024). A novel host restriction factor MRPS6 mediates the inhibition of PDCoV infection in HIEC-6 cells. *Front. Immunol.*, 15,1381026.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1381026>

101. Kalam, S. N., Dowland, S. N., Cole, L., Lindsay, L. A. y Murphy, C. R. (2025). Extracellular vesicles, syntaxin 2 and SNAP23 in the uterine microenvironment of the rat. *Reprod.*, 169(6), e240188. <https://doi.org/10.1530/REP-24-0188>

102. Kärkkäinen, V., Saari, T., Hannonen, S., Rusanen, M., Lehtola, J-M., Uusitalo, H., Leinonen, V., Thiede, B., Kaarniranta, K., Koivisto, A. M. y Utheim, T. P. (2025). Altered tear fluid protein expression in persons with mild Alzheimer's disease in proteins involved in oxidative stress, protein synthesis, and energy metabolism. *J. Alzheimer's Dis.*, 105(1), 292-301. <https://doi.org/10.1177/13872877251326868>

103. Kasimanickam, R., Kasimanickam, V., y Kastelic, J. P. (2014). Mucin 1 and cytokines mRNA in endometrium of dairy cows with postpartum uterine disease or repeat breeding. *Theriogenology*, 81(7), 952-958.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.01.018>

104. Kasimanickam, V. y Kastelic, J. Circulating cell-free mature microRNAs and their target gene prediction in bovine metritis. *Sci. Rep.*, 6, 29509.
<https://doi.org/10.1038/srep29509>

105. Khan, H. y Khezri, A. (2024). Editorial: Regulation of fertility in livestock species. *Front. Genet.*, 15,1404237. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1404237>

106. Khan, M. Z., Zhang, Z., Liu, L., Wang, D., Mi, S., Liu, X., Liu, G., Guo, G., Li, X., Wang, Y. y Yu, Y. (2020). Folic acid supplementation regulates key immunity-associated genes and pathways during the periparturient period in dairy cows. *Anim. Biosci.*, 33(9),1507-1519. <https://doi.org/10.5713/ajas.18.0852>

107. Kiser, J. N., Neupane, M., White, S.N. y Neibergs, H. L. (2018). Identification of genes associated with susceptibility to *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* (Map) tissue infection in Holstein cattle using gene set enrichment analysis–SNP. *Mamm. Genome*, 29, 539-549. <https://doi.org/10.1007/s00335-017-9725-4>
108. Klein, S., Scheper, C., May, K. y König, S. (2020). Genetic and nongenetic profiling of milk β -hydroxybutyrate and acetone and their associations with ketosis in Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 103(11), 10332-10346. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18339>
109. Koeck, A., Miglior, F., Kelton, D. F. y Schenkel, F. S. (2012). Health recording in Canadian Holsteins: Data and genetic parameters. *J. Dairy Sci.*, 95, 4099-4108. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-5127>
110. Koh, V., Kwan, H. Y., Tan, W. L., Mah, T. L. y Yong, W. P. (2016). Knockdown of POLA2 increases gemcitabine resistance in lung cancer cells. *BMC Genomics*, 17, 1029. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3322-x>
111. Korbonits, L., Kleinwork, K. J. H., Amann, B., Didier, A., Märklbauer, E., Hauck, S. M. y Deeg, C. A. (2022). *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* infected cows reveal divergent immune response in bovine peripheral blood derived lymphocyte proteome. *Metabolites*, 12(10), 924-938. <https://doi.org/10.3390/metabo12100924>
112. Kosciuczuk, E. M., Lisowski, P., Jarczak, J., Majewska, A., Rzewuska, M., Zwierzchowski, L. y Bagnicka, E. (2017). Transcriptome profiling of *Staphylococci*-infected cow mammary gland parenchyma. *BMC Vet. Res.*, 13, 161. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1088-2>
113. Kumawat, K., Geerdink, R. J., Hennus, M. P., Roda, M. A., van Ark, I., Leusink-Muis, T., Folkerts, G., van Oort-Jansen, A., Mazharian, A., Watson, S. P., Coenjaerts, F. E., Bont, L. y Meyaard, L. (2019) LAIR-1 Limits Neutrophilic Airway Inflammation. *Front. Immunol.*, 10, 842. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00842>
114. Kurz, J. P., Yang, Z., Weiss, R. B., Wilson, D. J., Rood, K. A., Liu, G. E. y Wang, Z. (2019). A genome-wide association study for mastitis resistance in phenotypically well-characterized Holstein dairy cattle using a selective genotyping approach. *Immunogenetics*. 71(1), 35-47. <https://doi.org/10.1007/s00251-018-1088-9>

115. Kusza, S., Bagi, Z., Astuti, P. K., Wanjala, G., Szenci, O., y Bajcsy, A. C. (2025). Calcium metabolism, Immunity and Reproduction in Early Postpartum Dairy Cows. *Animals*, 15(14), 2103. <https://doi.org/10.3390/ani15142103>
116. L. Zhao, L., Sheng, J., Qiu, J., Ma, J., Jin, K., Zhao, B., Miao, T., Chen, J., Li, Y., Zhang, Z., Sun, D., Li, Y. y Tian, H. (2026). ZBTB21 Is a Dual Suppressor of Pyroptosis and MHC-I Antigen Presentation That Promotes Tumor Immune Evasion. *Adv. Sci.*, 13(22), e19836. <https://doi.org/10.1002/advs.202519836>
117. Lee, H., Park, S.-K., y Lim, J. (2024). Dual Roles of Host Zinc Finger Proteins in Viral RNA Regulation: Decay or Stabilization. *Int. J. Mol. Sci.*, 25(20), 11138. <https://doi.org/10.3390/ijms252011138>
118. Li, H., Liu, N., Wang, S., Wang, L., Zhao, J., Su, L., Zhang, Y., Zhang, S., Xu, Z., Zhao, B. y Miao, J. (2013). Identification of a small molecule targeting annexin A7. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, 1833(9), 2092-2099. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.04.015>
119. Li, Q., Dibus, M., Casey, A., Yee, C. S. K., Vargas, S. O., Luo, S., Rosen, S. M., Madden, J. A., Genetti, C. A., Brabek, J., Brownstein, C. A., Kazerounian, S., Raby, B. A., Schmitz-Abe, K., Kennedy, J. C., Fishman, M. P., Mullen, M. P., Taylor, J. M., Rosel, D., Agrawal, P. B. (2021). A homozygous stop-gain variant in ARHGAP42 is associated with childhood interstitial lung disease, systemic hypertension, and immunological findings. *PLoS Genet.*, 17(7), e1009639. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009639>
120. Li, S., Feng, M., Wang, F., Liu, D., Li, M., Dai, J., Yang, Y., Chai, Y. y Chen, W. (2025). Mycobacterium tuberculosis infection may increase the degrees of malignancy in lung adenocarcinoma. *Front. Immunol.*, 16,1537520. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1537520>
121. Li, Y., Wen, H., Yang, Y., Zhao, Z., Gao, H., Li, H. y Huang, M. (2022). Potential prognostic markers of retained placenta in dairy cows identified by plasma metabolomics coupled with clinical laboratory indicators. *Veterinary Quarterly*, 42(1), 199-212. <https://doi.org/10.1080/01652176.2022.2145619>
122. Liang, J, Song, W., Tromp, G., Kolattukudy, P. E. y Fu, M. (2008). Genome-Wide Survey and Expression Profiling of CCCH-Zinc Finger Family Reveals a Functional

Module in Macrophage Activation. PLoS ONE, 3(8), e2880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002880>

123. Liang, Z., Prakapenka, D., VanRaden, P. M., Jiang, J., Ma, L. y Da, Y. (2023). A Million-Cow Genome-Wide Association Study of Three Fertility Traits in U.S. Holstein Cows. *International J. Mol. Sci.*, 24(13), 10496. <https://doi.org/10.3390/ijms241310496>

124. Lima, F. (2022). Metritis in Production Animals. *MSD Veterinary Manual*. 1-14.

125. Lin, D., Yu, J., Lin, L., Ou, Q. y Quan, H. (2023). MRPS6 modulates glucose-stimulated insulin secretion in mouse islet cells through mitochondrial unfolded protein response. *Sci. Rep.*, 13, 16173. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43438-7>

