

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO

DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

DEPARTAMENTO DE PRODUCCION ANIMAL



Marcadores Genéticos asociados a la tolerancia al estrés térmico en vacas
Holstein Friesian

Por:

Jesua Adonai Mijangos Ramírez

MONOGRAFÍA

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Torreón, Coahuila, México

Diciembre 2024

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION ANIMAL

Marcadores Genéticos asociados a la tolerancia al estrés térmico en vacas
Holstein Friesian

Por:

Jesua Adonai Mijangos Ramírez

MONOGRAFÍA

Que se somete a la consideración del H. Jurado Examinador como requisito
parcial para obtener el título de:

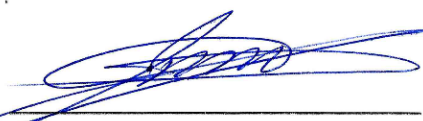
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por:



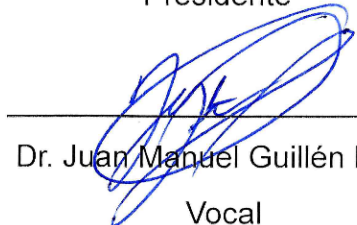
Dr. Hugo Zuriel Guerrero Gallego

Presidente



Dr. Juan Luis Morales Cruz

Vocal



Dr. Juan Manuel Guillén Muñoz

Vocal



Dr. Edir Torres Rodríguez

Vocal suplente



MC. José Luis Francisco Sandoval Elías

Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal

Torreón, Coahuila, México

Diciembre 2024



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION ANIMAL

Marcadores Genéticos asociados a la tolerancia al estrés térmico en vacas
Holstein Friesian

Por:

Jesua Adonai Mijangos Ramírez

MONOGRAFÍA

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

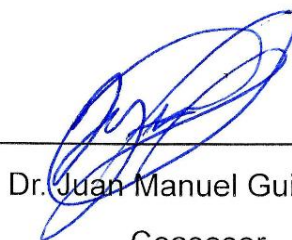
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA


Aprobada por el Comité de Asesoría:



Dr. Hugo Zuriel Guerrero Gallego

Asesor principal



Dr. Juan Manuel Guillén Muñoz
Coasesor

Dr. Juan Luis Morales Cruz
Coasesor

MC. José Luis Francisco Sandoval Elías
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal

Torreón, Coahuila, México
Diciembre 2024



AGRADECIMIENTOS

A dios. Por darme la oportunidad de estudiar tan noble profesión, y estar acompañándome durante todo este camino a pesar de todos los obstáculos que se me presentaron a lo largo de él.

A mis padres. Ana Ramírez Guzmán y Rutilo Mijangos Altamirano, Por el apoyo incondicional durante toda mi vida, tanto económico como motivacional, gracias por siempre enseñarme que en la vida todo te lo tienes que ganar con esfuerzo y dedicación, que a lo largo de mi vida forjaron una persona de carácter fuerte y que, aunque no es tan fácil el recorrido uno siempre debe seguir adelante.

A mis hermanos. Alondra, Arleth y Levi, por sus palabras de motivación y por creer en mí, por ser mis compañeros de vida y estar ahí siempre.

A mis amigos. Tanto los que hice en la universidad como los de fuera de ella, por su motivación y a mis amigos foráneos y locales, por ser parte de esta etapa de mi vida y apoyarnos mutuamente, por ser mi familia en estos años de carrera y por no dejarme solo, por compartir momentos de su vida conmigo, así como a todas las personas que sin conocerme me brindaron una mano.

A mis abuelos María, que siempre me despedía y recibía con amor cuando regresaba de vacaciones, así como mi abuelo Pedro por siempre mandarme con un abrazo.

A mis tíos y primos que siempre me echaban porras y más a quienes fueron parte de mi formación en alguna de mis etapas de estudiante, Gracias Tia Zula por tus consejos y cariño durante toda mi vida, en especial en el bachillerato.

A mis maestros, Dr. Hugo Zuriel Guerrero Gallego, por su apoyo como maestro y asesor, así como al Dr. Juan Luis Morales Cruz Por ser ambos mis mentores, Al Dr. Juan Manuel Guillen Muñoz, por su apoyo como co-asesor.

A todo el equipo CBR, los “ceberrerianos”, que además de ser un equipo de trabajo formamos amistades y crecimos en el ámbito profesional juntos, guiados siempre por nuestro mentor y amigo el MC. Juan Roberto Esteban, gracias Robert por ser mi mentor de prácticas, por siempre estar dispuesto a guiar y apoyar en nuestra formación de forma desinteresada.

A mi querida UNIVERSIDAD, por darme unos de los que hasta el momento han sido los mejores momentos de mi vida, y por ser mi segunda casa, gracias a mi Narro conocí a personas que quiero y más que nada gracias por darme todo lo que necesite para mi formación profesional, siempre estaré agradecido con tan hermosa institución y espero siga engrandeciéndose día a día.

DEDICATORIA

A mis padres Ana y Rutilo por su apoyo incondicional durante toda la carrera y vida, a mis hermanos y a toda mi familia, así como a todos mis amigos.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	ii
DEDICATORIA.....	ii
INDICE DE TABLAS.....	iv
INDICE DE FIGURAS.....	v
1. Resumen:.....	vi
1. INTRODUCCIÓN.....	1
4. REVISIÓN DE LITERATURA.....	3
4.1 Estrés térmico	3
4.1.1 Efectos del estrés térmico en el comportamiento animal.	5
4.1.2 Efectos del estrés térmico en la reproducción	7
4.1.3 Efecto del estrés térmico en la gametogénesis	8
4.1.4 Efecto del estrés térmico en la tasa de concepción y preñez	9
4.1.5 Efecto del estrés térmico en la fisiología reproductiva	10
4.1.6 Efecto del estrés térmico sobre gestación e intervalo entre partos	11
4.1.7 Efecto del estrés calórico en la producción láctea	12
4.2 Termorregulación de la vaca Holstein	15
4.3 Genoma del bovino	18
4.4 Métodos de detección de marcadores genéticos	19
4.5 marcadores genéticos asociados a la resistencia al ET	21
CONCLUSIONES.....	27
LITERATURA CITADA.....	28

INDICE DE TABLAS

TABLA 1 REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES EN VACAS DE ACUERDO A LA ETAPA PRODUCTIVA EN LA QUE SE ENCUENTRAN	6
TABLA 2: FRECUENCIAS ALÉLICAS Y GENOTÍPICAS DE LOS MARCADORES ASOCIADOS AL INDICADOR DE TOLERANCIA AL ESTRÉS POR CALOR.	26

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 CLASIFICACIÓN EL ESTRÉS CALÓRICO DE ACUERDO AL ÍNDICE DE TEMPERATURA-HUMEDAD (ITH) EN GANADO LECHERO	4
FIGURA 2: ESQUEMA DE PERDIDA DE CALOR. (MARTÍNEZ, 2006).	17
FIGURA 3: PODEMOS OBSERVAR UNA VACA SLICK QUE NO TIENE PELO EN LA NUCA Y TIENE UN PELO LISO Y UNA NO SLICK, LA CUAL PRESENTA PELO EN LA NUCA.	22

1. Resumen:

El cambio climático es una problemática importante en la ganadería actual, las altas temperaturas han causado mermas y daños de importancia económica en todo el sector productivo, se ha pronosticado que para los años venideros el aumento de los grados de temperatura y olas de calor serán una de las principales causas de la baja eficiencia productiva y reproductiva en los sistemas intensivos de producción de leche en todo el mundo. Por tal motivo, una forma de mitigar tal efecto negativo del estrés térmico (ET) es mediante la selección de animales resistentes al estrés térmico, el cual es resultado de un desequilibrio entre la generación de calor del animal, la baja capacidad de eliminar el calor y la suma de este al índice de temperatura humedad (ITH) del ambiente. Pero, ¿cómo lograr seleccionar una gran cantidad de animales para cubrir las demandas del país en materia alimentaria hablando del consumo de leche?, esa es la verdadera problemática que han enfrentado los ganaderos y los médicos veterinarios que invierten tiempo y dinero en la genética animal.

Los problemas que trae consigo el ET van desde alteraciones reproductivas en las vacas lecheras, como son desde la disminución en secreciones hormonales hasta mala formación y viabilidad del gameto en la hembra. También pueden observarse alteraciones en la producción de leche y calidad de la leche y fallas en la eficiencia reproductiva, provocando un aumento en los intervalos entre partos y servicios por concepción, pérdidas embrionarias o fetales y en casos severos puede causar la muerte de la vaca.

