

SISTEMAS Y MÉTODOS PARA MEJORAR LA SALUD Y EL RENDIMIENTO DEL GANADO

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reclama prioridad a la solicitud provisional de EE. UU. número 63/231,320 presentada el 10 de agosto de 2021, cuyos contenidos están incorporados en el presente documento.

10 ANTECEDENTES

La salud gastrointestinal desempeña un papel crucial en la seguridad, eficiencia y rentabilidad de la producción de ganado destinado al consumo humano. Una salud deficiente contribuye a brotes de patógenos transmitidos por los alimentos, una productividad reducida y menores rendimientos económicos. Las causas o factores que contribuyen a una mala salud gastrointestinal son complejas, y el malestar gastrointestinal puede ser provocado por una variedad de variables y factores.

Actualmente, la mayoría de las investigaciones sobre la salud gastrointestinal en el ganado se compone de estudios reductivos centrados en un rango estrecho de variables. Este enfoque es inherentemente limitado, ya que no imita ni considera de otra manera las condiciones a las que se enfrenta el ganado en entornos de producción, dejando a los investigadores con muy poca información sobre cómo afectan la salud intestinal y qué impacto puede tener la salud intestinal en la salud general y el rendimiento del ganado. No se conocen sistemas capaces de rastrear variables en juego en la salud gastrointestinal, la expresión génica y la histología, o una combinación de estas, como medio para prever cambios en el estado de salud del intestino u otras condiciones de salud con el objetivo de mejorar la salud general y el rendimiento del ganado.

RESUMEN

La presente invención proporciona métodos para mejorar la salud, el rendimiento, o una combinación de ambos, para uno o más animales de ganado. El método incluye los pasos de:

(a) obtener un primer conjunto de datos de biomarcadores de uno o más animales de ganado que necesitan mejorar en salud, rendimiento, o una combinación de ambos, siendo el primer conjunto de datos de biomarcadores que incluye datos de biomarcadores obtenidos de análisis histopatológicos de tejidos, análisis de expresión génica intestinal, análisis de la microbiota gastrointestinal, o una combinación de estos;

(b) obtener un conjunto de datos históricos de biomarcadores de una base de datos, en el que el conjunto de datos históricos incluye:

(i) datos medidos previamente de análisis histopatológicos de tejidos, análisis de expresión génica intestinal, análisis de la microbiota gastrointestinal, o una combinación de estos;

(ii) datos obtenidos de una o más bases de datos externas; o

(iii) una combinación de ambos;

(c) procesar el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos históricos de biomarcadores utilizando al menos un algoritmo ejecutado por al menos un procesador para identificar al menos una correlación entre el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos históricos de biomarcadores;

(d) generar al menos una intervención sugerida predicha para mejorar la salud, el rendimiento, o una combinación de ambos;

(e) generar un informe que incluya al menos una intervención sugerida;

(f) transmitir el informe al propietario del ganado, en el que el informe es visible en una interfaz para el propietario del ganado.

(g) confirmar o denegar la aceptación del informe por parte del propietario del ganado.

Según una realización, al confirmar la aceptación del informe, el propietario del ganado introduce al menos una intervención en uno o más animales de ganado.

Según una realización, el método incluye además el paso de generar un segundo conjunto de datos de biomarcadores del mismo o diferentes animales de ganado que necesitan mejorar en salud, rendimiento, o una combinación de ambos, de los cuales se obtuvo el primer conjunto de datos de biomarcadores, y al generar un segundo conjunto de datos de biomarcadores, se repiten los pasos (b)-(g). Según

una realización, el análisis histopatológico de tejidos incluye el paso de asignar una puntuación a cada uno de uno o más rasgos observados seleccionados del grupo que consiste en gravedad de la inflamación tisular, inmunidad linfoide, presencia de organismos microbianos, integridad de la mucosa, hiperplasia, infiltración de células inmunitarias, desprendimiento de células, necrosis, vascularización y arquitectura general. Según una realización, al menos una intervención incluye alimentar al ganado con una receta de alimento personalizada, modificar el consumo de agua y administrar uno o más suplementos, medicamentos, enzimas, prebióticos o probióticos al ganado. Según una realización, la receta de alimento personalizada incluye un cambio en la ingesta de proteínas, vitaminas, minerales o calorías. Según una realización, los datos de expresión génica intestinal se obtienen de un gen huésped de ganado seleccionado del grupo que consiste en interleucinas (IL), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), factor de crecimiento transformador beta (TGF-beta), interferón gamma (IFN-gamma), genes de diferenciación de células (CD), ocludina, zonula occludens, claudinas, genes de mucina, factor nuclear kappa B (NFkB), factor de necrosis tumoral inducido por lipopolisacáridos (LITAF), receptores tipo toll (TLR), inmunoglobulina A secretora (sIgA) y beta-defensinas. Según una realización, el análisis de la microbiota gastrointestinal incluye el(los) paso(s) de:

evaluar la diversidad del microbioma, incluida la diversidad alfa y beta; realizar un análisis de abundancia diferencial del microbioma; o una combinación de ambos.

Según una realización, la(s) base(s) de datos externa(s) está(n) en comunicación inalámbrica con uno o más servicios de datos que ayudan y proporcionan datos históricos de biomarcadores de terceros relacionados con el diagnóstico de enfermedades, medicamentos recetados, datos de evaluación de la salud, análisis histopatológicos de tejidos, análisis de expresión génica intestinal y análisis de la microbiota gastrointestinal.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1 es un diagrama de flujo que ilustra un método para mejorar la salud, el

rendimiento, o una combinación de ambos, para uno o más animales de ganado según una realización.