126. Lion, A., Secula, A., Rançon, C., Boulesteix, O., Pinard, A., Deslis, A., Hägglund, S., Salem, E., Cassard, H., Näslund, K., Gaudino, M., Moreno, A., Brocchi, E., Delverdier, M., Zohari, S., Baranowski, E., Valarcher, J., Ducatez, M. F. y Meyer, G. (2021). Enhanced Pathogenesis Caused by Influenza D Virus and *Mycoplasma bovis* Coinfection in Calves: a Disease Severity Linked with Overexpression of IFN- γ as a Key Player of the Enhanced Innate Immune Response in Lungs. *Microbiol. Spectr.*, 9(3), e01690-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01690-21>

127. Liu, J. Y., Zeng, Q. H., Cao, P. G., Xie, D., Chen, X., Yang, F., He, L-Y., Dai, Y-B., Li, J-J., Liu, X-M., Zeng, H-L., Zhu, Y-X., Gong, L., Cheng, Y., Zhou, J-D., Hu, J., Bo, H., Xu, Z-Z. y Cao, K. (2018). RIPK4 promotes bladder urothelial carcinoma cell aggressiveness by upregulating VEGF-A through the NF- κ B pathway. *Br. J. Cancer*, 118, 1617–1627. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0116-8>

128. Llamazares, M., Obaya, A. J., Mocada-Pazos, A., Heljasvaara, R., Espada, J., López-Otín, C. y Cal, S. (2007). The ADAMTS12 metalloproteinase exhibits anti-tumorigenic properties through modulation of the Ras-dependent ERK signaling pathway. *J. Cell Sci.*, 120(20), 3544-3552. <https://doi.org/10.1242/jcs.005751>

129. Lopes, F., Rosa, G., Pinedo, P., Santos, J. E. P., Chebel, R. C., Galvao, K. N., Schuenemann, G. M., Bicalho, R. C., Gilbert, R. O., Rodriges-Zas, S., Seabury, C. M. y Thatcher, W. (2020). Genome-enabled prediction for health traits using high-density SNP panel in US Holstein cattle. *Anim. Genet.*, 51(2), 192-199. <https://doi.org/10.1111/age.12892>

- 130.** Lou, M., Zou, L., Zhang, L., Lu, Y., Chen, J. y Zong, B. (2024). MECOM and the PRDM gene family in uterine endometrial cancer: bioinformatics and experimental insights into pathogenesis and therapeutic potentials. *Mol. Med.*, 30, 190. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00946-0>
- 131.** Lu, Y., Xu, H., Ji, X., Zhou, Y., Hu, Z., Amevor, F. K., Du, R., Zhao, X., Liu, Y. y Wang, Y. (2026). BMP8A, TGF- β 1 regulates chicken chondrocyte proliferation, differentiation, and apoptosis induced by Thiram. *Anim. Biosci.*, 39(1), 250413. <https://doi.org/10.5713/ab.25.0413>
- 132.** Ma, X., Zhang, X., Li, H., Mei, S., Wang, B., Guan, S., Wang, Y., Li, Y., Li, S. y Li, X. (2025). Knockdown of HOXD13 in Oral Squamous Cell Carcinoma Inhibited its Proliferation, Migration, and Influenced Fatty Acid Metabolism. *J. Cancer*, 16(1), 214-226. doi:10.7150/jca.102100. <https://www.jcancer.org/v16p0214.htm>
- 133.** Madoz, L. V., Giuliadori, M. J., Jaureguiberry, M., Plöntzke, J., Drillich, M. y De la Sota, R. L. (2013). The relationship between endometrial cytology during estrous cycle and cutoff points for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 96(7), 4333-4339. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6269>
- 134.** Makina, S. O., Muchadeyi, F. C., van Marle-Köster, E., Taylor, J. F., Makgahlela, M. L. y Maiwashe, A. (2015). Genome-wide scan for selection signatures in six cattle breeds in South Africa. *Genet. Sel. Evol.*, 47, 92. <https://doi.org/10.1186/s12711-015-0173-x>
- 135.** Mallikarjunappa, S., Shandilya, U. K., Sharma, A., Lamers, K., Bissonnette, N., Karrow, N. A. y Meade, K. G. (2020). Functional analysis of bovine interleukin-10 receptor alpha in response to *Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis* lysate using CRISPR/Cas9. *BMC Genetics*, 21, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12863-020-00925-4>
- 136.** Maltbaek, J. H., Cambier, S., Snyder, J. M., y Stetson, D. B. (2022). ABCC1 transporter exports the immunostimulatory cyclic dinucleotide Cgamp. *Immunity*, 55(10), 1799-1812.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.08.006>.
- 137.** Mariscal-Aguayo, V., Pacheco-Cervantes, A., Estrella-Quintero, H., Huerta-Bravo, M., Rangel-Santos, R. y Núñez-Domínguez, R. (2017). Estratificación de productores lecheros en los Altos de Jalisco. *Agric. Soc. Desarro.*, 14(4), 547-563.

138. Martins, R., Nascimento, B. M., Valloto, A. A., Carvalheiro, R., de Albuquerque, L. G., de Almeida, R. y Dias, L. T. (2024). Influence of different environmental challenges on the expression of reproductive traits in Holstein cattle in Southern Brazil. *Trop. Anim. Health Prod.*, 56(8), 288. <https://doi.org/10.1007/s11250-024-04133-5>
139. Marwal, A. y Gaur, R. K. (2020). Chapter 18 – Molecular markers: tool for genetic analysis. (2^a ed.) *Anim. Biotechnol.*, 353-372. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811710-1.00016-1>
140. Matiller, V., Stangaferro, M.L., Díaz, P.U., Ortega, H.H., Rey, F., Huber, E. y Salvetti, N.R. (2014). Altered Expression of Transforming Growth Factor-Beta Isoforms in Bovine Cystic Ovarian Disease. *Reprod. Dom. Anim.*, 49(5), 813-823. <https://doi.org/10.1111/rda.12373>
141. May, K., Sames, L., Scheper, C. y König, S. (2022). Genomic loci and genetic parameters for uterine diseases in first-parity Holstein cows and associations with milk production and fertility. *J. Dairy Sci.*, 105(1), 509-524. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20685>
142. McCarthy, S.D., Waters, S. M., Kenny, D. A., Diskin, M. G., Fitzpatrick, R., Patton, J., Wathes, D.C. y Morris, D. G. (2010). Negative energy balance and hepatic gene expression patterns in high-yielding dairy cows during the early postpartum period: a global approach. *Physiol. Genomics*, 42A(3), 188-199. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00118.2010>
143. Mellouk, N., Rame, C., Naquin, D., Jaszczyszyn, Y., Touzé, J. L., Briant, E., Guillaume, D., Ntallaris, T., Humblot, P. y Dupont, J. (2019). Impact of the severity of negative energy balance on gene expression in the subcutaneous adipose tissue of periparturient primiparous Holstein dairy cows: Identification of potential novel metabolic signals for the reproductive system. *PLoS ONE*, 14(9), e0222954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222954>
144. Meza-Juárez, C. D., Color-Aparicio, V. M., Tecalco-Cruz, A. C. y Macías-Silva, M. (2025). La citocina TGF- β y su papel en la comunicación intercelular en el microambiente tumoral: mecanismos de síntesis, secreción, activación y acción. *Rev. Esp. Cienc. Quím. Biol.*, 28, 1-24. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2025.751>