La implementación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en programas de selección asistida por marcadores (MAS) ha incrementado notablemente la exactitud y la rapidez de la mejora genética, facilitando a los criadores la selección de animales con atributos deseados de forma más ágil y eficiente. Asimismo, la adopción de tecnologías avanzadas como la secuenciación de nueva generación (NGS) ha ampliado la capacidad para identificar y estudiar miles de SNP en el genoma, creando nuevas oportunidades para mejorar no solo la productividad láctea, sino también la salud y el bienestar de las vacas Holstein. Es por ello que el

objetivo de esta investigación es obtener un panorama más amplio, de la relación que existe entre los marcadores genéticos y su relación con la resistencia al ET , y así dejar las bases para lograr un avance significativo en la selección de ejemplares con resistencia a temperaturas cálidas, logrando así vacas Holstein con mejor producción láctea y mejores parámetros reproductivos.

Palabras clave: Estrés térmico, Marcadores genéticos, Termorregulación, Holstein, Cambio climático

1. INTRODUCCIÓN

Afrontar el cambio climático es ahora de máxima importancia. Según la NASA en el año 2013, documento que las primeras temperaturas más cálidas ocurrieron en el siglo XXI, y posteriormente en el año 2005 y 2010 se obtuvieron temperaturas más altas registradas. En noviembre de 2012, el Banco Mundial señaló que la temperatura global estaba en camino de aumentar en 4 °C con consecuencias devastadoras, como olas de calor extremas, escasez de alimentos a nivel mundial y aumento del nivel del mar (Gerber et al., 2013).

El ET se produce al combinarse las altas temperaturas, la humedad y la radiación solar esto sumado a las pocas corrientes de viento, aumentando la sensación térmica a comparación de la zona de confort del animal en cuestión, la cual tiene un umbral de confort térmico de 72 unidades de ITH influyendo en gran medida en el desempeño productivo y reproductivo de las vacas Holstein, sin embargo a pesar de esas condiciones algunas vacas son capaces de mantener sus parámetros productivos y reproductivos, lo cual es una característica deseable en los hatos lecheros (Proaño et al., 2021).

Actualmente la rentabilidad económica de la industria lechera está amenazada por el cambio climático, tanto por la disminución en la disponibilidad de recursos naturales (grano, forrajes, agua, etc.). Sin embargo, por el aumento de áreas geográficas cálidas se ha favorecido la prevalencia de parásitos y enfermedades. De la misma forma se presentan mermas en la producción de leche debido a elevación de costos de producción, así como la disminución en el rendimiento de las vacas (Correa et al., 2022).

Se ha reportado en el panel intergubernamental sobre el cambio climático (IPCC) que la temperatura global incrementa 0.2 °C cada 10 años y se calcula que para el 2100 la temperatura promedio del planeta se verá incrementada del 1.4 a 5.8 °C (Das et al., 2016)

La selección de una raza tiene como objetivo principal elegir razas que tienen altos rendimientos, y aunque su superioridad no se cuestiona la vaca Holstein tiene

predominancia a presentar ET. Este desempeño puede ser puesto en duda al tomar en cuenta los indicadores reproductivos (Ramírez et al., 2019). Cabe mencionar que la productividad se verá afectada por el ET dependiendo de las razas de ganado lechero de las que se esté hablando (*Bos Taurus* o *Bos Indicus*) siendo la *Bos Taurus* la menos tolerante al ET, en específico hablando de la raza Holstein que particularmente podría ser la menos tolerante, pero es la más productora de leche. Es por ello, que identificar los genes asociados a la resistencia al ET es esencial, ya que de esa forma se lograría implementar programas de selección y cruzamientos entre de hembras y machos que contengan marcadores genéticos tolerantes al estrés térmico y solo genes en cuanto a un mejoramiento genético (Correa et al., 2022).

Un marcador genético se define como un gen o una secuencia de ADN que tiene una posición específica en un cromosoma y está relacionado con un gen o característica particular. Se puede definir como una variación que puede aparecer a causa de una mutación o cambio en los loci genómicos que son observables. Un marcador genético puede ser una breve secuencia de ADN, tal como una secuencia que envuelve una alteración de un solo par de bases (polimorfismo de un solo nucleótido, SNP), o una larga, como los mini y microsatélites (Al-Samarai & Al-Kazaz, 2015).

4. REVISIÓN DE LITERATURA

4.1 Estrés térmico

El estrés es una reacción animal ante ambientes hostiles, el cual genera consecuencias desfavorables en el animal como: incomodidad o disminución del consumo de alimento, disminución de producción de leche, aumento del consumo de agua, aumento de la frecuencia respiratoria, cardíaca y pérdida del bienestar animal o en casos severos la muerte. Una de las principales afectaciones al ganado es el ET, es la disminución de la productividad del ganado lechero (Dash et al., 2016). El ET es producido por una relación de altos niveles de temperatura, humedad y radiación, agregándose la poca cantidad de viento circulante, causando ITH superiores a las de la zona de confort del animal la cual es de 72 unidades (Proaño et al., 2021).

Las altas temperaturas tienen efectos adversos sobre la producción de leche y la reproducción y aún más animales de alto potencial productivo. Se considera ET cuando la vaca no puede eliminar una gran cantidad de calor, lo cual puede producir respuestas tanto conductuales como fisiológicas que se traducen en trastornos fisiológicos que impactan negativamente en la capacidad reproductiva y productiva del animal (Martínez, 2006).

El Índice de temperatura Humedad (ITH), se propuso para cuantificar el grado de estrés en humanos, sin embargo, ha sido adaptado su uso en diferentes especies entre ellas la especie bovina (Ruiz et al., 2019).

Variaciones en la velocidad del viento impactan en la refrigeración natural del ganado a través de la convección, en conjunto con la luz del sol afecta de manera importante la regulación de la rapidez del viento en el entorno de las vacas en equilibrio térmico más eficiente sugerida para vacas de leche La velocidad del ET oscila entre 1,8 y 2,8 m/s (Herbut et al., 2018).

El metabolismo de un animal se encuentra constantemente en una condición de equilibrio dinámico donde la llegada de nutrientes se equilibra la generación de energía en los procesos catabólicos y esteroides anabólicos. Las vacas requieren nutrientes para llevar a cabo acciones sobre la conservación de los procesos

biológicos, como: la reproducción y la producción de leche. La distinción del metabolismo de mantenimiento y producción son aspectos artificiales, ya que el metabolismo energético se ve influenciado por interacciones complejas entre cada uno de los procesos fisiológicos (Kadzere et al., 2002)

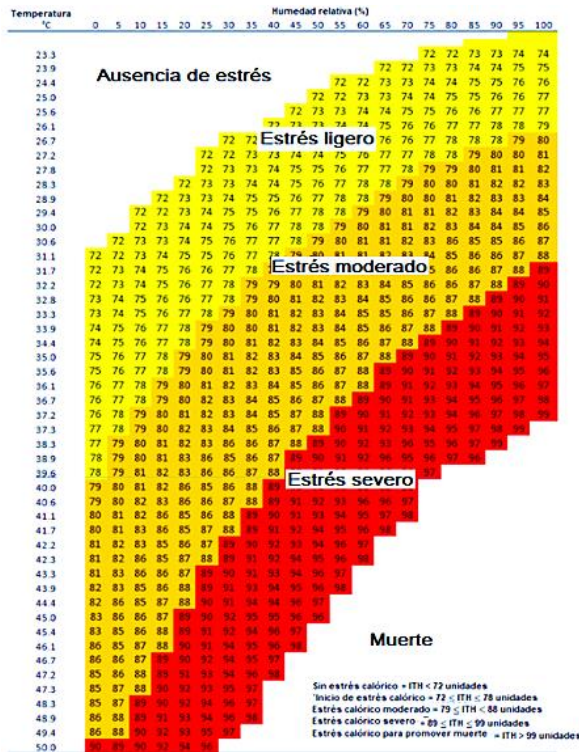


Figura 1 Clasificación el ET de acuerdo al índice de temperatura-humedad (ITH) en ganado lechero (Correa et al., 2022).

Se consideraba que el ganado joven es más resistente al ET en comparación con las vacas lactantes. Sin embargo, se han observado casos de terneros antes del destete con signos de ET, con un ITH de 65 – 69, esto indica que incluso puede presentarse el ET abajo del índice que se plantea para animales jóvenes, y similar al de vacas, se menciona que existen casos en los que los becerros alcanzaban los 39 °C en TR con un ITH de 70 (Carmickle, 2022). Por eso, la selección de animales genéticamente tolerantes a calor ofrece una solución a futuro, para alcanzar una mayor eficiencia productiva en animales, esto gracias a genes específicos que dan como resultado vacas con mayor grado de resistencia al ET (Carmickle, 2022).

4.1.1 Efectos del estrés térmico en el comportamiento animal.

El ET causa efectos negativos en la producción, comportamiento, salud y bienestar de las vacas, en general causando baja en la producción individual por vaca, además de que se observan las conductas de vacas paradas lo que se traduce en menos vacas rumeando adecuadamente, todo esto atribuido al ITH y ET (Costamagna et al., 2024).