FIG. 2 ilustra una realización de los componentes del sistema utilizados para mejorar la salud, el rendimiento, o una combinación de ambos, para uno o más animales de ganado.

FIG. 3 ilustra una realización del método y sistema para mejorar la salud o el rendimiento de pollos de engorde basado en la concentración de calcio y la presencia o ausencia de un metabolito de la vitamina D en la dieta de los pollos de engorde.

FIG. 4 muestra un gráfico de líneas que ilustra la prevalencia de Unidades Taxonómicas Operativas (OTUs) en muestras experimentales de pollos de engorde según un ejemplo experimental.

FIG. 5 muestra un gráfico de puntos que ilustra el análisis de secuencias diferencialmente abundantes asociadas con una comparación de pollos de engorde sujetos a intervención de vitamina D versus pollos de engorde no sujetos a intervención de vitamina D (sobreabundantes versus subabundantes).

FIG. 6 muestra un gráfico de barras apiladas que ilustra las puntuaciones histopatológicas en el ciego agregadas por intervención.

FIG. 7 muestra gráficos de violín que ilustran el impacto de la intervención de vitamina D en la expresión de IL10 tanto en el ciego como en el íleon, donde la suplementación estimula efectos opuestos.

FIG. 8 muestra un gráfico de puntos que ilustra el análisis de regresión demostrado entre una proporción, denominada Ratio 3 (*Lactobacillus*/resto de los géneros), y la expresión de MUC2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción se detallará a continuación con referencia a ejemplos de realización. Estas ejemplificaciones se proporcionan para que esta descripción sea completa y exhaustiva, y transmita completamente el alcance de la misma a aquellos expertos en la materia. De hecho, la presente descripción puede adoptar muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones aquí expuestas; más bien, estas realizaciones se proporcionan para que esta

descripción cumpla con los requisitos legales aplicables.

Las realizaciones descritas a continuación pueden asumir diversas orientaciones y secuencias de pasos alternativas, excepto cuando se especifique expresamente lo contrario. Los dispositivos específicos y cualquier proceso relacionado ilustrado en los dibujos adjuntos y descritos en la siguiente especificación son simplemente ejemplos de realizaciones de los conceptos innovadores definidos en las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, las dimensiones específicas y otras características físicas relacionadas con las realizaciones aquí divulgadas no deben considerarse limitativas, a menos que las reivindicaciones indiquen expresamente lo contrario.

Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "el" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término "ganado" se refiere a uno o más animales mantenidos o criados en un entorno agrícola o de granja, ya sea por placer o con fines lucrativos.

Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término "manada" se refiere a dos o más animales de ganado de la misma especie que viven juntos en un grupo social.

Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término "medicamento" se refiere a una sustancia utilizada con fines de tratamiento médico. Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término "servidor" se refiere a una computadora en una red utilizada para procesar y proporcionar datos a otras computadoras o componentes.

Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término "base de datos" se refiere a una estructura de datos o una colección organizada de datos electrónicos que es electrónicamente accesible.

Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término "tracto digestivo" se refiere al sistema digestivo del ganado.

Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término "microbioma" se refiere a todo el hábitat del tracto digestivo del ganado, incluidos los genomas de los microorganismos, los propios microorganismos y el entorno del

tracto digestivo del ganado.

Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término "microbiota" se refiere a bacterias, virus, hongos y otros microorganismos presentes en un entorno singular, como el tracto digestivo del ganado.

- 5 Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término "biomarcador" se refiere a cualquier característica microbiana, cualquier característica de expresión génica, cualquier característica histopatológica, o cualquier combinación de estas, que pueda relacionarse, inferir o predecir alguna otra característica de interés relacionada con la salud del ganado, el rendimiento
10 del ganado, la productividad del ganado o la gestión del ganado.

Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término "salud" se refiere al estado (ausencia o presencia) de enfermedad o funcionamiento normal de un animal de ganado. Los indicadores o métricas de salud pueden incluir, entre otros, la temperatura corporal; el peso corporal; la marcha;

- 15 frecuencia respiratoria; comportamiento del rebaño; condición del pelaje, piel o características; niveles medidos de proteínas, metabolitos o expresión génica; estado de infección (parásitos, patógenos, etc.) y microbioma intestinal.

Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término "rendimiento" se refiere a la capacidad de un animal para exhibir una tarea
20 ecológicamente relevante, como correr, saltar, alimentarse, volar, caminar, comunicarse, producir un producto secundario (por ejemplo, huevos o leche), así como exhibir un peso (por ejemplo, peso final) y contenido muscular que es deseable para producir un producto comercializable/vendible.

- Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, la frase
25 "mejorar la salud y el rendimiento del ganado" se refiere a la capacidad de los sistemas y métodos proporcionados aquí para impactar positivamente al menos una métrica, indicador o tarea asociada con la salud, el rendimiento, o ambos, salud y rendimiento.

- Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término
30 "correlación" se refiere a una relación cuantificable entre dos o más variables. La relación puede cuantificarse a través de una variedad de métodos estadísticos y de aprendizaje automático, puede tener asociado un nivel de confianza y puede dar

lugar a la generación de una o más intervenciones sugeridas.

Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, el término "intervención" se refiere a uno o más cambios o adiciones sugeridos relacionados con la receta de alimentos, la ingesta de agua, suplementos, medicamentos, enzimas, prebióticos, probióticos para el ganado, o cualquier otro cambio o adición considerado adecuado para mejorar la salud, el rendimiento, o una combinación de ambos.