145. Miyazono, K., Kamiya, Y. y Morikawa, M. (2010). Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. *J. Biochem.*, 147(1), 35-51. <https://doi.org/10.1093/jb/mvp148>
146. Mo, H-Q., Tian, F-J., Li, X., Zhang, J., Ma, X-L., Zeng, W-H., Lin, Y. y Zhang, Y. (2019). ANXA7 regulates trophoblast proliferation and apoptosis in preeclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 82, e13183. <https://doi.org/10.1111/aji.13183>
147. Moffat, J. J., Ka, M., Jung, E-M., Smith, A. L. y Kim, W-Y. (2017). The role of MACF1 in nervous system development and maintenance. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 69, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.05.020>.
148. Mohamedi, Y., Fontanil, T., Cal, S., Cobo, T. y Obaya, Á. J. (2021). ADAMTS-12: Functions and Challenges for a Complex Metalloprotease. *Front. Mol. Biosci.*, 8, 686763. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.686763>
149. Molina, V. M. (2005). Caracterización de los Sistemas de Producción de Ganado Bovino en Tierra Caliente del Estado de Michoacán. [Tesis de maestría]. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. http://bibliotecavirtual.dgb.umich.mx:8083/xmlui/handle/DGB_UMICH/5675
150. Montiel-Olguín, L. J., Estrada-Cortés, E., Espinosa-Martínez, M. A., Mellado, M., Hernández-Vélez, J. O., Martínez-Trejo, G., Hernández-Andrade, L., Hernández-Ortiz, R., Alvarado-Islas, A., Ruiz-López, F. J. y Vera-Ávila, H. R. (2019). Factores de riesgo a nivel de establo asociados con el desempeño reproductivo en el sistema de producción de leche a pequeña escala en México. *Rev. Mex. Cienc. Pecu.*, 10(3), 676-691. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v10i3.4825>
151. Moradi, M., Zhandi, M., Sharafi, M., Akbari, A., Atrabi, M. J. y Totonchi, M. (2022). Gene expression profile of placentomes and clinical parameters in the cows with retained placenta. *BMC Genomics*, 23, 760. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08989-5>
152. Mzoughi, S., Fong, J. Y., Papadopoli, D., Koh, C. M., Hulea, L., Pigini, P., Tullio, F. D., Andreacchio, G., Hoppe, M. M., Wollmann, H., Low, D., Caldez, M. J., Peng, Y., Torre, D., Zhao, J. N., Uchenunu, O., Varano, G., Motofeanu, C-M., Lakshmanan, M., Teo, S. X., Wun, C. M., Perini, G., Tan, S. Y., et al. (2020). PRDM15 is a key regulator of

metabolism critical to sustain B-cell lymphomagenesis. *Nat. Commun.*, 11, 3520.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-17064-0>

153. Naderi, S., Bohlouli, M., Yin, T. y König, S. (2018). Genomic breeding values, SNP effects and gene identification for disease traits in cow training sets. *Anim. Genet.*, 49(3), 178-192. <https://doi.org/10.1111/age.12661>

154. Nájera, J. G. (2021). Metritis en vacas Holstein: efecto sobre la fertilidad. [Tesis de licenciatura]. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro.

155. Nakanishi, T., Tokunaga T., Ishida T., Kobayashi, I., Katahama Y., Yano, A., Erickson, L. y Kawahara, S. (2019). Asian-Australas J. Anim. Sci., 32(4), 592-598.
<https://doi.org/10.5713/ajas.18.0370>

156. Nalamalapu, R. R., Yue, M., Stone, A. R., Murphy, S. y Saha, M. S. (2021). The tweety Gene Family: From Embryo to Disease. *Front. Mol. Neurosci.*, 14, 672511.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.672511>

157. Nolze, A., Köhler, C., Ruhs, S., Quarch, K., Strätz, N., Gekle, M. y Grossmann, C. (2021). Calcineurin (PPP3CB) regulates angiotensin II-dependent vascular remodelling by potentiating EGFR signalling in mice. *Acta Physiol.*, 233, e13715.
<https://doi.org/10.1111/apha.13715>

158. Novo, L. C., Poindexter, M. B., Rezende, F. M., Santos, J. E. P., Nelson, C. D., Hernandez, L. L., Kirkpatrick, B. W. y Peñagaricano, F. (2023). Identification of genetic variants and individual genes associated with postpartum hypocalcemia in Holstein cows. *Sci. Rep.*, 13, 21900. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49496-1>

159. Oguejiofor, C. K., Cheng, Z., Abudureyimu, A., Anstaett, O. L., Brownlie, J., Fouladi-Nashta, A. A., y Wathes, D. C. (2015). Global transcriptomic profiling of bovine endometrial immune response in vitro. II. Effect of bovine viral diarrhea virus on the endometrial response to lipopolysaccharide. *Biol. Reprod.*, 93(4), 1-16.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.128876>

160. Papapetropoulos, S., Ffrench-Mullen, J., McCorquodale, D., Qin, Y., Pablo, J. y Mash, D. C. (2006). Multiregional gene expression profiling identifies MRPS6 as a possible candidate gene for Parkinson's disease. *Gene Expr.*, 13(3), 205-15.
<https://doi.org/10.3727/000000006783991827>

161. Park, J., Brand, D. D., Rosloniec, E. F., Yi, A., Stuart, J. M., Hang, A. H., y Myers, L. K. (2020). Leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor 1 inhibits T-cell signaling by decreasing protein phosphorylation in the T-cell signaling pathway. *J. Biol. Chem.*, 295(8), 2239-2247. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra119.011150>
162. Pereira, G., Guo, Y., Silva, E., Bevilacqua, C., Charpigny, G., Lopes-da-Costa, L. y Humblot, P. (2022b). Progesterone differentially affects the transcriptomic profiles of cow endometrial cell types. *BMC Genomics*, 23, 82. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08323-z>
163. Pereira, G., Guo, Y., Silva, E., Silva, M. F., Bevilacqua, C., Charpigny, G., Lopes-da-Costa, L. y Humblot, P. (2022a). Subclinical endometritis differentially affects the transcriptomic profiles of endometrial glandular, luminal, and stromal cells of postpartum dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 105(7). 6125-6143. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-21811>.
164. Pinedo, P. J., Galvão, K. N. y Seabury, C. M. (2013). Innate immune gene variation and differential susceptibility to uterine diseases in Holstein cows. *Theriogenology*, 80(4), 384-390. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.04.027>
165. Pîrllog, L. M., Pătrășcanu, A. A., Ona, M. D., Cătană, A. y Rotar, I. C. (2025). HOXA10 and HOXA11 in Human Endometrial Benign Disorders: Unraveling Molecular Pathways and Their Impact on Reproduction. *Biomolecules*, 15(4), 563. <https://doi.org/10.3390/biom15040563>
166. Plöntzke, J., Madoz, L. V., De la Sota, R. L., Heuwieser, W. y Drillich M. (2011). Prevalence of clinical endometritis and its impact on reproductive performance in grazing dairy cattle in Argentina. *Reprod. Dom. Anim.*, 46, 520-526. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2010.01700.x>
167. Posit team (2025). Rstudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software, PBC, Boston, MA. URL <http://www.posit.co/>.
168. Prakapenka, D., Liang, Z., y Da, Y. (2023). Genome-Wide Association Study of Age at First Calving in U.S. Holstein Cows. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(8), 7109. <https://doi.org/10.3390/ijms24087109>
169. Prakapenka, D., Liang, Z., Zaabza, H. B., VanRaden, P. M., Tassell, C. P., y Da Y. (2024). Large-Sample Genome-Wide Association Study of Resistance to Retained

Placenta in U.S. Holstein Cows. Int. J. Mol. Sci., 25, 1-11.
<https://doi.org/10.3390/ijms25105551>

170. Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P., Daly, M. J. y Sham, P. C. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. Am. J. Hum. Genet., 81(3), 559-575. <https://doi.org/10.1086/519795>

171. Pushpa, Magotra, A., Bangar, Y. C., Patil C. S., Kamaldeep, Sindhu, V., Malik, D., Chaudhary, P., Garg, A. R. y Kumar, S. (2023). Association of *CXCR1* gene polymorphism with clinical mastitis, reproductive disorders and performance traits in Hardhenu (*Bos taurus* x *Bos indicus*) cattle. Reprod Domest Anim., 58(9), 1234-1243. <https://doi.org/10.1111/rda.14423>

172. Qiu, X., Jiang, Z., Luo, Y., Tian, D., Song, T. y Li, Q. (2024). PPP3CB Inhibits Cell Proliferation and the Warburg Effect in Bladder Cancer by Blocking PDHK1. Front. Biosci., 29(2), 48. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2902048>

173. Raynaud, F., Bonnal, C., Fernandez, E., Bremaud, L., Cerutti, M., Lebart, M.-C., Roustan, C., Ouali, A. y Benyamin, Y. (2003). The calpain 1- α -actinin interaction. Resting complex between the calcium-dependant protease and its target in cytoskeleton. Eur. J. Biochem., 270, 4662-4670. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03859.x>

174. Ribeiro, E. S., Gomes, G., Greco, L. F., Cerri, R. L. A., Vieira-Neto, A., Monteiro, P. L. J., Lima, F. S., Bisinotto, R. S., Thatcher, W. W. y Santos, J. E. P. (2016). Carryover effect of postpartum inflammatory diseases on developmental biology and fertility in lactating dairy cows, J. Dairy Sci., 99(3), 2201-2220. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10337>