Los cambios conductuales de las vacas en secado se observaron continuamente días antes del parto, y se observó que el índice medio de ITH en las últimas 3 semanas fue mayor en vacas que se expusieron a ET, presentando temperatura rectal de 39.5 mayores frecuencias respiratorias de 70.4 respiraciones/min, así como un menor consumo de materia seca de 13.7. Mientras que las vacas en manejo tuvieron TR=39.2, FR=63.3 r/m y CMS=15.5 kg (Carmickle, 2022).

La baja producción o el bajo desarrollo se asocia principalmente a que el ET causa tradicionalmente una reducción en el consumo de materia seca, este grado de disminución varía de acuerdo al tiempo o la severidad de la exposición a ET del animal, de hecho, la reducción de CMS disminuye incluso a los 26 °C en adelante y se estima que puede alcanzar hasta un 40% de disminución (Correa et al., 2022).

Con el objetivo de disminuir el calor metabólico y por ende el ET, las vacas tienden a modificar los horarios de ingesta de comida, los cuales prefieren consumir en la mañana cuando está muy fresco o en la tarde cuando ya la temperatura va en descenso, ya que el pico de calor metabólico se presenta entre 3 y 4 horas posteriores al consumo de la dieta, además de que el ET genera una disminución en la motilidad gastrointestinal y por ende impacta en la cinética ruminal (Correa et al., 2022).

Una vaca alta productora consume alrededor de 4 a 4.5 litros de agua por uno de leche producido, el promedio es de 82 litros diarios por vaca, sin embargo en climas cálidos las vacas pueden incrementar esta cifra hasta por 10 a 20% más, es decir, arriba de 120 litros al día, cabe recalcar que si una vaca disminuye el 12% de su peso vivo por falta de consumo de agua puede deshidratarse severamente o incluso

podría morir si pierde un 20%, es por ello que es indispensable ofrecer agua fresca y limpia a libre acceso (Correa et al., 2022).

Tabla 1 requerimientos nutricionales en vacas de acuerdo con la etapa productiva en la que se encuentran (NRC, 2001).

Peso Kg	PC g	PM g	EM Mcal	EN Mcal	Ca g	P g
Mantenimiento de vacas adultas ¹						
400	361	206	13.1	8.2	17	11
450	394	225	14.3	8.9	19	13
500	425	243	15.4	9.6	20	14
550	456	261	16.5	10.3	22	16
600	487	279	17.6	11.0	24	17
650	516	296	18.7	11.7	26	19
700	545	313	19.7	12.4	28	20
Mantenimiento+gestación (último tercio preñez)						
400	663	291	16.7	10.5	28	16
450	734	310	18.4	11.6	31	18
500	803	329	20.0	12.6	33	20
550	871	347	21.6	13.6	36	22
600	936	364	23.1	14.6	39	24
650	1001	382	24.6	15.5	43	26
700	1064	399	26.1	16.5	46	28
Por litro de leche % m.g.						
3.0	78	45	1.04	0.65	2.73	1.68
3.5	84	45	1.12	0.70	2.97	1.83
4.0	90	49	1.20	0.75	3.21	1.98
4.5	96	53	1.27	0.80	3.45	2.13
5.0	102	53	1.35	0.85	3.70	2.30
Nutrientes por cambio de peso durante la lactancia						
Por kg de pérdida	-320		-8.25	-4.91		
Por kg de ganancia	320		8.54	5.1		

4.1.2 Efectos del estrés térmico en la reproducción

La producción animal está impactada directamente por las condiciones ambientales, es decir, por las condiciones de confort y bienestar animal, lo que afecta el consumo energético de las instalaciones (Ruiz y Osorio, 2022). Durante procesos de ET, los animales han presentado fertilidad reducida y en general alteraciones reproductivas, este impacto es perjudicial para la sostenibilidad del hato, lo cual nos ha llevado a usar estrategias para mitigar estos efectos, como es la mejoría de instalaciones para mitigar el ET, dietas más equilibradas para compensar la disminución en el consumo de alimento, y protocolos reproductivos para compensar ese desequilibrio reproductivo, y así lograr mejorar los parámetros, por lo cual es importante buscar alternativas genéticas (Dash et al., 2016).

Las temperaturas elevadas durante los meses de verano y los efectos adversos en el rendimiento reproductivo en las vacas, lo cual involucra que las vacas que parieron en febrero tuvieron un periodo más largo de espera, de la misma forma en vacas paridas en los meses de calor se observó un mayor índice de no retorno, así como anestro, alteración en tasa de concepción, calidad ovocitaria y pérdidas embrionarias (Dash et al., 2016).

La reproducción en el ganado lechero ocurre mediante diversos mecanismos fisiológicos. Estos abarcan efectos negativos del ET en la duración del estro, la fertilización, la función del útero, el estado hormonal y el desarrollo inicial del embrión. Los elementos que afectan la función placentaria podrían modificar el crecimiento mamario o el estado metabólico de la madre. ET al final de preñez disminuyó el flujo sanguíneo al útero, el peso de la placenta y el desarrollo del feto (Collier et al. 1982).

4.1.3 Efecto del estrés térmico en la gametogénesis

Los impactos del ET están vinculados a la incapacidad de la vaca afectada para conservar su temperatura corporal dentro del rango establecido. Como se indicó, la preñez por inseminación artificial (P/AI) está vinculada a la temperatura rectal. Se ha calculado que la fertilidad empieza a bajar cuando la temperatura del útero sube alrededor de 0,5 °C sobre lo habitual. Una causa por la que las vacas en lactación son más propensas a los efectos adversos del ET en la fertilidad que las vaquillas es que la generación de calor metabólico relacionada con la lactancia dificulta a las vacas regular su temperatura corporal durante el ET en comparación con las vaquillas secas. Las consecuencias del ET en el ovario, el oviducto, el útero y el embrión podrían deberse a cambios fisiológicos provocados por el ET o a los efectos directos de la alta temperatura sobre las células que participan en la reproducción (Hansen, 2019).

Existe una variedad de mecanismos por los cuales se afecta el desarrollo de los ovocitos, uno de los más importantes es la reducción en la síntesis de hormona luteinizante (LH) y del estradiol, influyendo en la síntesis del pico preovulatorio, esto causa una maduración inadecuada de los ovocitos, lo que nos conduciría a una inactividad ovárica o una actividad deficiente (Dash et al., 2016).

Las modificaciones en la calidad de los ovocitos a causa del ET probablemente conllevan alteraciones en los patrones de foliculogénesis. La dominancia folicular disminuye en las vacas que sufren ET, resultando en un incremento en la cantidad de folículos grandes en el ovario (Hansen, 2019).

El retraso de la selección de ovocitos reduce el efecto dominante del folículo reduciendo el grado de dominancia del mismo, el ET causa una disminución en la concentración de progesterona en sangre, esta es una de las principales causas de maduraciones inadecuadas de los ovocitos, así el fracaso de la implantación y por consecuencia la muerte embrionaria temprana (Dash et al., 2016).

4.1.4 Efecto del estrés térmico en la tasa de concepción y preñez

La fertilidad es un término que abarca muchos factores que impactan en el animal, entre ellos, la nutrición, hormonales, fisiopatología, manejo del hato, clima, patologías y genética, aunque en realidad los valores de heredabilidad en cuanto a la fertilidad son muy bajos, lo cual indica que la mayor parte de esta determinada por factores ambientales y manejo (Dash et al., 2016).

Cuando el ITH es mayor a 72 en los 3 días antes de la inseminación artificial, la tasa de concepción se ve afectada disminuyen la concepción hasta un 20% cuando se habla de un ITH de 80. Además de que en los meses cálidos la tasa de concepción se mantenía baja. La tasa de preñez es el porcentaje de vacas vacías que se logran preñar durante un ciclo (21 días), esta se ve alterada negativamente por el ITH arriba de 72, disminuyendo en la tasa al primer servicio (Dash et al., 2016). En clima subtropical la tasa de preñez disminuye de 34.1% con ITH de 69 a 15.7% con un ITH de 74, si sube a 85 la tasa caerá hasta el 12% de preñez, esto se asocia a los retrasos reproductivos que presentan las vacas en los meses de calor, por ejemplo, la tasa de concepción en vacas lecheras preñadas mediante inseminación artificial disminuyó del 88 % en invierno al 55 % en verano (Hansen, 2019).

Durante el ET el entorno intrauterino de la vaca se ve comprometido, puesto que hay una disminución en el flujo sanguíneo del útero, además de una temperatura uterina elevada, aumentando pérdida embrionaria temprana y falta de desarrollo embrionario (Dash et al., 2016). Los primeros 7 días del desarrollo del embrión son altamente vulnerables a sufrir cambios debido al ET. El tratamiento experimental de vacas superovuladas bajo ET en este período disminuyó el desarrollo de embriones en el día 7. Asimismo, entre las vacas en lactancia que presentaron una sola ovulación, se observó una notable disminución en el porcentaje de embriones recuperados (Hansen, 2019).

Por otro lado, la concentración de estradiol por una inadecuada secreción de gonadotropinas causada por el ET nos genera un celo poco visible o celo silencioso, la prolactina se ve secretada en niveles altos cuando existe ET por lo que se puede presentar infertilidad o ausencia de celos (Dash et al., 2016).