Descripción general de sistemas y métodos

La presente descripción proporciona un método para mejorar la salud, el rendimiento, o una combinación de ambos, para uno o más animales de ganado. Los sistemas y métodos actuales también tienen la capacidad de predecir una intervención apropiada para mejorar la salud animal, el rendimiento o una combinación de ambos, basada en un primer conjunto de datos de biomarcadores (por ejemplo, un conjunto de datos de biomarcadores inicial o actual) obtenido de un ganado objetivo que busca mejorar la salud y el rendimiento, y un conjunto de datos de biomarcadores históricos obtenido de ganado previamente analizado (animal individual o normalizado en todo un rebaño de ganado). La presente descripción representa un avance sustancial sobre el estado actual de la técnica, que depende de que el propietario de ganado compre alimentos para el ganado u otros suplementos basados en parámetros o datos limitados, como el peso del ganado. Estos parámetros limitados a menudo se utilizan como medidas sustitutas de estados no observados o no medidos en el sistema gastrointestinal (composición del microbioma, grado de inflamación o daño), que no se obtienen típicamente de manera regular. El propietario de ganado suele experimentar con tales alimentos y suplementos con la esperanza de encontrar sin rumbo una combinación que mejore la salud y el rendimiento. La presente descripción proporciona una intervención personalizada y predicha para mejorar la salud y el rendimiento basada en datos de biomarcadores que son personalizados y relevantes para el ganado que busca tales mejoras. Al mejorar la salud, el rendimiento o una combinación de ambos del ganado, se predice que el propietario de ganado se beneficiará de mayores ganancias. Por ejemplo, si el ganado es un rebaño de ganado vacuno, se mejorará

la rentabilidad del propietario de ganado al tener ganado más pesado y saludable que proporcionará más carne al momento del sacrificio.

Una realización del método 100 para mejorar la salud, el rendimiento, o una combinación de ambos, para uno o más animales de ganado se presenta en la FIG.

- 5 1. El método incluye el paso 102 de obtener un primer conjunto de datos de biomarcadores de uno o más animales de ganado que necesitan mejorar en salud, rendimiento, o una combinación de ambos, siendo el conjunto de datos de biomarcadores que incluye datos obtenidos de análisis histopatológicos de tejidos, análisis de expresión génica intestinal, análisis de la microbiota gastrointestinal, o
10 una combinación de estos. El método también incluye el paso 104 de obtener un conjunto de datos de biomarcadores históricos de una base de datos, en el que el conjunto de datos históricos incluye datos medidos previamente de análisis histopatológicos de tejidos, análisis de expresión génica intestinal, análisis de la microbiota gastrointestinal, o una combinación de estos. El método también incluye
15 el paso 106 de procesar el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos de biomarcadores históricos utilizando al menos un algoritmo ejecutado por al menos un procesador para identificar al menos una correlación estadísticamente significativa entre el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos de biomarcadores históricos.
- 20 El método también incluye el paso 108 de generar al menos una intervención predicha para mejorar la salud, el rendimiento, o una combinación de ambos. Se utiliza al menos un algoritmo ejecutado por al menos un procesador para identificar o predecir al menos una intervención.
- El método también incluye el paso 110 de generar un informe que incluye al menos
25 una intervención sugerida predicha para mejorar la salud, el rendimiento, o una combinación de ambos. El método también incluye el paso 112 de transmitir el informe a un propietario del ganado, donde el informe es visible en una interfaz para el propietario del ganado. El método también incluye el paso 114 de confirmar o rechazar la aceptación del informe por parte del propietario del ganado.
- 30 Los sistemas y métodos actuales también pueden obtener datos relacionados con varios parámetros físicos y ambientales individuales del ganado. Estos parámetros físicos y ambientales pueden ser proporcionados directamente por el propietario del

ganado. Alternativamente, los sistemas también pueden incluir sensores para obtener los datos físicos y ambientales. Los datos físicos y ambientales pueden estar relacionados con el peso del ganado, el nivel de actividad del ganado, el nivel de amoníaco del ganado, la temperatura corporal, el peso corporal, la ingesta de agua o el pH corporal.

El conjunto de datos de biomarcadores históricos puede mantenerse en una base de datos para facilitar el acceso y actualizarse continuamente con datos de diversas fuentes, como la literatura o datos de biomarcadores anteriores obtenidos de ganado similar en una región geográfica similar. El conjunto de datos históricos puede utilizarse para generar una línea de base de biomarcadores esperados por animal, por granja o por grupo, lo que permite generalizaciones entre áreas geográficas, perfiles nutricionales y líneas genéticas. Tanto el primer conjunto de datos de biomarcadores como el conjunto de datos de biomarcadores históricos incluyen datos de análisis histopatológicos de tejidos, análisis de expresión génica intestinal, análisis de la microbiota gastrointestinal, o cualquier combinación de estos.

Los sistemas y métodos actuales procesan el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos históricos utilizando al menos un algoritmo ejecutado por al menos un procesador para identificar al menos una correlación estadísticamente significativa entre el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos históricos. Los datos físicos y ambientales también pueden procesarse.

