

REIVINDICACIONES

1. Un método de emparejamiento de un sujeto donante hembra y un sujeto receptor hembra para la fecundación *in vitro* que comprende las etapas de:
 - (1) obtener muestras microbianas de cada uno del sujeto donante hembra y del sujeto receptor hembra, en donde las muestras microbianas se obtienen de uno o más de fluidos vaginales, uterinos y foliculares y/o superficiales;
 - (2) identificar un perfil de microbioma para las muestras microbianas vaginales, uterinas y foliculares de cada sujeto donante hembra y cada sujeto receptor hembra; y
 - (3) obtener uno o más ovocitos u óvulos del sujeto donante hembra, fecundar uno o más de los ovocitos u óvulos mediante fecundación *in vitro*, e implantar el embrión fecundado en el sujeto receptor hembra si el perfil de microbioma del sujeto donante hembra y el perfil de microbioma del sujeto receptor hembra indican una tasa elevada de inicio de preñez y una conservación elevada de la preñez a término.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el perfil de microbioma folicular del sujeto donante hembra indica la calidad y la competencia de un ovocito para la producción de embriones *in vitro*, o indica un aumento en la cantidad de embriones producidos por el sujeto donante hembra.
3. El método de la reivindicación 1, en donde los perfiles de microbioma vaginal y uterino del sujeto receptor hembra indican un éxito elevado de preñez después de transferir el embrión al sujeto receptor hembra.
4. El método de la reivindicación 1, en donde los perfiles de microbioma se generan mediante amplificación y secuenciación de ARN ribosómico.
5. El método de la reivindicación 1, en donde los perfiles de microbioma comprenden taxonomía microbiana y abundancia microbiana relativa.
6. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto donante hembra y el sujeto receptor hembra son pequeños rumiantes.
7. El método de la reivindicación 6, en donde el pequeño rumiante se selecciona del grupo que consiste en vaca, ciervo, oveja, cabra y búfalo.
8. El método de la reivindicación 1, en donde el perfil de microbioma del sujeto donante hembra y el perfil de microbioma del sujeto receptor hembra indican una tasa de inicio de preñez superior al 75 % y conservación de la preñez superior al 90 %.
9. Un método para generar una base de datos de microbioma para emparejar un sujeto donante hembra y un sujeto receptor hembra para la fecundación *in vitro* que comprende las etapas de:
 - (1) extraer muestras microbianas de una población de sujetos donantes hembras y una población

de sujetos receptores hembras, en donde las muestras microbianas se obtienen de uno o más de fluidos vaginales, uterinos y foliculares y/o superficiales;

(2) identificar un perfil de microbioma para una o más de las muestras microbianas vaginales, uterinas y foliculares de cada sujeto de la población de sujetos donantes hembras y de la población de sujetos receptores hembras;

(3) obtener uno o más ovocitos u óvulos de uno o más sujetos en la población de sujetos donantes hembras, fecundar uno o más de los ovocitos u óvulos mediante fecundación *in vitro* e implantar el embrión fecundado en uno o más sujetos de la población de sujetos receptores hembras; y

(4) identificar una asociación del perfil de microbioma, para una o más de las muestras microbianas vaginales, uterinas y foliculares de uno o más de los sujetos donantes hembras y los sujetos receptores hembras, con una tasa elevada de éxito de fecundación *in vitro*.

10. El método de la reivindicación 9, en donde el perfil de microbioma folicular del sujeto donante hembra indica la calidad y la competencia de un ovocito para la producción de embriones *in vitro*, o indica un aumento en la cantidad de embriones producidos por el sujeto donante hembra.

11. El método de la reivindicación 9, en donde los perfiles de microbioma vaginal y uterino del sujeto receptor hembra indican un éxito elevado de preñez después de transferir el embrión al sujeto receptor hembra.

12. El método de la reivindicación 9, en donde los perfiles de microbioma se generan mediante amplificación y secuenciación de ARN ribosómico.

13. El método de la reivindicación 9, en donde los perfiles de microbioma comprenden taxonomía microbiana y abundancia microbiana relativa.