4.1.5 Efecto del estrés térmico en la fisiología reproductiva

Las altas temperaturas los folículos tienen un desarrollo con bajos niveles de LH, así como estradiol en bajas cantidades, causando una expresión de celo deficiente y una fertilidad reducida, aumentando la incidencia de celos silenciosos, esta misma reducción genera una dominancia folicular prolongada, así como folículos persistentes y ovulación retardada (Divekar y Dhimi, 2016). La aclimatación es la adaptación física que los animales desarrollan ante un determinado factor de estrés del ambiente. La resistencia al calor que se adquiere es temporal y está determinada principalmente por la intensidad del calor inicial; mientras mayor sea esta intensidad, mayores serán los efectos en el rendimiento animal (Vega et al., 2023).

La calidad reproductiva se ve afectada por factores como la nutrición, el estrés y las condiciones ambientales. El ganado seco que se encontraba en los últimos 3 meses de su gestación, durante una época de temperatura alta, los terneros nacieron con peso reducido además de presentarse un aumento en los problemas metabólicos. Adicionalmente, producen un menor volumen de leche en un 12% en la lactación siguiente (Divekar y Dhimi, 2016).

La dominancia folicular disminuye en las vacas sometidas a ET, lo que provoca un incremento en la cantidad de folículos grandes en el ovario, la fase de predominio del folículo ovulatorio, elevadas concentraciones circulantes de hormona folículo estimulante (FSH) y reducidas concentraciones de estradiol 17β e inhibina, de hecho, el ET también puede disminuir el pico preovulatorio de la hormona luteinizante y el estradiol- 17β . En realidad, el ET puede incentivar la cantidad de vacas que no ovulan, así como ciertos efectos del ET en las concentraciones hormonales en la sangre periférica podrían derivarse de alteraciones en el balance hídrico durante este tipo de estrés y la disminución del hematocrito (Hansen, 2019).

4.1.6 Efecto del estrés térmico sobre gestación e intervalo entre partos.

Las vacas que parieron en febrero tuvieron un periodo de espera más largo (299 ± 11 días), puesto que el ciclo se veía alterado por el ET, ya que en abril el ITH medio era de 80, mientras que las vacas que parieron en febrero octubre – noviembre, tuvieron un periodo de 133 ± 7 días. Lo cual causa hatos estacionales, además de generar un índice mayor de vacas abiertas (tardan en preñarse), causando una reducción en los partos por año por vaca (Dash et al., 2016).

El impacto negativo del ET durante el parto en la salud de las vacas Holstein de alto rendimiento. Las vacas que experimentaban ET parir tenían más probabilidades de desarrollar retención de placenta (RP), metritis puerperal y cetosis. Las vacas que parieron con un THI superior a 82 tuvieron un 30% más de posibilidades de tener RP que las vacas que parieron con ET moderado o bajo (ITH < 82 unidades), con una prevalencia del 16,8% frente al 13,7%. Las vacas que parieron con un THI mayor a 82 tuvieron mayores posibilidades de desarrollar metritis que aquellas que parieron con un THI menor a 82. Las vacas que parieron con un THI superior a 82 tuvieron 1,8 veces más riesgo de sufrir cetosis clínica en comparación con las vacas que parieron con un THI menor a 82 unidades. Las vacas que tenían una Condición corporal (CC) al parto de 3,5 o más tenían la mitad menos de riesgo de sufrir RP en comparación con las vacas que tenían una CC menor a 3,5. Además, se observó una disminución en el riesgo de metritis con una $CC \geq 3,5$ al momento del parto (Mellado et al., 2023).

4.1.7 Efecto del estrés calórico en la producción láctea

El ET tiene un impacto negativo en la producción de los animales, por lo cual se estima una pérdida tan solo en el año 2021 de 1300 millones de dólares estadounidenses, estas mermas se relacionan con malos parámetros reproductivos, incidencia de enfermedades y bajas producciones lácteas en las vacas (Carmickle, 2022). Por otro lado, tenemos el incremento de parásitos y enfermedades que prevalecen en climas cálidos, estos causan mermas en la producción láctea de las vacas (Correa et al., 2022). El bienestar de las vacas lecheras y su rendimiento productivo están vinculados con las condiciones en las que se encuentran, el ambiente en el establo, sobre todo durante ciertas temporadas mucho calor. En realidad, existen pruebas de que el calor en el aire puede tener efectos negativos, especialmente si está relacionado con niveles elevados de humedad relativa y una fuerte exposición a la radiación solar son los causantes de la reducción en la producción de leche, teniendo un impacto más significativo en las vacas de alta producción (Cerqueira et al., 2016). El ET es considerado como uno de los principales factores que afectan el desempeño productivo del ganado lechero, ya que es vulnerable al calentamiento global y al índice de temperatura y humedad causando alteraciones en los parámetros dentro del sistema productivo (Dash et al., 2016). Las explotaciones ganaderas extensivas pueden sufrir cambios climáticos que causan ET en los animales cuando las condiciones de temperatura y humedad son extremas una fluctuación diaria en el ITH afecta los niveles de cortisol en la sangre, así como la producción y calidad de la leche en vacas lecheras (Londoño et al., 2022).

Se menciona que una vaca alta productora reduce su producción después de un ITH de 68, pues entre más alta productora más sensible al ET, esta sensibilidad elevada se explica por el calor extra asociado con la síntesis de leche adicional. Por ello es necesario conocer los datos que presentan diferentes vacas en producción para determinar el umbral y el periodo en el que la producción comienza a verse afectada y así estimar las afectaciones económicas que el ET causa en el hato lechero (Bernabucci et al., 2013).

La síntesis de leche por medio de la glándula mamaria demanda una actividad metabólica acelerada, por lo cual la vaca produce un mayor porcentaje de calor endógeno, a esto sumándole que el mejoramiento se ha dedicado a mejorar la producción láctea, convirtiendo a las vacas en una máquina de producir calor por ello es susceptible a climas cálidos, una vaca que produce de 18 a 30 litros produce de 28% a 48% más calor metabólico, esto en comparación con una vaca seca, sin embargo las vacas que convierten el alimento más eficientemente en leche producen menos calor metabólico, por lo que se presenta menor temperatura a nivel tóxico (Correa et al., 2022). Las vacas de alta producción de leche son más susceptibles al ET que las de baja producción, debido a sus mayores necesidades de alimentación y la generación de calor metabólico, lo que afecta el equilibrio energético con el ambiente. Diferentes tácticas para reducir este problema son el cuidado del animal a la sombra, la utilización de un sistema de enfriamiento adiabático evaporativo (EACS) y la automatización del sistema de enfriamiento (Silva et al. 2023).

Los cambios de comportamiento generan una alteración en el comportamiento de alimentación, disminuyendo el consumo de materia seca, por consecuente también en la funcionalidad del rumen, esto disminuyendo la productividad de las vacas por el balance energético negativo causado tanto por el desgaste energético como por el bajo consumo energético (Ruiz et al, 2019).

Los resultados de estudios confirman que los efectos de forma negativa del ET sobre el rendimiento de las vacas productoras en altos ITH son prolongados por 24 días, sin embargo, las vacas multíparas llegan a ser más predisponentes a ET, y su disminución productiva de leche puede llegar a 1 kg de leche al día. Esto nos da los argumentos para organizar de mejor manera las condiciones de ventilación (ventiladores, aspersores, sistema de enfriamiento, etc.) y logrando así una mejor eficiencia en el alivio de los efectos de climas cálidos (Bernabucci et al., 2013).

En condiciones de ET, las vacas reducen su producción hasta en un 35% siendo de lactancia intermedia y de 14% siendo de lactancia temprana, la disminución de ingesta por estrés es una de las razones de la disminución de producción láctea, se

dice que la producción disminuye desde los 27 °C y los efectos de un día de estrés se reflejan 24 a 48 horas después, sin embargo la caída de la producción esta aunada a un desgaste energético para la termorregulación, también se observan otras mermas como son la disminución de grasa en leche que en casos severos baja hasta 20% y proteína que disminuye hasta un 17% (Correa et al., 2022).

El periodo seco se caracteriza por ser una etapa que permite a la vaca recuperarse de su producción anterior y prepararse para la siguiente, en este periodo se experimentan renovación de células mamarias y Algunos estudios confirman el hecho de que la reducción del ET en vacas en el último periodo de gestación mejora el rendimiento de la lactancia posterior (Karimi, 2015)

4.2 Termorregulación de la vaca Holstein

La temperatura del cuerpo exhibe un ritmo circadiano, el cual llega a variar aproximadamente 1 °C entre la temperatura más alta y la más baja registrada a través del día, esta temperatura alcanzara su pico después de 810 horas de haber alcanzado su máximo nivel. Sin embargo, la vaca es capaz de controlar la temperatura casi todo el año, esto porque la zona termo neutral para el ganado lechero es bastante extensa, variando entre -0.5 y 20.0 °C, se menciona que la temperatura crítica en la que la vaca aún puede controlar la temperatura está situada entre 24 y 27 °C (Correa et al., 2022).