175. Ríos-Flores, L., Torres-Moreno, M., Cantú-Brito, E., Torres-Moreno, A. y Navarrete-Molina, C. (2016). Análisis económico de los sistemas de producción bovino lechero en el estado de Zacatecas, México. Abanico Vet., 6(2), 54-69. <https://doi.org/10.21929/abavet2016.62.5>

176. SADER. Secretaria de Agricultura y Desarrollo Rural (2018). Crece la producción de leche en México: SAGARPA.

<https://www.gob.mx/agricultura/colima/articulos/crece-la-produccion-de-leche-en-mexico-sagarpa-158944?idiom=es>

- 177.** Samanta, S., Nandi, A., Datta, R. y Dolai, S. (2025). Syntaxin-2 balances phagocytic uptake and phagolysosomal clearance in macrophages. *J. Cell Sci.*, 138 (15), jcs263855. <https://doi.org/10.1242/jcs.263855>
- 178.** Sammad, A., Ahmed, T., Ullah, K., Hu, L., Luo, H., Kambey, P. A., Faisal, S., Zhu, H., Li, Y., y Wang, Y. (2024). Vitamin C Alleviates the Negative Effects of Heat Stress on Reproductive Processes by Regulating Amino Acid Metabolism in Granulosa Cells. *Antioxidants*, 13(6), 653. <https://doi.org/10.3390/antiox13060653>
- 179.** Sanchez, L., Campos-Chillon, F., Sargolzaei, M., Peterson, D. G., Sprayberry, K. A., McArthur, G., Anderson, P., Golden, B., Pokharel, S. y Abo-Ismael, M. K. (2024). Molecular Mechanisms Associated with the Development of the Metritis Complex in Dairy Cattle. *Genes*, 15(4), 1-13. <https://doi.org/10.3390/genes15040439>
- 180.** Schäff, C., Börner, S., Hacke, S., Kautzsch, U., Albrecht, D., Hammon, H. M., Röntgen, M. y Kuhla, B. (2012). Increased Anaplerosis, TCA Cycling, and Oxidative Phosphorylation in the Liver of Dairy Cows with Intensive Body Fat Mobilization during Early Lactation. *J. Proteome Res.*, 11 (11), 5503-5514. <https://doi.org/10.1021/pr300732n>
- 181.** Schwarz L., Krizanac, A. M., Schneider H., Falker-Gieske C., Heise J., Liu Z., Bennewitz J., Thaller G. y Tetens J. (2024). Genetic and genomic analysis of reproduction traits in Holstein cattle using SNP chip data and imputed sequence level genotypes. *BMC Genomics*, 25(880), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10782-5>
- 182.** Semik-Gurgul, E., Ząbek, T., Kawecka-Grochowska, E., Zalewska, M., Kościuczuk, E. y Bagnicka, E. (2022). Epigenetic states of genes controlling immune responsiveness in bovine chronic mastitis. *Ann. Anim. Sci.*, 22(2), 575-581. <https://doi.org/10.2478/aoas-2021-0061>.
- 183.** Serna, M., González-Corpas, A., Cabezudo, S., López-Perrote, A., Degliesposti, G., Zarzuela, E., Skehel, J. M., Muñoz, J. y Llorca, O. (2022). CryoEM of RUVBL1–RUVBL2–ZNHIT2, a complex that interacts with pre-mRNA-processing-splicing factor 8. *Nucleic Acids Res.*, 50 (2), 1128-1146. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1267>

184. Shabalina, T., Yin, T. y König, S. (2020). Influence of common health disorders on the length of productive life and stayability in German Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 103, 583-596. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16985>
185. Sharifi, S., Pakdel, A., Pakdel, M. H., Tabashiri, R., Bakhtiarizadeh, M. R. y Tahmasebi, A. (2023). Integrated co-expression analysis of regulatory elements (miRNA, lncRNA, and TFs) in bovine monocytes induced by *Str. uberis*. *Sci. Rep.*, 13, 15076. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42067-4>
186. Sharma, M., Bhat, Y., Sharma, N., Rawat, S. (2017) Effect of parity of animal and season of year on the rate of retention of placenta in dairy cattle. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.*, 6(12), 3103-3108. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2017.612.362>
187. Sheetal, S. K., Choudhary, S. K., Pandey, R. P. y Sengupta, D. (2015) Effect of season and parity on incidence of retention of placenta in crossbred cattle. *Environ. Ecol.*, 33(1), 232-234.
188. Sheldon I.M., Lewis G.S., LeBlanc S., y Gilbert R.O. (2006). Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65(8), 1516-1530. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.08.021>
189. Sheldon, I. M. y Owens, S. E. (2017). Postpartum uterine infection and endometritis in dairy cattle. *Anim. Reprod.*, 14(3), 622-629. <http://dx.doi.org/10.21451/1984-3143-AR1006>
190. Sheldon, I. M., Cronin, J., Goetze, L., Donofrio, G. y Schuberth, J. (2009). Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol. Reprod.*, 81(6), 1025-1032. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.077370>
191. Shen, X., Zeng, H., Xie, L., He, J., Li, J., Xie, X., Luo, C., Xu, H., Zhou, M., Nie, Q. y Zhang X. (2012) The GTPase Activating Rap/RanGAP Domain-Like 1 Gene Is Associated with Chicken Reproductive Traits. *PLoS ONE*, 7(4), e33851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033851>
192. Shi, X., Han, X., Cao, Y., Li, C. y Cao, Y. (2020). *ZCCHC14* regulates proliferation and invasion of non- small cell lung cancer through the MAPK-P38 signalling pathway. *J. Cell Mol. Med.*, 25(3), 1406-1414. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16223>

193. Shimizu, T., Krebs, S., Bauersachs, S., Blum, H., Wolf, E. y Miyamoto, A. (2010). Actions and interactions of progesterone and estrogen on transcriptome profiles of the bovine endometrium. *Physiol. Genomics*, 42A(4),290-300. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00107.2010>
194. Shirasuna K., Kawashima C., Murayama C., Aoki Y., Masuda Y., Kida K., Matsui M., Shimizu T. y Miyamoto A. (2011). Relationships between the first ovulation postpartum and polymorphism in genes relating to function of immunity, metabolism and reproduction in high-producing dairy cows. *J. Reprod. Dev.*, 57(1), 135-142. <https://doi.org/10.1262/jrd.10-100t>
195. SIAP. Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera (2020). Panorama de la lechería en México. <http://infosiap.siap.gob.mx/opt/boletlech/Brochure%20Cuarto%20Trimestre%202019.pdf>
196. SIAP-SADER. Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera y Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (2024). Panorama agroalimentario. La ruta de la Transformación Agroalimentaria 2018-2024. https://nube.agricultura.gob.mx/panorama_dgsiap/
197. Silva, J. C. C., Caldeira, M. O., Moraes, J. G. N., Ramos, I. S., Gull, T., Ericsson, A. C., Poock, S. E., Spencer, T. E., y Lucy, M. C. (2024). Metritis and the uterine disease microbiome are associated with long-term changes in the endometrium of dairy cows, *Biol. Reprod.*, 111(2), 332–350. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioae067>
198. Silva, M. A., Torres, M. G., Brunett, L., Peralta, J. G. y Jiménez-Badillo, M. R. (2017). Evaluación de bienestar de vacas lecheras en sistema de producción a pequeña escala aplicando el protocolo propuesto por Welfare Quality ®. *Rev. Mex. Cienc. Pecu.*, 8(1), 53-60. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v8i1.4306>
199. Silverton, L., Dean, M. y Moitra, K. (2011). Variation and evolution of the ABC transporter genes ABCB1, ABCC1, ABCG2, ABCG5 and ABCG8: implication for pharmacogenetics and disease. *Drug Metabol. Drug Interact.*, 26(4), 169-179. <https://doi.org/10.1515/DMDI.2011.027>
200. Singh, U., Deb, R., Alyethodi, R. R., Alex, R., Kumar, S., Chakraborty, S., Dhama, K. y Sharma, A. (2014). Molecular markers and their applications in cattle genetic

research: A review. *Biomarkers Genomic Med.*, 6 (2), 49-58.
<https://doi.org/10.1016/j.bgm.2014.03.001>