14. El método de la reivindicación 9, en donde se identifica un perfil de microbioma para una o más de las muestras microbianas vaginales, uterinas y foliculares para al menos 300 sujetos donantes hembras y al menos 300 sujetos receptores hembras.

15. El método de la reivindicación 9, en donde el perfil de microbioma para una o más muestras microbianas vaginales, uterinas y foliculares se identifica para los sujetos donantes hembras y para los sujetos receptores hembras clasificados en uno o más intervalos de edad.

16. El método de la reivindicación 9, en donde la población de sujetos donantes hembras y la población de sujetos receptores hembras son pequeños rumiantes.

17. El método de la reivindicación 16, en donde el pequeño rumiante se selecciona del grupo que consiste en vaca, ciervo, oveja, cabra y búfalo.

18. Un método para mejorar la tasa de éxito de la preñez por fecundación *in vitro* que comprende las

etapas de:

(1) obtener muestras microbianas de uno o más de un sujeto donante hembra y de un sujeto receptor hembra, en donde las muestras microbianas se obtienen de uno o más de fluidos vaginales, uterinos y foliculares y/o superficiales;

5 (2) identificar un perfil de microbioma para una o más de las muestras microbianas vaginales, uterinas y foliculares de uno o más del sujeto donante hembra y del sujeto receptor hembra; y

 (3) administrar una intervención a uno o más del sujeto donante hembra y el sujeto receptor hembra, en donde la intervención es eficaz para proporcionar a uno o más sujetos donantes hembras y sujetos receptores hembras un perfil de microbioma asociado con una tasa elevada de éxito de fecundación
10 *in vitro*.

19. El método de la reivindicación 18, en donde la intervención se administra al sujeto donante hembra y es eficaz para proporcionar un perfil de microbioma del líquido folicular y/o superficial que se asocia con una calidad y competencia elevadas de los ovocitos para la producción de embriones *in vitro*, o un
15 aumento en la cantidad de embriones producidos por el sujeto donante hembra.

20. El método de la reivindicación 18, en donde la intervención se administra al sujeto receptor hembra y es eficaz para proporcionar un perfil de microbioma del fluido vaginal y uterino y/o superficial que se asocia con un éxito elevado de preñez luego de la transferencia del embrión.

20

21. El método de la reivindicación 18, en donde los perfiles de microbioma se generan mediante amplificación y secuenciación de ARN ribosómico.

22. El método de la reivindicación 18, en donde los perfiles de microbioma comprenden taxonomía
25 microbiana y abundancia microbiana relativa.

23. El método de la reivindicación 18, en donde los sujetos donantes hembras y los sujetos receptores hembras son pequeños rumiantes.

30 24. El método de la reivindicación 23, en donde el pequeño rumiante se selecciona del grupo que consiste en vaca, ciervo, oveja, cabra y búfalo.

25. El método de la reivindicación 15, en donde la intervención es un antibiótico.

35 26. El método de la reivindicación 15, en donde la intervención es uno o más microbios.

27. El método de la reivindicación 15, en donde la intervención es un prebiótico.

28. El método de la reivindicación 15, en donde la intervención se administra en la cavidad vaginal
40 del sujeto donante hembra o el sujeto receptor hembra.

29. Un kit para emparejar un sujeto donante hembra y un sujeto receptor hembra para la fecundación *in vitro* que comprende:

(1) una o más herramientas analíticas para determinar un perfil de microbioma de uno o más fluidos foliculares, vaginales y uterinos y/o superficiales del sujeto donante hembra y del sujeto receptor hembra;

(2) un transmisor para comunicar/conectar una base de datos de uno o más perfiles de microbioma de uno o más de un líquido folicular, vaginal y uterino y/o superficial;

(3) un dispositivo para comparar el perfil de microbioma de uno o más de un líquido folicular, vaginal y uterino y/o superficial del sujeto donante hembra y del sujeto receptor hembra con la base de datos de uno o más perfiles de microbioma para identificar qué sujetos donantes hembras y qué sujetos receptores hembras tienen perfiles de microbioma que indiquen una tasa elevada de éxito de la fecundación *in vitro*; y

(4) instrucciones para su uso.