Los bovinos son homeotermos, es decir, son capaces de relativamente, mantener su temperatura interna estable a pesar de las condiciones ambientales del ambiente. La temperatura del ganado se mantiene en 38 y 38.5 °C siempre y cuando no haya presencia de fiebre o alguna alteración externa excesiva, el estado óptimo se presenta siempre y cuando se logre mantener el equilibrio entre el calor ambiental y el calor metabólico en homeostasis (Correa et al., 2022).

La disminución de temperatura ocurre debido a procesos físicos como convección, conducción y radiación, pérdida de agua a través de la piel, incluyendo el sudor y la transpiración imperceptible. La pérdida de calor por conducción y convección depende de la superficie. El animal, el aire y la transferencia de calor desde el interior del cuerpo hacia la piel y luego hacia el aire ambiente que rodea. La transferencia de calor por radiación está influenciada por el tamaño de la superficie, de las características que hacen que el pelaje del animal refleje la luz (Radostits, 2002).

Se ha establecido que la temperatura ambiental es uno de los elementos ecológicos más cruciales para influir en el calor y la ubicación de los seres vivos en un entorno. El crecimiento, desarrollo y productividad de animales domésticos tienen impactos directos e indirectos en su rendimiento, fisiología y conducta durante cambios de temperatura estacionales o diurnos, los animales deben adaptarse a circunstancias nuevas, como la región de comodidad térmica, el aumento de la temperatura corporal, las vacas lecheras disminuyen su producción de leche y capacidad

reproductiva. Por consiguiente, provocan un incremento en la frecuencia de enfermedades metabólicas, generando reducidos niveles de ganancias para la propiedad a corto y mediano período de tiempo (Molina et al. 2016).

En un ambiente térmicamente estable, y sin producción láctea, las vacas son capaces de mantener la temperatura corporal usando medios no evaporativos (conducción, convección y radiación) sin necesidad de hacer un gasto energético para la termorregulación, si por alguna razón el equilibrio homeostático se rompe y la vaca rebasa los 42 °C causaría la muerte del animal (Correa et al., 2022).

En general, las altas temperaturas junto a una humedad relativa elevada limitan la capacidad de la vaca para disipar el calor, presentándose ET, y activando mecanismos de regulación de temperatura fisiológicos para disipar la carga de calor, existen diferentes métodos de índices climáticos. Sin embargo, el ITH propuesto por Hahn 1999, ha sido reconocido y usado a nivel mundial en el cual se considera la temperatura y la humedad relativa (Correa et al., 2022).

El balance entre la pérdida y la ganancia de calor se regula a través de las funciones reguladoras de temperatura hipotalámicas. Los impulsos aferentes provienen de los receptores de refrigeración y calefacción. Los impulsos eferentes regulan la actividad del centro respiratorio, el diámetro de los vasos sanguíneos de la piel, la función de las glándulas sudoríparas y el tono muscular. Se genera la acumulación de calor y un incremento de la temperatura del cuerpo, con disminución en la frecuencia y profundidad de la respiración, estrechamiento de los vasos sanguíneos en la piel, cese de la sudoración e incremento del tono muscular. La disminución de calor ocurre cuando se alteran estas funciones (Radostits, 2002).

La activación de los mecanismos de regulación evaporativos implica un gasto de energía superior causando un desgaste energético de 7% a 25% solo para el aumento de las respiraciones por minuto, esto debido a la movilidad de los músculos del tórax, esto sin considerar el gasto de vaporización de agua por medio del tracto respiratorio y piel que ronda los 2.43 Joules/ ml de agua evaporada (Correa et al., 2022).

Se menciona que una vaca puede aumentar su consumo de agua hasta en un 50% conforme el ITH se aproxime a 80, y podrá decirse que una vaca aumenta 1.52 litros de consumo de agua por cada grado Celsius que aumente la temperatura del ambiente, se presenta un incremento en las micciones del animal, las cuales rondan en 25% el volumen de orina arriba de lo normal (Correa et al., 2022). Los cambios funcionales en animales con tamaño corporal elevado, afecta directamente la cantidad de energía que se necesita para diversas funciones del animal (Elayadeth et al, 2018).

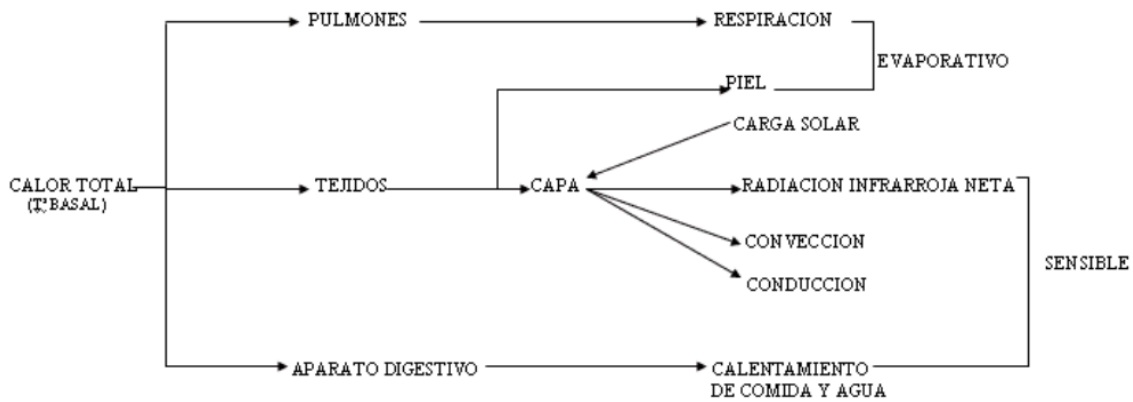


Figura 2: Esquema de pérdida de calor (Martínez, 2006).

4.3 Genoma del bovino

En el ADN se encuentran los genes, y al conjunto de estos se denomina "genoma", la percepción de este a cambiado desde la teoría de Mendel, puesto que se agregó la comprensión del eje "DNA - GEN - RNA - PROTEÍNA – EFECTO EN EL ORGANISMO", conocido como la Teoría del "Dogma Central" de la biología molecular en el presente siglo (López, 2010).

El genoma bovino puede contener como mínimo 22,000 genes, además de una serie de segmentos duplicados y elementos repetitivos. Se observó que existe una variación entre especies con respecto a los genes asociados con lactancia y respuesta inmunológica (Ortega y García, 2011). El genoma bovino tiene alrededor de 3,000 millones de pares de bases (3,000 MB o 3 giga bases). Este tamaño lo sitúa en un rango comparable al de los humanos, cuya secuencia genética cuenta con aproximadamente 3,2 mil millones de pares de bases. Los bovinos poseen 30 pares de cromosomas (en total 60 cromosomas), los cuales se dividen en cromosomas autosómicos (no sexuales) y cromosomas sexuales (Elsik et al., 2009).

La comprensión del genoma de animales domésticos ha posibilitado la elección de características importantes para la aplicación de manejos moleculares, el uso de estas es crucial en el mejoramiento genético. Analizar cambios a lo largo del tiempo e identificar genes en el ganado vacuno para detectar características importantes, genes compartidos entre diferentes organismos y la evolución están siendo estudiados. Las posibilidades de aprovechamiento de los cromosomas bovinos más detallados y saber en la esfera de la producción y comprensión del genoma del ganado vacuno son esenciales para crear una estrategia de integración de un plan genético (Ortega y García, 2011).

Las diferentes técnicas de biología molecular nos permiten estudiar el ADN y saber las variaciones (polimorfismos) que existen entre los individuos en regiones específicas en sus genomas, estos polimorfismos pueden usarse para generar mapas genéticos y conocer las diferencias fenotípicas ocasionadas por estas variaciones en el gen (López, 2010).

4.4 Métodos de detección de marcadores genéticos

Se utilizan muchos marcadores moleculares para detectar variaciones, y se clasifican en: variaciones proteicas (Aloenzimas) variación de repetición de ADN y Polimorfismos de secuencia (Al-Samarai & Al-Kazaz, 2015).

Polimorfismo de Longitud de Fragmentos de Restricción (RFLP) es uno de los métodos tradicionales para la detección de marcadores genéticos, utilizando enzimas de restricción para cortar el ADN en fragmentos de longitud variable. Este método permite la identificación de variaciones en genes de interés relacionados con la producción de leche o características de salud en vacas Holstein. Aunque es preciso, su uso ha disminuido debido a la introducción de tecnologías más eficientes como la PCR y los micro arreglos (Grover, 2014).

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) La PCR es una técnica rápida y eficiente para la amplificación de regiones específicas del ADN. Este método permite identificar polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) u otras variaciones genéticas en el genoma de las vacas Holstein. Es particularmente útil para la selección asistida por marcadores (MAS), ya que permite detectar mutaciones en genes relacionados con rasgos productivos y la resistencia a enfermedades. La PCR ha sido fundamental para la mejora genética de vacas Holstein, especialmente en la identificación de características deseadas en los rebaños (Vignal et al., 2002).