201. Streyl, D., Kenngott, R., Herbach, N., Wanke, R., Blum, H., Sinowatz, F., Wolf, E., Zerbe, H., y Bauersachs, S. (2012). Gene expression profiling of bovine peripartal placentomes: detection of molecular pathways potentially involved in the release of foetal membranes. *Reproduction*, 143, 85-105. <https://doi.org/10.1530/rep-11-0204>

202. Sun, J. X., Yao, Y., Li, W. X., Su, X., Yang, H., Lu, Z., Liu, C., Xu, X. H. y Jin, L. (2024). Upregulation of GPR133 expression impaired the phagocytosis of macrophages in recurrent spontaneous miscarriage. *Epigenetics*, 19(1), 2337087. <https://doi.org/10.1080/15592294.2024.2337087>

203. Sun, T., Huang, G., Wang, Z., Teng, S., Cao, Y., Sun, J., Hanif, Q., Chen, N., Lei, C. y Liao, Y. (2020). Selection signatures of Fuzhong Buffalo based on whole-genome sequences. *BMC Genomics*, 21, 674. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-07095-8>

204. Tan, W. S., Rong, E., Dry, I., Lillico, S. G., Law, A., Digard, P., Whitelaw, B. y Dalziel, R. G. (2023). GARP and EARP are required for efficient BoHV-1 as identified by a genome wide CRISPR knockout. *PLoS Pathog.*, 19(12), e1011822. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011822>

205. Tavares-Gomes, L., Monney, C., Neuhaus, G., Francisco, D., Solis, D., Summerfield, A., Erny, D., Jagannathan, V. y Oevermann, A. (2021). Transcriptome of microglia reveals a species-specific expression profile in bovines with conserved and new signature genes. *Glia*, 69(8), 1932-1949. <https://doi.org/10.1002/glia.24002>

206. Taylor, H. S., Bagot, C., Kardana, A., Olive, D. y Arici, A. (1999). HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum. Reprod.*, 14(5), 1328-1331. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.5.1328>

207. Teneva, A. y Petrović, M. P. (2010). Application of molecular markers in livestock improvement. *Biotechnol. Anim. Husb.*, 26(3-4), 135-154. <https://doi.org/10.2298/BAH1004135T>

208. Teng, Y., Liu, R. (2024). E2F-mediated POLA2 upregulation is correlated with macrophage infiltration and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Transl. Cancer Res.*, 13(4), 1848-1860. <https://doi.org/10.21037/tcr-23-2145>

- 209.** Uffelmann E., Huang Q. Q., Munung N. S., de Vries J., Okada Y., Martín A. R., Martín H. C., Lappalainen T. y Poshuma D. (2021). Genome-wide association studies. *Nat. Rev. Methods Primers*, 1, 59. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
- 210.** Valdivia, L. L. (2015). Caracterización de sistemas de lechería familiar y del componente nutricional de vacas en producción de Ixtlahuacán de los Membrillos, Jalisco, México. [Tesis de maestría]. Universidad de Guadalajara.
- 211.** Valdivia-Navarro, J., Ramírez-Hernández, R., Montiel-Olguín, L. J., Espinosa-Martínez, M. A., Vera-Ávila, H. R. y Estrada-Cortés, E. (2025). Association between retained fetal membranes, clinical endometritis, and reproductive performance of Holstein Cows in the family dairy production system. *Rev. Mex. Cienc. Pec.*, 16(1), 69-80. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v16i1.6779>
- 212.** Vale, A. J. M., Fernandes, A. C. L., Guzen, F. P., Pinheiro, F. I., de Azevedo, E. P. y Cobucci, R. N. (2021) Susceptibility to COVID-19 in Pregnancy, Labor, and Postpartum Period: Immune System, Vertical Transmission, and Breastfeeding. *Front. Glob. Womens Health*, 2, 602572. <http://dx.doi.org/10.3389/fgwh.2021.602572>
- 213.** Valour, D., Degrelle, S. A., Ponter, A. A., Giraud-Delville, C., Champion, E., Guyader-Joly, C., Richard, C., Constant, F., Humblot, P., Ponsart, C., Hue, I. y Grimard, B. (2013). Energy and lipid metabolism gene expression of D18 embryos in dairy cows is related to dam physiological status. *Physiol. Genomics*, 46(2), 39-56. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00091.2013>
- 214.** Van Ba, H. e Inho, H. (2013). Significant role of μ -calpain (CANP1) in proliferation/survival of bovine skeletal muscle satellite cells. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Animal*, 49, 785-797. <https://doi.org/10.1007/s11626-013-9666-5>
- 215.** VanRadent, P.M. (2020). Symposium review: How to implement genomic selection. *J. Dairy Sci.*, 103(6), 5291-5301. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17684>
- 216.** Villaseñor-González, F., Montiel-Olguín, L. J., Espinosa-Martínez, M. A., Durán-Aguilar, M., Milian-Suazo F. y Vera-Ávila, R. H. (2024). Risk factors for subclinical endometritis and its effect on reproductive performance in small-scale dairy farms. *Veterinary and animal science* 27, 100422. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2024.100422>

217. Walker, C. G., Littlejohn, M. D., Mitchell, M. D., Roche, J. R. y Meier, S. (2011). Endometrial gene expression during early pregnancy differs between fertile and subfertile dairy cow strains. *Physiol. Genomics*, 44(1), 47-58. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00254.2010>
218. Walker, C. G., Meier, S., Hussein, H., McDougall, S., Burke, C. R., Roche, J. R. y Mitchell, M. D. (2015). Modulation of the immune system during postpartum uterine inflammation. *Physiol. Genomics*, 47(4), 89-101. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00098.2014>
219. Wang, C. W., Chuang, H. C. y Tan, T. H. (2026a). DUSP family phosphatases in cell signaling, inflammation, and chronic diseases. *J. Biomed. Sci.*, 33, 47. <https://doi.org/10.1186/s12929-026-01251-0>
220. Wang, C., Zhang, R., Zhang, H., Gao, H., Zhu, Y., Jiao, L., Yi, Z., Zhou, M. y Li, X. (2024). Lipid metabolism-related gene signature predicts prognosis and unveils novel anti-tumor drugs in specific type of diffuse large B cell lymphoma. *Mol. Med.*, 30, 210. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00988-4>
221. Wang, L., Sun, Z. S., Xiang, B., Wei, C., Wang, Y., Sun, K., Chen, G., Lan, M. S., Carmona, G. N., Notkins, A. L. y Cai, T. (2018). Targeted deletion of *Insm2* in mice result in reduced insulin secretion and glucose intolerance. *J. Transl. Med.*, 16, 297. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1665-6>
222. Wang, R., Wie, M., Niu, W., Chen, J., Nan, J., Zhang, Y., Zhao, X. y Wang, Q. (2026b). SGK1 Is Upregulated in Retained Placenta and Mediates Estradiol Effects in Bovine Endometrial Cells. *Cells*, 15(6): 558. <https://doi.org/10.3390/cells15060558>
223. Wang, S., Li, Z., Wang, X., Zhou, J., Meng, S., Zhuang, J., Zhou, Y., Zhao, Q., Zhu, C., Zhang Y. y Shen, S. (2025). Bioinformatics analysis of comorbid mechanisms between ischemic stroke and end stage renal disease. *Sci. Rep.*, 15, 17060. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-01049-4>
224. Wang, X., Li, N., Xiong, N., You, Q., Li, J., Yu, J., Qing, H., Wang, T., Cordell, H. J., Isacson, O., Vance, J. M., Martin, E. R., Zhao, Y., Cohen, B. M., Buttner, E. A. y Lin, Z. (2017). Genetic Variants of Microtubule Actin Cross-linking Factor 1 (MACF1) Confer

Risk for Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol.*, 54, 2878-2888.
<https://doi.org/10.1007/s12035-016-9861-y>

225. Wathes, D. C. (2012). Mechanisms Linking Metabolic Status and Disease with Reproductive Outcome in the Dairy cow. *Reprod. Domest. Anim.*, 47(s4), 304-312.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02090.x>