Al proporcionar un sistema y método que pueden evaluar el entorno del ganado y varios parámetros de salud física y gastrointestinal del ganado, se genera o prepara un informe personalizado o un plan de mejora de salud y rendimiento para el propietario del ganado basado en la correlación estadísticamente significativa entre el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos históricos. El informe establece al menos una intervención sugerida que se predice que mejorará la salud y el rendimiento del ganado. La intervención está personalizada y predicha para mejorar no solo la salud gastrointestinal, sino la salud general y el rendimiento del ganado. El propietario del ganado puede confirmar o aprobar (y de otro modo implementar) al menos una intervención establecida en el informe.

Componentes del sistema

Los sistemas proporcionados incluyen una variedad de componentes. Una realización de la arquitectura de componentes del sistema 200 se presenta en la FIG. 2.

Diversos componentes 202 del sistema 200 pueden utilizarse para obtener o generar el primer conjunto de datos de biomarcadores. Estos componentes 202 incluyen, entre otros, un sistema de puntuación de análisis histopatológico, equipos de reacción en cadena de la polimerasa (por ejemplo, qPCR) y equipos de secuenciación, cada uno de los cuales se describe aquí.

Según una realización, el sistema 200 incluye almacenamiento en la nube 204. El almacenamiento en la nube 204 puede incluir una o más bases de datos, como bases de datos relacionales. Según una realización, el almacenamiento en la nube 204 puede recibir (por ejemplo, de forma inalámbrica) y almacenar el primer conjunto de datos de biomarcadores.

Según una realización, se proporciona una base de datos de marcadores históricos 206 que almacena y mantiene los conjuntos de datos de biomarcadores históricos según lo proporcionado aquí. La base de datos de marcadores históricos 206 puede almacenar datos de biomarcadores históricos que incluyen conjuntos de datos que anteriormente se consideraron como primeros datos de biomarcadores según lo descrito aquí, pero que se reclasificaron como datos de biomarcadores históricos después del procesamiento inicial. Según una realización, se reciben todos los datos históricos, se estandarizan o normalizan y se almacenan para su uso posterior. Según una realización, todos los datos estándar se limpian y agregan antes de un procesamiento adicional.

La base de datos de marcadores históricos 206 puede mantener una o más licencias para acceder a una o más bases de datos externas que, a su vez, tienen licencias o acceso de comunicación inalámbrica a uno o más servicios de datos que ayudan y proporcionan datos de biomarcadores históricos de terceros relacionados con el diagnóstico de enfermedades, medicamentos recetados, datos de evaluación de la salud, análisis histopatológico de tejidos, análisis de expresión génica intestinal y análisis de la microbiota gastrointestinal. La al menos una base

de datos externa 208 puede tener licencias, acceso o almacenamiento para datos de investigación de terceros y datos basados en la literatura que se actualizan continuamente con datos obtenidos y suministrados en tiempo real o sustancialmente en tiempo real. Los datos de biomarcadores históricos pueden

5 incluir varios datos estandarizados con respecto a cada uno de los perfiles de salud de tipos particulares de ganado y la información genética de tipos particulares de ganado (rebaño o ganado individual). Según una realización, la base de datos de marcadores históricos 206 almacena y mantiene diversos datos de biomarcadores históricos relacionados con análisis histopatológicos de tejidos previamente

10 adquiridos, análisis de expresión génica intestinal, análisis de la microbiota gastrointestinal, o una combinación de estos, para cada uno de los perfiles de salud de tipos particulares de ganado (rebaño o ganado individual). La base de datos de marcadores históricos 206 puede estar acoplada o en comunicación inalámbrica con el almacenamiento en la nube 204, que a su vez está en comunicación

15 inalámbrica con al menos un servidor, procesador, memoria, puerta de enlace y, opcionalmente, una o más bases de datos adicionales.

La base de datos de marcadores históricos 206 puede estar acoplada o en comunicación inalámbrica con al menos un componente 210 que incluye al menos un servidor, procesador, memoria, al menos una puerta de enlace o cualquier

20 combinación de estos. El al menos un componente 210 puede formar parte de un sistema informático. Como se ilustra, el al menos un componente 210 incluye al menos un procesador y memoria para analizar los conjuntos de datos de biomarcadores según lo proporcionado aquí. El almacenamiento en la nube 204 puede estar en comunicación inalámbrica con el al menos un componente 210.

25 Datos adicionales, como datos fenotípicos, de rendimiento y ambientales, pueden ser alimentados o introducidos al al menos un componente 210.

Según una realización, el al menos un procesador descrito aquí utiliza al menos un algoritmo para identificar al menos una correlación entre el conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos históricos. Según una realización, se pueden

30 utilizar uno o más algoritmos para procesar los datos según lo proporcionado aquí para identificar al menos una correlación. La predicción de al menos una intervención también puede ser realizada por al menos un procesador según lo

proporcionado aquí. Según una realización, uno o más modelos estadísticos o de aprendizaje automático pueden ser utilizados por el procesador para identificar al menos una correlación entre el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos históricos. Según una realización, el modelo estadístico o de aprendizaje automático es uno o más de regresión lineal, regresión logística, regresión logarítmica, regresión LASSO, regresión ridge, análisis de supervivencia, PERMANOVA, análisis de componentes principales, escalamiento multidimensional, ARIMA, o cualquier combinación de estos. Según una realización, el modelo de aprendizaje automático es uno o más de árboles de decisión, árboles de regresión, bosque aleatorio, máquina de aumento de gradiente, máquina de soporte vectorial, red neuronal, red bayesiana, o cualquier combinación de estos. Según una realización, se puede utilizar un sistema de gestión de flujos de trabajo de bioinformática para componer y ejecutar una serie de pasos de cálculo o manipulación de datos. El sistema de gestión de flujos de trabajo de bioinformática puede transformar los datos desde secuencias crudas hasta medidas de diversidad e información taxonómica. Según una realización, se utiliza al menos un programa basado en scripts para el análisis estadístico de los diversos datos descritos aquí. Según una realización, se utiliza al menos un script basado en Python que incluye funciones envolventes. Según una realización, se puede utilizar una plataforma de bioinformática de microbioma de código abierto con una arquitectura de complementos, como la disponible en QIIME2. Según una realización, se utiliza al menos un script basado en R para cómputo estadístico.