La secuenciación de ADN y en particular la Next-Generation Sequencing (NGS) han revolucionado el análisis genético en vacas Holstein. Esta tecnología permite leer grandes cantidades de información genética rápidamente, lo que facilita la identificación de miles de variaciones genéticas (como SNP) en el genoma completo. A través de NGS, se realizan estudios de asociación del genoma completo (GWAS) que permiten vincular variantes genéticas con características productivas complejas como la cantidad de leche o la eficiencia alimentaria, sin embargo, es un método costoso (Al-Samarai & Al-Kazaz, 2015).

Microarreglos de ADN (DNA Microarrays) Los microarreglos de ADN son una herramienta poderosa para detectar múltiples marcadores genéticos simultáneamente. Este enfoque permite examinar miles de loci en el genoma, lo que

facilita la identificación de variaciones genéticas asociadas con rasgos productivos o de salud en vacas Holstein. Los microarreglos se utilizan principalmente en estudios de asociación genética, como los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), lo que permite identificar genes clave para la mejora genética de la raza (Grover, 2014).

Análisis de SNP (Polimorfismos de un Solo Nucleótido) es uno de los enfoques más utilizados para detectar marcadores genéticos en vacas Holstein. Los SNP son las variaciones más comunes en el ADN y se asocian con una amplia gama de características, como la producción lechera, la salud reproductiva y la resistencia a enfermedades. Técnicas como PCR y microarreglos permiten identificar estos polimorfismos, lo que facilita la selección asistida por marcadores (MAS). Esta tecnología ha permitido a los criadores seleccionar vacas con características genéticas deseables de manera más eficiente (Vignal et al., 2002).

Secuenciación del Genoma Completo (Whole Genome Sequencing, WGS) permite una cobertura exhaustiva del genoma de una vaca Holstein. Esta tecnología permite identificar todas las variantes genéticas presentes, como SNP, inserciones, deleciones y otras mutaciones estructurales. La WGS facilita la realización de estudios más profundos sobre los genes relacionados con la producción de leche, la eficiencia alimentaria y la salud en vacas Holstein. Además, esta tecnología ofrece una visión integral del genoma, lo que optimiza la selección genética para características complejas (Al-Samarai & Al-Kazaz, 2015).

4.5 marcadores genéticos asociados a la resistencia al ET

Los marcadores genéticos son sitios distribuidos en el DNA, estos se pueden situar dentro del gen (codificante), o cerca de un gen (no codificante), dependiendo del tipo de ADN del que se hable, pueden ser genómicos o mitocondriales (López, 2010). Muchos estudios han buscado identificar la expresión de genes asociados a la resistencia al ET en ganado lechero, y se ha buscado usar dicha información en programas de mejoramiento genético por medio de selección genética asistida (Correa et al., 2022).

Tres marcadores identificados como asociados a la termotolerancia y a la producción en vacas expuestas a ET son: r193046 ubicado en el gen TLR4 (receptor tipo peaje 4), rs43410971 ubicado en el en GRM8 (receptor metabólico de glutamato 8) y rs382039214s8 en el gen SMAD3 (supresor de la miocardiopatía decapentapléjica 3) además de que se determinó que estas variables mejoran conforme aumenta la cantidad de genotipos favorables para los SNP (Zamorano, 2023).

El gen MAPK8IP1 está relacionado con el control de la respuesta celular y modulación de apoptosis en choques térmicos, además de estar relacionado con la supresión de especies reactivas de oxígeno (ROS) inducida por ET. El gen PEX16 está más relacionado con la biosíntesis de la membrana celular y juega un papel importante en relación con la protección de la célula contra un choque térmico. El CREB3L1 está más relacionado con la respuesta al estrés retículo endoplasmático, generado por la acumulación de proteínas, y estimula la supervivencia celular durante exposición al ET. Mientras que el gen CRY2 está involucrado en la termotolerancia, diciéndose que una pérdida de CRY2 aumenta la sensibilidad de las vacas a las altas temperaturas (Sigdel et al., 2019).

La presencia del alelo SLICK1 da como resultado una temperatura corporal más baja, en becerros, esto en condiciones de calor, en climas subtropicales (húmedos), sin embargo, no se observaron diferencias en climas mediterráneos (secos), la presencia del alelo es importante cuando el ITH se da por una alta humedad (Carmickle, 2022). El haplotipo SLICK ha sido incorporado en el ganado Holstein,

donde las vacas Holstein con pelo liso tienen mejor capacidad de regular la temperatura que las vacas de tipo salvaje, gracias a una mayor tasa de sudoración térmica. La constatación de la mínima variación estacional en la producción láctea de vacas slick se relaciona con las temperaturas corporales más bajas registradas, se observó una variación de 0.6 °C en la temperatura vaginal de las vacas slick y las vacas de tipo salvaje. Esto contrasta con el efecto del enfriamiento durante el verano en la producción de leche, donde la diferencia en la temperatura rectal entre vacas enfriadas y de control es menor (Dikmen et al., 2014).



Figura 3: Podemos observar una vaca slick que no tiene pelo en la nuca y tiene un pelo liso y una no slick, la cual presenta pelo en la nuca (Dikmen et al., 2014).

Otra zona genética en BTA5 contribuyó con más de 0,5% de la variabilidad genética aditiva para la producción de leche durante el tercer parto en condiciones de ET. En esta área se encuentran los genes potenciales CDKN1B, el cual está relacionado con el estrés oxidativo y que se regula positivamente durante ET, además de estar involucrado en la apoptosis al eliminar los agregados de proteínas incluidos por el calor y por lo tanto disminuir el estrés proteo tóxico en las células. Mientras que el DUSP16 es un gen que se induce específicamente en situaciones de ET celular, de hecho, tiene función protectora de estrés oxidativo de células durante ET, favoreciendo la supervivencia celular (Sigdel et al., 2019).

Se encontró una conexión positiva entre el SNP rs110968187 (ARSBFGL-NGS-102407) y una reducción en la frecuencia respiratoria de -2.23 y -4.37 rpm en el heterocigoto y el homocigoto respectivamente. El SNP está localizado en la región 75602694 del cromosoma 4, y está vinculado a los genes TNS3, TRNAR-ACG, ADCY1, CAMK2B, ADAM22, COA1, HECW1, OGDH, NUDCD3, GLI3, FAM221A, OSBPL3, MPP6 e IGFBP3. El gen TNS3 es importante en el movimiento de las células mamarias y se ha identificado como gen potencial en el cáncer. Por otro lado, el gen TRNAR-ACG es un ARN que crea mutaciones en la misma familia de ARN transferasas isogénicos al funcionar como un anticodón ACG (Núñez et al., 2023).

La exposición a ET, muestra una afectación diferente para la viabilidad celular y la expresión de génica y proteica del gen HSP70, arrojando que el SNP C/- y G/T ubicados en (posiciones de bases 895 y 1128) en el 5'-UTR induce una mejor respuesta a ET y tolerancia al calor en bovinos, estos sitios mutados pueden considerarse marcadores genéticos para esta característica en ganado Holstein (Basiricó et al., 2011).

El SNP rs43625771 (BovineHD1000012735) tiene asociado una disminución en la frecuencia respiratoria de -3.28 y -5.61 para el heterocigoto y el homocigoto, respectivamente. Este polimorfismo de un solo nucleótido está situado en la región 41722547 del cromosoma 10, y está relacionado con el gen MDGA2, el cual codifica el dominio que posee el anclaje de glucosilfosfatidilinositol 2 que participa en la regulación del ensamblaje de la pre sinapsis, la adhesión de la membrana sináptica y la diferenciación de las neuronas motoras de la médula espinal. Además, está involucrado en el proceso de migración neuronal y en la determinación de patrones de neuronas, estimula la sinapsis GABA y la sinapsis glutamato. En una investigación científica realizada en Alemania, este gen ha sido identificado como posible candidato en ganado vacuno de la raza Holstein bajo ET (Núñez et al., 2023).

SNP (rs110652103) está en la región 45112831 del cromosoma 6 y se relaciona con el gen ANAPC4, que es parte del complejo de subunidad 4 promotora del anafase

en la división celular. El gen SLC34A2 controla el transporte de iones fosfato y de sodio a través de la membrana celular, permitiendo la absorción de fosfato inorgánico, aminoácidos y caseína en las células. A este gen se le ha identificado como un gen candidato que se activa cuando las células mamarias experimentan ET (Núñez et al., 2023).