226. Wathes, D. C., Becker, F., Buggiotti, L., Crowe, M. A., Ferris, C., Foldager, L., Grelet, C., Hostens, M., Ingvarsen, K. L., Marchitelli, C., Salvati, M., Signorelli, F., Takeda, H., Tang, L., Cheng, Z. y the GplusE Consortium. (2021). Associations between Circulating IGF-1 Concentrations, Disease Status and the Leukocyte Transcriptome in Early Lactation Dairy Cows. *Ruminants*, 1(2), 147-177. <https://doi.org/10.3390/ruminants1020012>

227. Weller, J. I., Ezra, E. y Straten, M. V. (2019). Genetic and environmental analysis of diseases with major economic impact in Israeli Holsteins. *J. Dairy Sci.*, 102, 10030-10038. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-16026>

228. Wen, B., Liao, H., Lin, W., Li, Z., Ma, X., Xu, Q. y Yu, F. (2023). The Role of TGF- β during Pregnancy and Pregnancy Complications. *Int. J. Mol. Sci.*, 24, 16882.
<https://doi.org/10.3390/ijms242316882>

229. Xiang, R., McNally, J., Rowe, S., Jonker, A., Pinares-Patino, C. S., Oddy, V. H., Vercoe, P. E., McEwan, J. C. y Dalrymple, B. P. (2016). Gene network analysis identifies rumen epithelial cell proliferation, differentiation and metabolic pathways perturbed by diet and correlated with methane production. *Sci. Rep.*, 6, 39022.
<https://doi.org/10.1038/srep39022>

230. Xie, Y., Ma, W., Meng, J. y Ren, X. (2017). Knockdown of ZFPL1 results in increased autophagy and autophagy-related cell death in NCI-N87 and BGC-823 human gastric carcinoma cell lines. *Mol. Med. Rep.*, 15, 2633-2642.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6300>

231. Xu, J., Wei, Q. y He, Z. (2020). Insight Into the Function of RIPK4 in Keratinocyte Differentiation and Carcinogenesis. *Front. Oncol.*, 10, 1562.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01562>

- 232.** Xu, Y., Chen, X., Pan, S., Wang, Z. y Zhu, X. (2021). TM7SF2 regulates cell proliferation and apoptosis by activation of C-Raf/ERK pathway in cervical cancer. *Cell Death Discov.*, 7, 299. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00689-5>
- 233.** Yang, C-Y., Chuang, H-C., Tsai, C-Y., Xiao, Y-Z., Yang, J-Y., Huang, R-H., Shih, Y-C. y Tan, T-H. (2020). DUSP11 Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Macrophage Activation by Targeting TAK1. *J. Immunol.*, 205(6), 1644-1652, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000334>
- 234.** Yao, Y., Rehemani, A., Xu, Y. y Li, Q. (2019). MiR-125b contributes to Ovarian Granulosa Cell Apoptosis Through Targeting BMPR1B, a Major Gene for Sheep Prolificacy. *Reprod. Sci.*, 26, 295-305. <https://doi.org/10.1177/1933719118770544>
- 235.** Yu G. (2025) Enrichplot: Visualization of Functional Enrichment Result. R package version 1.28.4. <https://doi.org/10.18129/B9.bioc.enrichplot>
- 236.** Yu G., Wang L., Han Y. y He Q. (2012) ClusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. *OMICS*, 16(5), 284-287. <https://doi.org/10.1089/omi.2011.0118>
- 237.** Yu, H., Fan, M., Chen, X., Jiang, X., Loo, J. J., Aboragah, A., Zhang, C., Bai, H., Fang, Z., Shen, T., Wang, Z., Song, Y., Li, X., Liu, G., Li, X. y Du, X. (2022). Activated autophagy-lysosomal pathway in dairy cows with hyperketonemia is associated with lipolysis of adipose tissues. *J. Dairy Sci.*, 105, 6997-7010. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-21287>
- 238.** Yu, L., Wang, L., Tao, W., Zhang, W., Yang, S., Wang, J., Fei, J., Peng, R., Wu, Y., Zhen, X., Shao, H., Gu, W., Li, R., Wu, B-L. y Wang, H. (2021). LHCGR and ALMS1 defects likely cooperate in the development of polycystic ovary syndrome indicated by double-mutant mice. *J. Genet. Genomics*, 48(5), 384-395. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.03.014>.
- 239.** Zangeneh, F. Z. y Hantoushzadeh, S. (2023). The physiological basis with uterine myometrium contractions from electro-mechanical/hormonal myofibril function to the term and preterm labor. *Heliyon*, 9(11), E22259. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22259>

- 240.** Zapata, S. E. y Wenz, J. R. (2017). Endometritis subclínica en vacas lecheras: Evaluación de su impacto en la rentabilidad del establo. *Rev. Colomb. Cienc. Pec.*, 30(1), 13-26
- 241.** Zdrojkowski, Ł., Jasiński, T., Ferreira-Dias, G.; Pawliński, B. y Domino, M. (2023). The Role of NF-kB in Endometrial Diseases in Humans and Animals: A Review. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(3), 2901. <https://doi.org/10.3390/ijms24032901>
- 242.** Zhang, Q., Zhang, R., Li, Y. y Yang, X. (2024). CDCA5 promoted cell invasion and migration by activating TGF-β1 pathway in human ovarian cancer cells. *J. Ovarian Res.*, 17, 68. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01393-5>
- 243.** Zhang, X., Zhang, L., Sun, W., Lang, X., Wu, J., Zhu, C., Jia, J., Jin, J., La, Y. y Casper, D. P. (2020). Study on the correlation between BMPR1B protein in sheep blood and reproductive performance. *J. Anim. Sci.*, 98(5), skaa100. <https://doi.org/10.1093/jas/skaa100>
- 244.** Zheng, W., Zhang, J., Huang, J., Han, B., Liu, Y. y Sun, D. (2025). A pilot multi-omics study reveals genetic mechanisms regulating milk component traits in dairy cattle. *Commun. Biol.*, 8(1), 1150-1163. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08615-6>
- 245.** Zhong, S., Chen, L., Li, X., Wang, X., Ji, G., Sun, C. y Liu, Z. (2023). Bmp8a deletion leads to obesity through regulation of lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Commun. Biol.*, 6, 824. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05194-2>

X ANEXOS

Anexo I: Gráficos de quantil-quantil (QQ) para las diferentes ERP

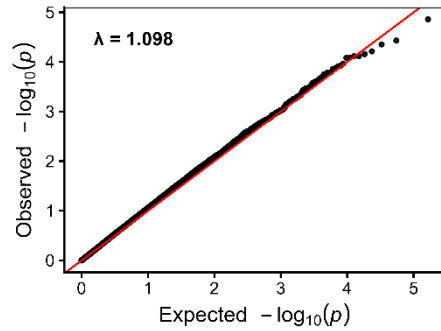


Figura 11. Gráfico QQ, RMF.

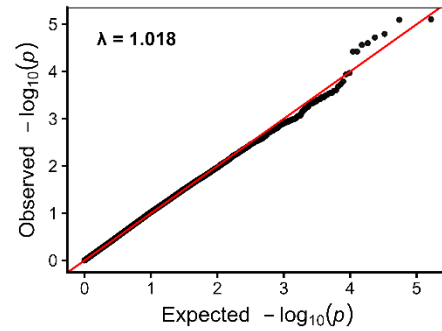


Figura 12. Gráfico QQ, MET.

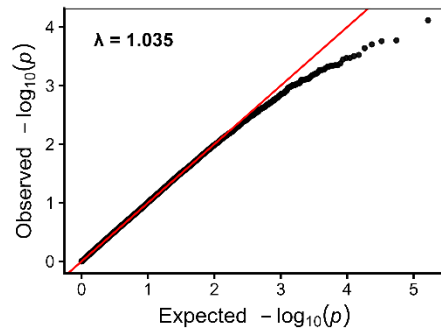


Figura 13. Gráfico QQ, EC.

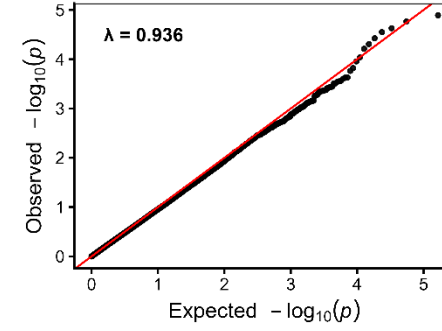


Figura 14. Gráfico QQ, ES_BAB100.