Un procesamiento adicional del primer conjunto de datos de biomarcadores (o subsecuentes) y el conjunto de datos de biomarcadores históricos puede ser llevado a cabo por modelos estadísticos para estudiar la relación no solo entre el análisis de tejido histopatológico, el análisis de expresión génica en el intestino, el análisis de microbiota gastrointestinal, sino también con rasgos fenotípicos del ganado y datos ambientales según lo proporcionado aquí. Además, con la recopilación de datos a lo largo del tiempo, los modelos predictivos pueden volverse más alcanzables y precisos.

Según una realización, el sistema 200 incluye una interfaz de terceros 212. La interfaz de terceros 212 puede ser utilizada por un propietario/productor de

alimentos para ganado. La interfaz de terceros 212 puede incluir un sistema de entrada de datos, así como una plataforma de visualización de datos o un panel de control basado en la nube. La interfaz de terceros puede estar en comunicación inalámbrica con el al menos un componente 210 que incluye al menos un servidor, procesador, memoria, al menos una puerta de enlace, o cualquier combinación de estos.

Según una realización, la interfaz de terceros 212 puede ser una interfaz de propietario de ganado personalizable que incluye un portal o panel de control para acceder específicamente al sistema 200 según lo proporcionado aquí. Según una

realización, la interfaz de terceros 212 incluye un panel de control alojado en la nube. Según una realización, la interfaz de terceros 212 incluye una aplicación que se puede instalar en un dispositivo estacionario, como por ejemplo, una computadora de escritorio. Según una realización, la interfaz de terceros 212 incluye una aplicación que se puede instalar en un dispositivo móvil, como una computadora portátil o un dispositivo inteligente como un teléfono inteligente o una tableta. Según cualquier realización, se puede proporcionar un panel fácil de usar y estar incrustado dentro de la interfaz de terceros 212. Según una realización, la interfaz de terceros 212 incluye al menos un medio de autenticación y autorización. Según una realización, cada propietario de ganado utiliza un nombre de usuario y contraseña personalizados que permiten el acceso a un propietario de ganado en particular a través de la interfaz de terceros 212.

Según una realización, la interfaz de terceros 212 permite a un propietario cargar o ingresar datos de entrada individuales del ganado con respecto a al menos uno de los métodos de alimentación, tipo de alimento, horario de alimentación, historial médico, raza, género, estado reproductivo, edad y condición corporal. Según una realización, el propietario de ganado puede cargar o ingresar información relacionada con las heces, el pelo, la sangre, la saliva, el tejido, la salud oral/dental, la salud esquelética, el perfil genético general de ADN/genético, o el perfil genético gastrointestinal del ganado, si dicha información ya se conoce. Cada animal en particular puede ser asignado a un código específico que se transmite para identificar a ese animal en particular. Según una realización, la interfaz de terceros 212 proporciona un cuestionario o una serie de preguntas para que el propietario

de ganado responda.

Según una realización, la interfaz de terceros 212 permite a un propietario revisar un informe generado por al menos un componente 210 que incluye al menos un servidor, procesador, memoria, al menos una puerta de enlace, o cualquier combinación de estos. El informe incluye al menos una intervención predicha para mejorar la salud, el rendimiento del ganado, o una combinación de ambos. El informe y la intervención asociada pueden ser aceptados o rechazados por el tercero o propietario del ganado a través de la interfaz de terceros 212. Si el informe y la intervención son aceptados, el propietario del ganado o el tercero designado acepta implementar al menos una intervención para el ganado que busca una mejora en la salud, el rendimiento, o una combinación de ambos. Tras la aceptación, una señal de aceptación puede transmitirse de nuevo al menos a un componente 210 que incluye al menos un servidor, procesador, memoria, al menos una puerta de enlace, o cualquier combinación de estos.

Después de la implementación de al menos una intervención, se puede obtener un segundo conjunto de datos de biomarcadores de ganado similar del mismo propietario (o de una ubicación geográfica similar) procesado de acuerdo con los mismos métodos y con los mismos componentes del sistema proporcionados aquí con respecto al primer conjunto de datos de biomarcadores. Se puede generar nuevamente un informe que incluya al menos una intervención para mejorar la salud y el rendimiento del ganado. El propietario del ganado puede aceptar o rechazar nuevamente el informe. Tras la aceptación, una señal de aceptación puede transmitirse de nuevo al menos a un componente 210 que incluye al menos un servidor, procesador, memoria, al menos una puerta de enlace, o cualquier combinación de estos. La señal de aceptación puede hacer que el primer conjunto de datos históricos se transmita desde el almacenamiento basado en la nube 204 a la base de datos de biomarcadores históricos 206. Cualquier dato mantenido en la base de datos de biomarcadores históricos 206 puede organizarse de manera que permita la indexación de términos de búsqueda y consultas basadas en texto.