30. El kit de la reivindicación 29, en donde una o más de las herramientas analíticas para determinar un perfil de microbioma comprenden reactivos para la amplificación y la secuenciación del ARN ribosómico.

31. El kit de la reivindicación 29, en donde los perfiles de microbioma comprenden taxonomía microbiana y abundancia microbiana relativa.

32. El kit de la reivindicación 29, en donde los sujetos donantes hembras y los sujetos receptores hembras son pequeños rumiantes.

33. El kit de la reivindicación 32, en donde el pequeño rumiante se selecciona del grupo que consiste en vaca, ciervo, oveja, cabra y búfalo.

34. El kit de la reivindicación 29, en donde una o más de las herramientas analíticas comprenden un ensayo colorimétrico.

35. El kit de la reivindicación 29, en donde una o más de las herramientas analíticas comprenden un dispositivo de secuenciación.

36. Un método para seleccionar un sujeto donante hembra para la fecundación *in vitro* que comprende las etapas de:

(1) obtener muestras microbianas vaginales del sujeto donante hembra;

(2) identificar un perfil de microbioma para las muestras microbianas vaginales del sujeto donante hembra; y

(3) obtener uno o más ovocitos u óvulos del sujeto donante hembra para la fecundación *in vitro* cuando el perfil de microbioma para las muestras microbianas vaginales indique que el sujeto donante hembra producirá un número elevado de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste de ovocitos, óvulos y embriones.

37. El método de la reivindicación 36, en donde el perfil del microbioma vaginal del sujeto donante hembra está asociado a una producción promedio de más de 4 de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en ovocitos, óvulos y embriones.

5

38. El método de la reivindicación 36, en donde los perfiles de microbioma se generan mediante amplificación y secuenciación de ARN ribosómico.

39. El método de la reivindicación 36, en donde los perfiles de microbioma comprenden taxonomía microbiana y abundancia microbiana relativa.

10

40. El método de la reivindicación 36, en donde el sujeto donante hembra es un pequeño rumiante.

41. El método de la reivindicación 40, en donde el pequeño rumiante se selecciona del grupo que consiste en vaca, ciervo, oveja, cabra y búfalo.

15

42. El método de la reivindicación 36, en donde el perfil de microbioma que indica que el sujeto donante hembra produce una cantidad elevada de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en ovocitos, óvulos y embriones comprende:

una abundancia relativa más baja de uno o más de *Mogibacterium*, *Mobilibacterium*, *Planococcus* y

20 *Salinicoccus* sin clasificar; y/o

una abundancia relativa más elevada de uno o más de *Anaerofustis*, *Bacteriodaceae*, *Abiotrophia*, *Akkermansiaceae*, *Liberibacter*, *Halomonas*, *Exiguobacterium*, *Gemmatirosa*, *Pseudomonas litoralis*, *Prodoshia sp D12*, *Oscillatoriohaptophyceae*, *Negativibacillus massiliensis*, *Ruminiclostridium*, *Suicoccus* y *Pseudomonas saudimassiliensis*.

25

43. Un método para generar una base de datos de microbioma para seleccionar un sujeto donante hembra para la fecundación *in vitro* que comprende las etapas de:

(1) extraer muestras microbianas vaginales de una población de sujetos donantes hembras;

(2) identificar un perfil de microbioma para las muestras microbianas vaginales de cada sujeto de

30 la población de sujetos donantes hembras;

(3) obtener ovocitos u óvulos de cada sujeto en la población de sujetos donantes hembras y contar la cantidad de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en ovocitos, óvulos y embriones producidos; y

(4) identificar una asociación del perfil de microbioma para las muestras microbianas vaginales

35 con la producción de una cantidad elevada de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en ovocitos, óvulos y embriones.