Cabe recalcar que el gen ITPR2 es un gen de importancia, ya que al estar relacionado directamente con la sudoración el cual juega un papel importante en la termorregulación de la vaca para contrarrestar el ET (Sigdel et al., 2019). Cuando se le expone a calor, el gen HSF1 se une a promotores genéticos que incluyen elementos de choque térmico y activa la expresión de genes que actúan como chaperones moleculares para favorecer la supervivencia celular bajo ET. EEF1D controla la expresión de genes sensibles al calor al interactuar con factores de transcripción de choque térmico. El gen VPS28 es un gen de categorización de proteínas de vacuolas que está implicado en la respuesta a condiciones de calor extremo. El gen TONSL participa en la reparación del ADN y en la preservación de la estabilidad del genoma cuando el ADN sufre daños, como en casos de choque térmico (Sigdel et al., 2019). El esfuerzo coordinado de múltiples HSF proporciona cobertura a las actividades celulares y protege las proteínas desplegadas. El HSF1 se correlaciona principalmente con la inducción de la expresión del gen HSP70 (Hyder et al., 2017).

El SNP (rs132824650) está en la posición 13124955 en el cromosoma 17, vinculado al gen OTUD4, que produce la enzima OTU deubiquitadora 4. Esta enzima regula la actividad del factor de crecimiento transformante- β (TGF β) mediante catálisis dependiente e independiente. Este camino es fundamental para el crecimiento del embrión y también para mantener el equilibrio en los tejidos adultos (Núñez et al., 2023).

Los SNP rs137814830 (BovineHD0600012612) y rs41652054 (Hapmap41353-BTA-76120) tienen una asociación favorable y significativa con el genotipo homocigoto; sin embargo, no es significativa con el genotipo heterocigoto (-5.80 y -2.45), respectivamente. Ambos se ubican en el cromosoma 6; el primer SNP está en

44831889 pb y el segundo en 45935611 pb. El gen PI4K2B, relacionado, codifica una proteína citosólica y colabora en la activación temprana de células T junto con otras proteínas. El gen ZCCHC4, también llamado HSPC052, pertenece a la familia de genes que contrarrestan efectos del ET y ayuda en la adaptación a climas muy calurosos (Núñez et al., 2023).

La termotolerancia es un rasgo cuantitativo influenciado por varios genes en el ganado, especialmente HSP70, HSP90, HSP60, HSP105/110 y HSP27. La HSP70, una proteína clave en la adaptación térmica, es altamente conservada y representa una parte significativa de las proteínas celulares expresadas (2-15%) en todos los organismos vivos. La expresión de HSP puede ser un indicador de la adaptación animal a condiciones ambientales estresantes (Por otro lado, la proteína HSP90 está relacionada con la maduración y estabilización de proteínas, esta es mediada por ATP para mantener homeostasis celular durante agresiones celulares por ET, esta forma parte del de un complejo de protección junto con la HSP70, proteína hop, este complejo forma parte de del tráfico de proteínas, la eliminación de proteínas dañadas, así como la selección de proteínas con daños oxidativos u algún otro daño (Hyder et al., 2017).

Se encontraron cinco sitios SNP en el gen hsp90AA1 en este estudio: uno en el promotor (g.-87g > c), tres en la región codificante (g.605 a > g, 1662 t > g, 2819 g > a) y uno en la región 3'utr (g.4172 a > g). Los genotipos en todos los loci estaban en equilibrio. Las diferencias genéticas en el ganado en términos de adaptaciones al ET podrían ser útiles para elegir animales productivos y resistentes al calor. Nuestros hallazgos indican que los segmentos 5' y 3' no codificantes del gen Hsp90AA1 presentaban variaciones genéticas y mostraron relaciones importantes con la producción de leche. Se plantea que Hsp90AA1 desempeña un rol en regular la termotolerancia, lo cual abre la posibilidad de investigar la relación entre los genes HSP, la respuesta fisiológica al ET y las características de producción en las vacas lecheras (Badri, et al, 2018). El gen HSP90AA1 desempeña una función crucial en la regulación de la muerte celular programada y la degradación de componentes celulares. La activación de HSP90AA1 debido al ET contribuye a la viabilidad celular

al prevenir la muerte celular programada y promover la autodegradación celular. La variante genética rs109256957 se encuentra en la región no codificante 3' y afecta la expresión de HSP90AA1 al cambiar su afinidad de unión con btamiR1224. El gen A posee mayor estabilidad de ARNm y menor interacción con btamiR1224, lo que conlleva a una mayor expresión de HSP90AA1 en comparación con el gen C (Hu, et al, 2024).

Otro gen es el AVPR1A específicamente el SNP (rs210011420) el cual se relaciona con las vacas sometidas a ET, su producción de leche a los 305 días, no existe investigación que relacione genotipo fenotipo, además de ser un gen relacionado directamente con la regulación de la presión arterial sistémica, lo cual se asocia a la respuesta fisiológica que induce el ET, ya que el flujo sanguíneo en esta situación de estrés es dirigido a los tejidos periféricos para lograr enfriarla (Hernández et al., 2017).

Las frecuencias alélicas y genotípicas de los marcadores PRLR (rs135164815) y STAT4 (110344022) son mostradas en el cuadro 2, encontrados en este estudio como asociados a la termo-tolerancia. Los dos marcadores satisfacen la condición de tener $FAM > 0.10$, por lo tanto, son adecuados para su uso en estudios de selección asistida por marcadores (SAM). Los 2 SNP que resultaron asociados al indicador de tolerancia al calor (ITC) tienen un valor positivo, lo cual señala una mejoría en la producción de leche incluso en condiciones de alto ET (Proaño et al., 2021).

Tabla 2: frecuencias alélicas y genotípicas de los marcadores asociados al indicador de tolerancia al ET(Proaño et al., 2021).

SNP	Gen	Frecuencias alélicas	Frecuencias genotípicas
rs1351648115	PRLR	A= 0.75 G= 0.25	AA= 0.56 AG= 0.37 GG= 0.07
Rs10344022	STAT4	C= 0.32 T= 0.68	CC= 0.10 CT= 0.44 TT= 0.46

CONCLUSIONES

El ET afecta negativamente la productividad y reproducción del ganado lechero, especialmente en condiciones de altas temperaturas, alta humedad y baja circulación de aire. Los marcadores genéticos, especialmente los SNP, desempeñan un papel fundamental en la identificación de genes asociados con la resistencia al ET en las vacas Holstein. Estos marcadores permiten mejorar la capacidad de las vacas para adaptarse a ambientes calurosos y mantener su productividad en condiciones de ET. Por lo que es necesario documentar y definir a ciencia cierta cuales de estos marcadores tienen capacidad de generar, a través de programas de mejoramiento genético y de esa forma obtener animales genéticamente resistentes a ET, mejorando los índices productivos de los hatos lecheros y alcanzando mejores estándares de bienestar para las vacas, cabe recalcar que el progreso en el estudio de dichas mejoras genéticas abre una nueva puerta para el sector productivo y laboral.

LITERATURA CITADA

Al-Samarai, F. R., & Al-Kazaz, A. A. (2015). Molecular Markers: an Introduction and Applications. *European Journal Of Molecular Biotechnology*, 9(3), 118-130.

Amamou, H., Beckers, Y., Mahouachi, M., & Hammami, H. (2019). Thermotolerance indicators related to production and physiological responses to heat stress of holstein cows. *Journal of Thermal Biology* 82.

Badri T, Chen K, Alsiddig M, Li L, Cai Y, Wang G. (2018). Genetic polymorphism in Hsp90AA1 gene is associated with the thermotolerance in Chinese Holstein cows. *Cell Stress Chaperones*. *Cell Stress Chaperones*. 23(4):639-651.

Basiricó, L, Morera. P, Primi. V, Lacetera. N, Nardone. A y Bernabucci. U. (2011). Cellular thermotolerance is associated with heat shock protein 70.1 genetic polymorphisms in Holstein lactating cows. *cell stress and chaperones* 16:441–448.

Bernabucci, U., Biffani, L., Buggiotti, A., Vitali, A., Lacetera, N. y Nardone, A. (2013). The effects of heat stress in Italian Holstein dairy cattle. *Journal of Dairy Science*. 97 :471–486

Carmickle, A. T., Larson, C. C., Hernández, F. S., Pereira, J. M. V., Ferreira, F. C., Raimon, M. L. J., Jensen, L. M., Hansen, P. J., & Denicol, A. C. (2022). Physiological responses of Holstein calves and heifers carrying the SLICK1 allele to heat stress in California and Florida dairy farms. *Journal of Dairy Science*, 105.

Cerqueira, J., Araújo, J., Blanco-Penedo, I., Cantalapiedra, J., Silvestre, A., & Silva, S. (2016). Predicción de estrés térmico en vacas lecheras mediante indicadores ambientales y fisiológicos. *Archivos de Zootecnia*, 65(251)

Collier, R. J., Beede, D. K., Thatcher, W. W., Israel, L. A., & Wilcox, C. J. (1982). Influences of Environment and Its Modification on Dairy Animal Health and Production. *Journal of Dairy Science*, 65(11), 2213–2227.

Correa, A. Avendaño, L. López, M. A & Macías, U. (2022). Estrés por calor en ganado lechero con énfasis en la producción de leche y los hábitos de consumo de alimento y agua. Revisión. *Revista mexicana de ciencias pecuarias*, 13(2), 488-509.