Según una realización, el sistema 200 puede incluir opcionalmente al menos un sensor de ganado 214. El al menos un sensor de ganado puede estar acoplado o comunicarse de otra manera con al menos un componente 210 que incluye al

menos un servidor, procesador, memoria, al menos una puerta de enlace, o cualquier combinación de estos. Según una realización, el al menos un sensor 214 está acoplado o conectado de forma inalámbrica a al menos una placa electrónica personalizada. Según una realización, la placa electrónica filtra una señal de datos del sensor y transmite la señal de datos al menos a un componente 210. Según una realización, el al menos un sensor de ganado 214 transmite de forma inalámbrica datos del sensor que incluyen datos relacionados con al menos uno de los siguientes: nivel de actividad del ganado, temperatura corporal, peso corporal, consumo de agua, pH corporal, temperatura ambiental, nivel de amoníaco ambiental, humedad ambiental, cantidad de lluvia, velocidad del viento, y temperatura del agua del abrevadero. Dichos datos del sensor pueden transmitirse opcionalmente en tiempo real.

Según una realización, una pluralidad de sensores 214 se encuentra en todo el entorno agrícola o granja donde se encuentran los animales. El uno o más sensores 214 pueden instalarse en varios lugares del entorno del ganado. Según una realización, el uno o más sensores 214 se instalan dentro de un establo. Según una realización, el uno o más sensores 214 se instalan fuera de un establo, como, por ejemplo, en un pasto o área de pastoreo donde el ganado reside durante las horas del día. Según una realización, el al menos un sensor 214 detecta al menos uno de los siguientes: nivel de actividad del ganado, nivel de amoníaco en el lecho, tipo de lecho o jaula, temperatura corporal, peso corporal, consumo de agua, pH corporal, temperatura ambiental, humedad ambiental, cantidad de lluvia, velocidad del viento, elevación y temperatura del agua del abrevadero. Según una realización, ciertos datos del sensor se obtienen a través de varios sensores comerciales. Según una realización, un sensor 214 puede incluir o utilizar de otra manera un algoritmo basado en estadísticas para medir la actividad física del ganado.

Según una realización, el sistema 200 puede incluir opcionalmente al menos una báscula para ganado 216. La báscula para ganado 216 puede estar acoplada o comunicarse de otra manera con al menos un componente 210 que incluye al menos un servidor, procesador, memoria, al menos una puerta de enlace, o cualquier combinación de estos, y transmite datos de peso.

Según una realización, cualquiera de los datos proporcionados aquí se puede

ingresar, recibir o mantener en un sistema de canalización en la nube. Según una realización, los datos de biomarcadores y datos de biomarcadores históricos proporcionados aquí se pueden ingresar, recibir o mantener en un sistema de canalización en la nube. Según una realización, el sistema de canalización en la nube incluye al menos un servidor, procesador y memoria para recibir, analizar, procesar, detectar anomalías (si las hay) y almacenar los datos proporcionados aquí, incluidos los datos de biomarcadores y datos de biomarcadores históricos. Según una realización, el sistema de canalización en la nube incluye más de uno de una pluralidad (por ejemplo, un clúster) de servidores para recibir, procesar y almacenar los diversos datos proporcionados aquí. Según una realización, el sistema de canalización en la nube incluye al menos una computadora para recibir, analizar, procesar, detectar anomalías (si las hay) y almacenar los diversos datos proporcionados aquí. Según una realización, al menos un servidor está configurado para recibir, procesar y almacenar los diversos datos proporcionados aquí. El número de servidores, computadoras o una combinación de estos es escalable y varía según el tamaño de los datos.

Según una realización, un sistema de gestión de flujo de trabajo puede ejecutar pasos que se dividen en análisis ascendentes y descendentes. El análisis ascendente comienza importando las lecturas multiplexadas (archivos fastq), desmultiplexando las secuencias utilizando los códigos de barras en el archivo de metadatos de la muestra (un archivo de texto separado por tabuladores) y realizando un análisis de denoising, cuyo resultado son las variantes de secuencia de amplicón (ASV) o generalmente llamadas características. En este caso, el algoritmo implementado es DADA2. El análisis descendente incluye la clasificación taxonómica y un proceso para generar el árbol filogenético. QIIME2 utiliza scikit-learn (<https://scikit-learn.org/stable/>) para clasificar secuencias, se puede utilizar un clasificador Naive Bayes preentrenado o también se puede entrenar un nuevo clasificador. El proceso de creación del árbol filogenético consta de varios pasos dentro del mismo comando: alineación múltiple de secuencias, enmascaramiento, construcción del árbol y enraizamiento (ver https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-8728-3_8).

Según una realización, se puede utilizar una plataforma bioinformática de

microbioma al procesar el primer (o subsiguiente) conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos de biomarcadores históricos. Un ejemplo de una plataforma bioinformática de microbioma adecuada incluye, pero no se limita a, QIIME2. La plataforma bioinformática de microbioma proporciona funciones para extraer medidas de diversidad, crear gráficos y realizar otros tipos de análisis. Sin embargo, los datos de biomarcadores obtenidos por primera vez (tabla de características, árbol, taxonomía) pueden exportarse para ser posteriormente procesados y analizados utilizando paquetes de un lenguaje de programación como R/Python con fines de flexibilidad. Además, los datos de análisis de tejido histopatológico, análisis de expresión génica del tracto intestinal y análisis del microbioma gastrointestinal también pueden incorporarse para generar tablas de datos estándar que se deben importar al panel interactivo del conjunto completo de datos. Se pueden generar múltiples visualizaciones para explorar datos variables, incluyendo cualquier metadato asociado.