44. El método de la reivindicación 43, en donde el perfil del microbioma vaginal del sujeto donante hembra está asociado a una producción promedio de más de 4 de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en ovocitos, óvulos y embriones.

40

45. El método de la reivindicación 43, en donde los perfiles de microbioma se generan mediante amplificación y secuenciación de ARN ribosómico.

46. El método de la reivindicación 43, en donde los perfiles de microbioma comprenden taxonomía microbiana y abundancia microbiana relativa.

47. El método de la reivindicación 43, en donde el sujeto donante hembra es un pequeño rumiante.

48. El método de la reivindicación 47, en donde el pequeño rumiante se selecciona del grupo que consiste en vaca, ciervo, oveja, cabra y búfalo.

49. El método de la reivindicación 43, en donde el perfil de microbioma que indica que el sujeto donante hembra produce una cantidad elevada de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en ovocitos, óvulos y embriones comprende:

una abundancia relativa más baja de uno o más de *Mogibacterium*, *Mobilibacterium*, *Planococcus* y *Salinicoccus* sin clasificar; y/o

una abundancia relativa más elevada de uno o más de *Anaerofustis*, *Bacteriodaceae*, *Abiotrophia*, *Akkermansiaceae*, *Liberibacter*, *Halomonas*, *Exiguobacterium*, *Gemmatirosa*, *Pseudomonas litoralis*, *Prodoshia* sp D12, *Oscillatoriohyphycideae*, *Negativibacillus massiliensis*, *Ruminiclostridium*, *Suicoccus* y *Pseudomonas saudimassiliensis*.

50. Un método para mejorar la tasa de éxito de la preñez por fecundación *in vitro* que comprende las etapas de:

(1) obtener muestras microbianas vaginales de un sujeto donante hembra;

(2) identificar un perfil de microbioma para las muestras microbianas vaginales; y

(3) administrar una intervención al sujeto donante hembra, en donde la intervención es eficaz para proporcionar al sujeto donante hembra un perfil de microbioma asociado a una producción elevada de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en ovocitos, óvulos y embriones.

51. El método de la reivindicación 50, en donde el perfil del microbioma vaginal del sujeto donante hembra está asociado a una producción promedio de más de 4 de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en ovocitos, óvulos y embriones.

52. El método de la reivindicación 50, en donde los perfiles de microbioma se generan mediante amplificación y secuenciación de ARN ribosómico.

53. El método de la reivindicación 50, en donde los perfiles de microbioma comprenden taxonomía microbiana y abundancia microbiana relativa.

54. El método de la reivindicación 50, en donde el sujeto donante hembra es un pequeño rumiante.

55. El método de la reivindicación 54, en donde el pequeño rumiante se selecciona del grupo que

consiste en vaca, ciervo, oveja, cabra y búfalo.

56. El método de la reivindicación 50, en donde el perfil de microbioma que indica que el sujeto donante hembra produce una cantidad elevada de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en ovocitos, óvulos y embriones comprende:

una abundancia relativa más baja de uno o más de *Mogibacterium*, *Mobilibacterium*, *Planococcus* y *Salinicoccus* sin clasificar; y/o

una abundancia relativa más elevada de uno o más de *Anaerofustis*, *Bacteriodaceae*, *Abiotrophia*, *Akkermansiaceae*, *Liberibacter*, *Halomonas*, *Exiguobacterium*, *Gemmatirosa*, *Pseudomonas litoralis*, *Prodoshia* sp D12, *Oscillatoriohaptophyceae*, *Negativibacillus massiliensis*, *Ruminiclostridium*, *Suicoccus* y *Pseudomonas saudimassiliensis*.

57. El método de la reivindicación 50, en donde la intervención es un antibiótico.

58. El método de la reivindicación 50, en donde la intervención es uno o más microbios.

59. El método de la reivindicación 50, en donde la intervención es un prebiótico.

60. El método de la reivindicación 50, en donde la intervención se administra en la cavidad vaginal del sujeto donante hembra.