Costamagna, D, Toffoli, G, Leva, P, Mendez, L y Taverna, M.(2024). Efecto del índice de temperatura - humedad sobre la producción de leche, la frecuencia de ordeño y el comportamiento de vacas en sistemas de ordeño automático pastoriles. *Archivos latinoamericanos de producción animal*. 32 (1).

Das, R., Sailo, L., Verma, N., Bharti, P., Saikia, J., Imtiwati, & Kumar, R. (2016). Impact of heat stress on health and performance of dairy animals: A review. In *Veterinary World* (Vol. 9, Issue 3, pp. 260–268).

Dash, S., Chakravarty, A. K., Singh, A., Upadhyay, A., Singh, M., & Yousuf, S. (2016). Effect of heat stress on reproductive performances of dairy cattle and buffaloes: A review. *Veterinary World*, 9(3), 235–244.

Dikmen, S., Khan, F. A., Huson, H. J., Sonstegard, T. S., Moss, J. I., Dahl, G. E., & Hansen, P. J. (2014). The SLICK hair locus derived from Senepol cattle confers thermotolerance to intensively managed lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 97(9), 5508–5520.

Divekar, B y Dharni, A. (2016). Heat stress management in dairy bovines: An overview. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry* 2016; 1(3): 19-23.

Elayadeth M. Aravindakshan T, Shane K, Nichola H, Tom H, Veerasamy S, Jordana R, Michael R. Size . (2018). does matter: Parallel evolution of adaptive thermal tolerance and body size facilitates adaptation to climate change in domestic cattle. Wiley, ecology and evolución.

Elsik, C. G., Tellam, R. L., Worley, K. C., Gibbs, R. A., Muzny, D. M., Weinstock, G. M., Adelson, D. L., Eichler, E. E., Elnitski, L., Guigó, R., Hamernik, D. L., Kappes, S. M., Lewin, H. A., Lynn, D. J., Nicholas, F. W., Raymond, A., Rijkels, M., Skow, L. C., Zhao, F.-Q. (2009). The Genome Sequence of Taurine Cattle: A Window to Ruminant Biology and Evolution. *Science*, 324(5926), 522–528.

Gerber, P.J., Steinfeld, H., Henderson, B., Mottet, A., Opio, C., Dijkman, J., Falcucci, A. & Tempio, G. (2013). Enfrentando el cambio climático a través de la ganadería – Una evaluación global de las emisiones y oportunidades de mitigación. Organización de las naciones unidas para la alimentación y la agricultura (FAO), Roma.

Grover, A & Sharma, P. (2016) Development and use of molecular markers: past and present, *Critical Reviews in Biotechnology*, 36:2, 290-302.

Hansen, P. J. (2019). Reproductive physiology of the heat-stressed dairy cow: implications for fertility and assisted reproduction. *Animal Reproduction*, 16(3), 497-507.

Herbut, P., Angrecka, S., & Walczak, J. (2018). Environmental parameters to assessing of heat stress in dairy cattle—a review. *International Journal of Biometeorology*.

Hernández, C. Sánchez, C., Zamorano, A. Luna, N. Rincón G, Medrano J, *et al.* (2017). Genotypes within the prolactin and growth hormone insulin-like growth factor-I pathways associated with milk production in heat stressed Holstein cattle: Genotypes and milk yield in heat stressed Holstein cows. *Genet Mol Res*;16(4):gmr16039821.

Hu L, Fang H, Abbas Z, Luo H, Brito LF, Wang Y, Xu Q. (2024). The HSP90AA1 gene is involved in heat stress responses and its functional genetic polymorphisms are associated with heat tolerance in Holstein cows. *J Dairy Sci.* 107(7):5132-5149.

Hyder, I, Manjari, P, Ravikanth, O, y Prasad, S. (2017). Thermotolerance in Domestic Ruminants: A HSP70 Perspective, *Heat Shock Proteins in Veterinary Medicine and Sciences* (pp.3-35).

Kadzere, C. ., Murphy, M. ., Silanikove, N., & Maltz, E. (2002). Heat stress in lactating dairy cows: a review. *Livestock Production Science*, 77(1), 59–91.

Karimi, M., Ghorbani, G., Kargar, S and Drackley, J. (2015). Late-gestation heat stress abatement on performance and behavior of Holstein dairy cows. American Dairy Science Association.

Londoño. M, Navas. A, Corrales. J, Fuentes. A & Bespalhok. C. (2022). DAILY TEMPERATURE VARIATIONS AND ITS IMPACT ON HIGH ALTITUDE DAIRY PRODUCTION. REVISTA INVESTIGACIONES AGROPECUARIAS. Vol.5(1): pp.18-25.

López, Z. (2010). Marcadores Genéticos, su detección y utilización como herramienta de selección en el ganado bovino ¿Qué es lo que se está haciendo en Tamaulipas? CienciaUAT. 4 (4).

Martínez Marin, A. L., (2006). Efectos climáticos sobre la producción del vacuno lechero: estres por calor. REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, VII(10)

Mellado. M, De Herrera. C, De Santiago. A, Veliz. F, Mellado. J y Garcia. Jose. 2023. Effect of heat stress and body condition score on the occurrence of puerperal disorders in Holstein cows. Journal of Agricultural Research 21 (2).

Molina B, Sánchez G and Stanislao. (2016). A conceptual model to describe heat stress in dairy cows from actual to questionable loops. Animal Sciences and Grasslands. 67 (1).

National Research Council, NRC (2001). Nutrient Requirements of Dairy Cattle. Seventh Edition. National Academy Press. Washington D.C.

Núñez Soto SG, Berruecos Villalobos JM, Cala Moreno N, Magaña-Monforte JG, OchoaGalván P, Ulloa-Arvizu R, Toledo-Alvarado HO. (2023). Asociación genómica para resistencia al estrés calórico en bovinos Pardo Suizo en Yucatán, México. Veterinaria México OA.;10.

Ortega, J y García. L. (2011). El genoma bovino, métodos y resultados de su análisis. Rev. MVZ Córdoba.16 (1)

Proaño, A., Luna, G., Juan, F., Milton G., Enns, R., Scott, E. Zamorano, R., Sánchez, M., Leyva, J, y Nevárez, P. (2021). Marcadores genéticos asociados a un indicador de tolerancia al estrés por calor en vacas Holstein lactantes del sur de Sonora México. *Revista latinoamericana de recursos naturales*. Ciudad Obregón, Sonora, México.

Radostits, O. M. 1. (2002). *Medicina veterinaria: Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino*. Madrid : McGraw-Hill Interamericana.

Ramírez-Rivera, E. J., Rodríguez-Miranda, J., Huerta-Mora, I. R., Cárdenas-Cágal, A., & Juárez-Barrientos, J. M. (2019). Tropical milk production systems and milk quality: a review. *Tropical Animal Health and Production*.

Ruiz. J, Vargas. B, Abarca. S y Hidalgo. G (2019). Efecto del estrés calórico sobre la producción del ganado lechero en Costa Rica. *Agronomía Mesoamericana*, vol. 30, núm 3. Universidad de costa rica.

Ruiz. P y Osorio. R. (2022). Propuesta metodológica para el análisis de confort térmico animal en zonas apartadas de Colombia. *Ingeniería, revista de la universidad de costa rica*. 33(1).

Sigdel. A, Abdollahi. R, Aguilar . I, Peñagaricano F. (2019). Whole genome mapping reveals novel genes and pathways involved in milk production under heat stress in US Holstein cows. *Front Genet*;10:928.

Silva, M; Almeida, G; Pandorfi, H; Moraes, A. Almeida G; Batista, P. Silva, R.; Oliveira, M. (2023). Thermal comfort and productive responses from 7/8 dutch-gir cows submitted to the cooling system. *Archivos de zootecnia*. 72 (279).

Vega-Murillo, V. E. ., Torres-Heredia, A. ., Barradas-Piña, F. T. ., Montero-Lagunes, M. ., Zárate Martínez, J. P. ., Guzmán-Rodríguez, L. F. ., Martínez-Velázquez, G. ., Ríos-Utrera, A. ., Montaña-Bermúdez, M. ., & Gudiño-Escandón, R. . S. . (2023). EXPRESIÓN DE GENES DE PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO EN BOVINOS DE DOBLE PROPÓSITO EXPUESTOS A CONDICIONES DE ESTRÉS CALÓRICO. *Chilean Journal of Agricultural & Animal Sciences*, 39(2), 156-163.

Vignal, A., Milan, D., SanCristobal, M., & Eggen, A. (2002). A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genetics Selection Evolution*, 34(3), 275-305

Zamorano, A. Medrano. Thomas M. Enns R. Speidel S. Sánchez-C. Luna N., Leyva C. Luna N. (2023) Genetic Markers Associated with Milk Production and Thermotolerance in Holstein Dairy Cows Managed in a Heat-Stressed Environment. *Biology*. 4;12 (5):679