Métodos para Mejorar la Salud y el Rendimiento

Se proporciona un método para mejorar la salud, el rendimiento o una combinación de ambos en uno o más animales de cría. Según una realización, un propietario de ganado puede poseer al menos un animal de cría que presenta una deficiencia de salud, una deficiencia de rendimiento o una combinación de ambas. Según una realización, un propietario de ganado puede tener al menos un animal de cría que muestra margen para mejorar en salud, rendimiento o una combinación de ambos. En cualquiera de los escenarios mencionados anteriormente, el propietario de ganado puede solicitar o necesitar una o más intervenciones predichas y personalizadas para lograr mejoras en la salud, el rendimiento o una combinación de ambos. Según una realización, se puede desarrollar inicialmente un plan de muestreo personalizado para obtener los conjuntos de datos necesarios descritos aquí.

Análisis de la Microbiota Gastrointestinal

Los métodos proporcionados aquí incluyen el paso de obtener un primer conjunto de datos de biomarcadores de uno o más animales de cría que necesitan mejorar

en salud, rendimiento o una combinación de ambos. El primer conjunto de datos de biomarcadores incluye datos basados, al menos en parte, en datos obtenidos de un paso de realizar un análisis de la microbiota gastrointestinal.

El análisis de la microbiota gastrointestinal puede incluir el paso de realizar secuenciación de genes de ADN bacteriano en secuencias obtenidas mediante la extracción inicial de ADN bacteriano de una muestra gastrointestinal o fecal. A continuación, se puede realizar una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el ADN bacteriano aislado de la muestra para amplificar el ADN bacteriano. Según una realización, se puede secuenciar cualquier gen marcador adecuado. Un gen marcador adecuado incluye, por ejemplo, el 16S rRNA, que es la secuencia de ADN correspondiente al ARN ribosómico o rRNA, un gen ubicuo en el reino bacteriano. Según una realización, se puede utilizar un par de cebadores que incluya un cebador hacia adelante y un cebador hacia atrás que complementan la región V4 del gen 16S rRNA entre la secuencia de ADN bacteriano, seguido de la amplificación de la secuencia V4 del gen 16S rRNA de la microbiota intestinal para obtener un amplicón con una longitud de aproximadamente 250 pb. La secuencia V4 del gen 16S rRNA de la microbiota intestinal puede purificarse. Los pasos mencionados anteriormente se pueden repetir para agregar oligómeros de ADN sintéticos a los amplicones para obtener una biblioteca de amplicones con una longitud de secuencia de aproximadamente 315 pb. A continuación, se mide el tamaño y la concentración de la biblioteca mediante un analizador y un fluorómetro. Las bibliotecas de cada muestra pueden agruparse en igual concentración según el análisis previo, y las bibliotecas agrupadas se pueden agregar a un chip de secuenciación con adaptadores complementarios en la superficie del chip de secuenciación. A continuación, se puede realizar una amplificación en puente para amplificar las señales de detección fluorescente utilizadas durante el paso de secuenciación por síntesis. La generación de datos de secuencia puede llevarse a cabo utilizando polimerasas y nucleótidos marcados con fluorocromo. A medida que se agrega un nucleótido a la cadena de ADN complementaria mediante la enzima polimerasa, se registra el marcador fluorescente, se elimina y se repite el proceso hasta que se completa el número deseado de rondas. De esta manera, se puede registrar una secuencia completa de cada amplicón.

El análisis de la microbiota gastrointestinal puede incluir la evaluación de microorganismos (bacterias, hongos o virus) que han colonizado o están presentes en el intestino del ganado. La población microbiana puede incluir tanto patógenos como bacterias comensales. Según una realización particular, el análisis de la microbiota gastrointestinal puede incluir la evaluación del tipo y número de patógenos específicos, bacterias comensales, nutrientes o minerales en el intestino delgado, intestino grueso, colon, hindgut (ciego) o una combinación de estos. Según una realización, se sacrifica al ganado para permitir la recopilación de contenidos intestinales (digesta), tejidos intestinales y heces. Según una realización alternativa, la recopilación de contenidos intestinales (digesta), tejidos intestinales y heces puede llevarse a cabo mientras el ganado está vivo. La edad del ganado en el momento del análisis de la microbiota gastrointestinal puede variar y puede tenerse en cuenta cuando se procesan los diversos conjuntos de datos de biomarcadores descritos aquí.

Según una realización, el análisis de la microbiota gastrointestinal puede incluir el paso de evaluar la diversidad del microbioma, incluida la diversidad alfa. Los análisis de diversidad alfa pueden medir la variabilidad de las especies del microbioma dentro de una muestra. Según una realización, los análisis de diversidad alfa pueden ilustrar la diversidad del microbioma para varias ubicaciones del tracto gastrointestinal de una sola muestra o un solo rebaño. Una mayor diversidad alfa del microbioma puede estar asociada con un estado de salud positivo. El análisis de diversidad alfa también puede analizar y mapear la microbiota en diferentes partes del intestino y evaluar diferentes rangos de riqueza (número), diversidad o distribución (uniformidad) en ellas. El análisis de diversidad alfa puede incluir la evaluación de muestras de ciego, íleon y heces. Según una realización, los análisis de diversidad alfa pueden identificar los tipos de bacterias presentes y los cambios en las bacterias presentes para grupos individuales de bacterias, lo que puede generar cambios en el ecosistema y representar diferencias entre las intervenciones aplicadas.