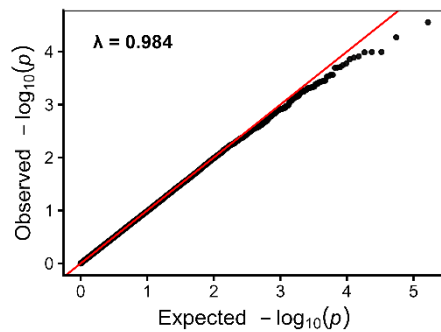


Figura 15. Gráfico QQ, ES_CAB100.

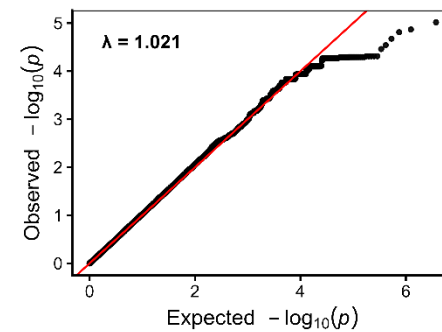


Figura 16. Gráfico QQ, ES_CNBI2.

RMF= Retención de membranas fetales, MET= Metritis, EC= Endometritis clínica, ES= Endometritis subclínica, BAB100 y CAB100= Variable binaria y cuantitativa, respectivamente, con el arreglo de mediana densidad (AB100), CNBI2= Variable cuantitativa con el arreglo de alta densidad (NBI2).

Anexo II: Enriquecimiento funcional para la ontología génica y las rutas de KEGG

Cuadro 12. Términos de la ontología génica del proceso biológico relacionado con las enfermedades reproductivas posparto, se muestran los términos con valores de $p < 0.05$.

Enfermedad	ID GO	Proceso biológico	Valor p	Valor q	Genes
Endometritis	GO:0007422	Desarrollo del sistema nervioso periférico	1.84E-02	1.88E-01	<i>SOX10</i>
	GO:0031629	Fusión de vesículas sinápticas con la membrana activa presináptica	1.84E-02	1.88E-01	<i>STX2</i>
	GO:0099500	Fusión de vesículas con la membrana plasmática	1.84E-02	1.88E-01	<i>STX2</i>
	GO:0097720	Señalización mediada por calcineurina	2.00E-02	1.88E-01	<i>PPP3CB</i>
	GO:0000054	Exportación de subunidades ribosomales desde el núcleo	2.60E-02	1.88E-01	<i>RAN</i>
	GO:0030518	Vía de señalización hormonal esteroidea mediada por receptores nucleares	2.60E-02	1.88E-01	<i>PGR</i>
	GO:0033750	Localización ribosomal	2.60E-02	1.88E-01	<i>RAN</i>
	GO:0006412	Traducción proteica	2.76E-02	1.88E-01	<i>MRPS6/EIF3L/TARS1</i>
	GO:0006360	Transcripción por ARN polimerasa I	2.90E-02	1.88E-01	<i>POLR2F</i>
	GO:0070525	Proceso metabólico de ARNt	3.21E-02	1.88E-01	<i>TPRKB</i>
	GO:0001755	Migración de células de la cresta neural	3.95E-02	1.88E-01	<i>SOX10</i>
	GO:0090497	Migración celular mesenquimal	3.95E-02	1.88E-01	<i>SOX10</i>
	GO:0002009	Morfogénesis epitelial	4.25E-02	1.88E-01	<i>SOX10</i>
	GO:0048864	Desarrollo de células madre	4.25E-02	1.88E-01	<i>SOX10</i>
	GO:0048545	Respuesta a hormona esteroidea	4.40E-02	1.88E-01	<i>PGR</i>
	GO:0141193	Vía de señalización mediada por receptores nucleares	4.40E-02	1.88E-01	<i>PGR</i>
Metritis	GO:0034142	Vía de señalización del receptor tipo Toll 4 (<i>TLR4</i>)	4.95E-03	6.87E-02	<i>NFKBIA</i>
	GO:0002752	Vía de señalización de receptores de reconocimiento de patrones en superficie celular	5.44E-03	6.87E-02	<i>NFKBIA</i>
	GO:0034453	Anclaje de microtúbulos	5.44E-03	6.87E-02	<i>CEP20</i>
	GO:0140895	Vía de señalización de receptores Toll de superficie celular	5.44E-03	6.87E-02	<i>NFKBIA</i>
	GO:0010810	Regulación de la adhesión célula-sustrato	8.89E-03	6.87E-02	<i>MACF1</i>
	GO:0071356	Respuesta celular al factor de necrosis tumoral	1.18E-02	6.87E-02	<i>NFKBIA</i>
	GO:1901888	Regulación del ensamblaje de uniones celulares	1.23E-02	6.87E-02	<i>MACF1</i>
	GO:0006506	Biosíntesis del anclaje GPI	1.28E-02	6.87E-02	<i>PIGN</i>
	GO:0006505	Metabolismo del anclaje GPI	1.33E-02	6.87E-02	<i>PIGN</i>
	GO:0034612	Respuesta al factor de necrosis tumoral	1.43E-02	6.87E-02	<i>NFKBIA</i>
	GO:0180046	Biosíntesis de proteínas ancladas a GPI	1.53E-02	6.87E-02	<i>PIGN</i>
	GO:0006418	Aminoacilación de ARNt para traducción proteica	2.11E-02	6.87E-02	<i>FARS2</i>
	GO:0043039	Aminoacilación de ARNt	2.26E-02	6.87E-02	<i>FARS2</i>
	GO:0007160	Adhesión célula-matriz	2.50E-02	6.87E-02	<i>MACF1</i>
	GO:0031032	Organización de estructuras actomiosínicas	2.84E-02	6.87E-02	<i>MYH11</i>
	GO:0032886	Regulación de procesos basados en microtúbulos	3.47E-02	6.87E-02	<i>MACF1</i>
	GO:0006661	Biosíntesis de fosfatidilinositol	3.51E-02	6.87E-02	<i>PIGN</i>
	GO:0042060	Cicatrización	3.56E-02	6.87E-02	<i>MACF1</i>
	GO:0015850	Transporte de compuestos hidroxilados orgánicos	3.66E-02	6.87E-02	<i>SLC2A13</i>
	GO:0002833	Regulación positiva de la respuesta a estímulos bióticos	3.75E-02	6.87E-02	<i>NFKBIA</i>
	GO:0031349	Regulación positiva de la respuesta de defensa	3.99E-02	6.87E-02	<i>NFKBIA</i>
	GO:0045104	Organización del citoesqueleto de filamentos intermedios	4.23E-02	6.87E-02	<i>MACF1</i>
	GO:0045103	Procesos basados en filamentos intermedios	4.28E-02	6.87E-02	<i>MACF1</i>
	GO:0043547	Regulación positiva de la actividad GTPasa	4.90E-02	6.87E-02	<i>RALGAP1</i>

Continuación del cuadro 12.