61. El método de la reivindicación 50, en donde la intervención es uno o más microbios que comprenden uno o más de *Anaerofustis*, *Bacteriodaceae*, *Abiotrophia*, *Akkermansiaceae*, *Liberibacter*, *Halomonas*, *Exiguobacterium*, *Gemmatirosa*, *Pseudomonas litoralis*, *Prodoshia* sp D12, *Oscillatoriohaptophyceae*, *Negativibacillus massiliensis*, *Ruminiclostridium*, *Suicoccus* y *Pseudomonas saudimassiliensis*.

62. El método de la reivindicación 50, en donde la intervención es eficaz para disminuir la abundancia relativa de uno o más de *Mogibacterium*, *Mobilibacterium*, *Planococcus* y *Salinicoccus* sin clasificar y es eficaz para aumentar la abundancia relativa de uno o más de *Anaerofustis*, *Bacteriodaceae*, *Abiotrophia*, *Akkermansiaceae*, *Liberibacter*, *Halomonas*, *Exiguobacterium*, *Gemmatirosa*, *Pseudomonas litoralis*, *Prodoshia* sp D12, *Oscillatoriohaptophyceae*, *Negativibacillus massiliensis*, *Ruminiclostridium*, *Suicoccus* y *Pseudomonas saudimassiliensis*.

63. Un kit para seleccionar un sujeto donante hembra para la fecundación *in vitro* que comprende:

(1) una o más herramientas analíticas para determinar un perfil de microbioma de una muestra microbiana vaginal del sujeto donante hembra;

(2) un transmisor para comunicar/conectar una base de datos de uno o más perfiles de microbioma de muestras microbianas vaginales;

(3) un dispositivo para comparar el perfil de microbioma de la muestra microbiana vaginal del sujeto donante hembra y con la base de datos de uno o más perfiles de microbioma para identificar qué

sujetos donantes hembras tienen perfiles de microbioma que indiquen una producción elevada de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en ovocitos, óvulos y embriones; y

(4) instrucciones para su uso.

- 5 64. El kit de la reivindicación 63, en donde el perfil del microbioma vaginal del sujeto donante hembra está asociado a una producción promedio de más de 4 de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en ovocitos, óvulos y embriones.
- 10 65. El kit de la reivindicación 63, en donde los perfiles de microbioma se generan mediante amplificación y secuenciación de ARN ribosómico.
66. El kit de la reivindicación 63, en donde los perfiles de microbioma comprenden taxonomía microbiana y abundancia microbiana relativa.
- 15 67. El kit de la reivindicación 63, en donde el sujeto donante hembra es un pequeño rumiante.
68. El kit de la reivindicación 67, en donde el pequeño rumiante se selecciona del grupo que consiste en vaca, ciervo, oveja, cabra y búfalo.
- 20 69. El método de la reivindicación 63, en donde el perfil de microbioma que indica que el sujeto donante hembra produce una cantidad elevada de cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en ovocitos, óvulos y embriones comprende:
una abundancia relativa más baja de uno o más de *Mogibacterium*, *Mobilibacterium*, *Planococcus* y *Salinicoccus* sin clasificar; y/o
25 una abundancia relativa más elevada de uno o más de *Anaerofustis*, *Bacteriodaceae*, *Abiotrophia*, *Akkermansiaceae*, *Liberibacter*, *Halomonas*, *Exiguobacterium*, *Gemmatirosa*, *Pseudomonas litoralis*, *Prodoshia* sp D12, *Oscillatoriohyphycideae*, *Negativibacillus massiliensis*, *Ruminiclostridium*, *Suicoccus* y *Pseudomonas saudimassiliensis*.
- 30 70. El kit de la reivindicación 63, en donde una o más de las herramientas analíticas comprenden un ensayo colorimétrico.
71. El kit de la reivindicación 73, en donde una o más de las herramientas analíticas comprenden un dispositivo de secuenciación.
- 35 72. El método o kit de cualquiera de las reivindicaciones 36-71, en donde las abundancias relativas más elevadas o más bajas son aquellas determinadas por análisis discriminante lineal (LDA) combinado con mediciones de tamaño efectivo (LEfSe).