Enfermedad	ID GO	Proceso biológico	Valor p	Valor q	Genes
RMF	GO:0045109	Organización de filamentos intermedios	1.15E-06	7.31E-05	<i>KRT24/KRT25/KRT28/KRT10</i>
	GO:0045103	Procesos basados en filamentos intermedios	1.86E-06	7.31E-05	<i>KRT24/KRT25/KRT28/KRT10</i>
	GO:0030855	Diferenciación de células epiteliales	5.61E-06	1.65E-04	<i>KRT24/KRT25/KRT28/KRT10</i>
	GO:0060429	Desarrollo del epitelio	1.47E-05	3.47E-04	<i>KRT24/KRT25/KRT28/KRT10</i>
	GO:0097435	Organización de fibras supramoleculares	4.26E-05	8.37E-04	<i>CDC42EP5/KRT24/KRT25/KRT28/KRT10</i>
	GO:0043588	Desarrollo de la piel	1.29E-03	1.38E-02	<i>KRT25/KRT28</i>
	GO:0090066	Regulación del tamaño de estructuras anatómicas	1.09E-02	8.03E-02	<i>CDC42EP5/KCNMA1</i>
	GO:0006995	Respuesta celular a la privación de nitrógeno	1.15E-02	8.03E-02	<i>MAP1LC3B</i>
	GO:0007080	Alineamiento cromosómico durante la metafase mitótica	1.26E-02	8.03E-02	<i>CDC45</i>
	GO:0030838	Regulación positiva de la polimerización de filamentos de actina	1.26E-02	8.03E-02	<i>CDC42EP5</i>
	GO:0006695	Proceso biosintético del colesterol	1.36E-02	8.03E-02	<i>TM7SF2</i>
	GO:1901992	Regulación positiva de la transición de fase del ciclo celular mitótico	1.36E-02	8.03E-02	<i>CDC45</i>
	GO:1902653	Proceso biosintético de alcoholes secundarios	1.36E-02	8.03E-02	<i>TM7SF2</i>
	GO:0045931	Regulación positiva del ciclo celular mitótico	1.57E-02	8.81E-02	<i>CDC45</i>
	GO:0097352	Maduración del autofagosoma	1.88E-02	9.24E-02	<i>MAP1LC3B</i>
	GO:0006270	Inicio de la replicación del ADN	2.29E-02	9.60E-02	<i>POLA2</i>
	GO:0032273	Regulación positiva de la polimerización de proteínas	2.29E-02	9.60E-02	<i>CDC42EP5</i>
	GO:0120034	Regulación positiva del ensamblaje de proyecciones celulares delimitadas por membrana plasmática	2.40E-02	9.60E-02	<i>CDC42EP5</i>
	GO:0048167	Regulación de la plasticidad sináptica	3.12E-02	9.60E-02	<i>JPH3</i>
	GO:0050000	Localización cromosómica	3.22E-02	9.60E-02	<i>CDC45</i>
	GO:0008203	Proceso metabólico del colesterol	3.42E-02	9.60E-02	<i>TM7SF2</i>
	GO:0007179	Vía de señalización del receptor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β)	3.52E-02	9.60E-02	<i>TGFB2</i>
	GO:0071559	Respuesta al factor de crecimiento transformante beta (TGF-β)	3.52E-02	9.60E-02	<i>TGFB2</i>
	GO:1902905	Regulación positiva de la organización de fibras supramoleculares	3.52E-02	9.60E-02	<i>CDC42EP5</i>
	GO:0051495	Regulación positiva de la organización del citoesqueleto	3.83E-02	9.60E-02	<i>CDC42EP5</i>
	GO:0097746	Mantenimiento del diámetro de los vasos sanguíneos	3.83E-02	9.60E-02	<i>KCNMA1</i>
	GO:0000422	Autofagia mitocondrial (mitofagia)	3.93E-02	9.60E-02	<i>MAP1LC3B</i>
	GO:1902652	Proceso metabólico de alcoholes secundarios	3.93E-02	9.60E-02	<i>TM7SF2</i>
	GO:0032456	Reciclaje endocítico	4.13E-02	9.60E-02	<i>VPS51</i>
	GO:0003018	Procesos vasculares del sistema circulatorio	4.23E-02	9.60E-02	<i>KCNMA1</i>
	GO:0007041	Transporte lisosomal	4.23E-02	9.60E-02	<i>VPS51</i>
	GO:0008360	Regulación de la forma celular	4.64E-02	9.77E-02	<i>CDC42EP5</i>
	GO:0000045	Ensamblaje del autofagosoma	4.84E-02	9.84E-02	<i>MAP1LC3B</i>

Cuadro 13. Términos de rutas KEGG significativos ($p < 0.05$) relacionados con las enfermedades reproductivas posparto.

Enfermedad	Categoría	Subcategoría	ID	Descripción	Valor p	Valor q	Genes
Endometritis	Procesos celulares	Crecimiento y muerte celular	bta04114	Meiosis del ovocito	6.03E-03	1.99E-01	<i>PGR/PPP3CB</i>
	Sistemas del organismo	Desarrollo y regeneración	bta04360	Guía axonal	1.18E-02	1.99E-01	<i>BMPRI1/PPP3CB</i>
	Enfermedades humanas	Enfermedades infecciosas virales	bta05166	Infección por el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1)	1.98E-02	1.99E-01	<i>RAN/PPP3CB</i>
	Procesamiento de información genética	Transcripción	bta03020	ARN polimerasa	3.05E-02	1.99E-01	<i>POLR2F</i>
	Procesamiento de información genética	Plegamiento, clasificación y degradación	bta04130	Interacciones SNARE en el transporte vesicular	3.14E-02	1.99E-01	<i>STX2</i>
Metritis	No asignada	No asignada	bta03273	Virión – Virus de Lassa y virus SFTS	7.01E-03	9.30E-02	<i>MYH11</i>
	Metabolismo	Biosíntesis y metabolismo de glicanos	bta00563	Biosíntesis del anclaje glicosilfosfatidilinositol (GPI)	1.44E-02	9.30E-02	<i>PIGN</i>
	Enfermedades humanas	Enfermedades infecciosas bacterianas	bta05134	Legionelosis	2.69E-02	9.30E-02	<i>NFKB1A</i>
	Procesamiento de información genética	Traducción	bta00970	Biosíntesis de aminoacil-ARNt	3.14E-02	9.30E-02	<i>FARS2</i>
	Sistemas del organismo	Sistema endocrino	bta04920	Vía de señalización de adipocitoquinas	3.37E-02	9.30E-02	<i>NFKB1A</i>
	Enfermedades humanas	Enfermedades infecciosas parasitarias	bta05140	Leishmaniasis	3.65E-02	9.30E-02	<i>NFKB1A</i>
	Enfermedades humanas	Cáncer: tipos específicos	bta05220	Leucemia mieloide crónica	3.65E-02	9.30E-02	<i>NFKB1A</i>
	Sistemas del organismo	Sistema inmunitario	bta04623	Vía de detección de ADN citosólico	4.33E-02	9.30E-02	<i>NFKB1A</i>
	Sistemas del organismo	Sistema inmunitario	bta04662	Vía de señalización del receptor de células B	4.33E-02	9.30E-02	<i>NFKB1A</i>
	Enfermedades humanas	Cáncer: visión general	bta05235	Expresión de PD-L1 y vía de control inmunitario PD-1 en cáncer	4.37E-02	9.30E-02	<i>NFKB1A</i>
	Sistemas del organismo	Sistema inmunitario	bta04658	Diferenciación de células Th1 y Th2	4.46E-02	9.30E-02	<i>NFKB1A</i>
	Enfermedades humanas	Cáncer: tipos específicos	bta05222	Cáncer de pulmón de células pequeñas	4.55E-02	9.30E-02	<i>NFKB1A</i>
	Sistemas del organismo	Sistema inmunitario	bta04657	Vía de señalización de IL-17	4.69E-02	9.30E-02	<i>NFKB1A</i>
	Sistemas del organismo	Sistema inmunitario	bta04625	Vía de señalización del receptor de lectina tipo C	4.87E-02	9.30E-02	<i>NFKB1A</i>
	Enfermedades humanas	Cáncer: tipos específicos	bta05215	Cáncer de próstata	4.91E-02	9.30E-02	<i>NFKB1A</i>
RMF	No asignada	No asignada	bta04382	Formación de la envoltura cornificada	4.64E-06	2.35E-04	<i>KRT24/KRT25/KRT28/KRT10/CAPN1</i>
	Enfermedades humanas	Enfermedades infecciosas bacterianas	bta05150	Infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	1.06E-05	2.68E-04	<i>KRT24/KRT25/KRT28/KRT10</i>
	Sistemas del organismo	Sistema endocrino	bta04915	Vía de señalización de estrógenos	2.49E-05	4.19E-04	<i>KRT24/KRT25/KRT28/KRT10</i>
	Procesos celulares	Crecimiento y muerte celular	bta04110	Ciclo celular	1.89E-02	1.58E-01	<i>TGFB2/CDCA5</i>
	Procesos celulares	Crecimiento y muerte celular	bta04218	Senescencia celular	1.89E-02	1.58E-01	<i>TGFB2/CAPN1</i>
	Enfermedades humanas	Cáncer: tipos específicos	bta05225	Carcinoma hepatocelular	2.16E-02	1.58E-01	<i>TGFB2/SMARCE1</i>
	Procesamiento de información genética	Plegamiento, clasificación y degradación	bta04141	Procesamiento de proteínas en el retículo endoplásmico	2.18E-02	1.58E-01	<i>SYVN1/CAPN1</i>
	Metabolismo	Metabolismo lipídico	bta00100	Biosíntesis de esteroides	2.59E-02	1.64E-01	<i>TM7SF2</i>