Según una realización, el análisis de la microbiota gastrointestinal puede incluir el paso de evaluar la diversidad del microbioma, incluida la diversidad beta. Los análisis de diversidad beta pueden medir la similitud o disimilitud de más de una

comunidad de ganado. Los análisis de diversidad beta pueden evaluar más particularmente las diferencias en las abundancias bacterianas y la distancia composicional entre las muestras. La distancia composicional puede visualizarse con un análisis de coordenadas principales (PCoA) en el que cada eje representa una combinación de características (ASVs u OTUs) que explican grandes cantidades de variación entre las muestras. Los análisis de diversidad beta pueden evaluar e ilustrar una clara diferenciación entre las muestras de diferentes ubicaciones del tracto gastrointestinal, lo cual puede ser biológicamente esperado ya que las diferentes ubicaciones del intestino tienen dinámicas, roles y condiciones ambientales diferentes.

El análisis de la microbiota gastrointestinal puede incluir el paso de realizar un análisis de abundancia diferencial del microbioma. El análisis de abundancia diferencial puede incluir la realización de una anotación funcional y clasificación taxonómica, cuantificación de la abundancia para una característica específica y evaluación de la significancia estadística. El análisis de abundancia diferencial puede utilizarse para detectar taxones diferencialmente abundantes entre grupos fenotípicos, lo que ayuda a caracterizar la relación entre un microorganismo y el ganado, así como en el cribado de enfermedades. Cualquier dato de microbioma obtenido durante el análisis puede filtrarse, fusionarse y subconjuntarse para realizar comparaciones específicas entre cualquier par de grupos y en cualquier nivel taxonómico. El paso de análisis de abundancia diferencial puede utilizarse para identificar características (especies, OTUs, familias de genes, etc.) que difieren en abundancia entre dos grupos de muestras según su intervención específica. Estas bacterias diferencialmente abundantes representan una forma de biomarcador microbiano. Se pueden utilizar varios métodos durante el análisis de abundancia diferencial, incluidos, entre otros, edgeR, metagenomeSeq, DESeq/DESeq2, análisis de composiciones de microbiomas (ANCOM/ANCOMBC), modelo beta inflado de ceros (ZIBSeq), un modelo multinomial de Dirichlet generalizado inflado de ceros (ZIGDM).

Los datos del análisis de la microbiota gastrointestinal, incluidos los datos de la población microbiana gastrointestinal y los datos de secuenciación de ADN, pueden agregarse o introducirse en al menos una base de datos. La base de datos puede

estar adaptada para recibir y almacenar datos de la población microbiana gastrointestinal, incluidos cualquier dato relacionado con la secuenciación de ADN bacteriano, así como datos relacionados con enfermedades gastrointestinales. Según una realización, la base de datos trabaja con un software de análisis genómico y al menos un algoritmo ejecutado por al menos un procesador para identificar al menos una correlación entre los datos del análisis de la microbiota gastrointestinal y el conjunto de datos de biomarcadores históricos. La correlación del análisis genómico puede detectar o identificar anomalías, enfermedades o mutaciones genéticas, así como variaciones en las poblaciones bacterianas. Las enfermedades que pueden detectarse incluyen, entre otras, cáncer, trastornos metabólicos, trastornos autoinmunitarios y otras enfermedades relacionadas.

Análisis de expresión génica

El primer conjunto de datos de biomarcadores incluye datos que pueden basarse, al menos en parte, en datos obtenidos de un paso de realizar un análisis de expresión génica intestinal. El análisis de expresión génica intestinal puede utilizarse para evaluar cómo uno o más cambios en la alimentación o el entorno del ganado afectan los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) derivados de la expresión génica y viceversa. Estos cambios en la expresión de ARNm se utilizan como una aproximación de los cambios en los niveles de las proteínas que codifican. Según una realización, el análisis de expresión génica intestinal puede incluir la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) para investigar o cuantificar cambios (aumentos o disminuciones) en la expresión de un gen o conjunto de genes particulares midiendo la abundancia de un transcrito específico del gen.

Según una realización, los datos de expresión génica intestinal se derivan de genes clave relacionados con diversos problemas gastrointestinales, como la inflamación, el estado inmunológico y la integridad del revestimiento mucoso. Según una realización, el ARN del huésped del ganado se aísla o extrae de muestras de tejido.

Estas muestras de tejido pueden recogerse en el momento del sacrificio del animal y almacenarse inmediatamente en un entorno apropiado para mantener la integridad del ARN para análisis futuros. Un entorno apropiado puede incluir el

almacenamiento a menos de -40 °C, puede utilizar un conservante líquido cuyos componentes conservan e inactivan el ARN en condiciones ambientales, o una combinación de ambos. Según una realización, se puede evaluar la expresión de genes gastrointestinales objetivo en relación con genes de referencia (cuantificación relativa). Según una realización, el gen del huésped es uno o más interleucinas (IL), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), interferón gamma (IFN-gamma), genes del grupo de diferenciación (CD), ocludina, zonula occludens, claudinas, genes de mucina, factor nuclear kappa B (NFkB), factor de TNF inducido por lipopolisacáridos (LITAF), receptores tipo toll (TLR), inmunoglobulina A secretora (IgA secretora), beta-defensinas, o cualquier combinación de los mismos. Según una realización, el gen del huésped es uno o más de IL-10, IL-1B y MUC2.

De acuerdo con una modalidad, el ARN del huésped del ganado puede aislarse de tejidos preservados mediante métodos de aislamiento basados en tiocianato de guanidinio, cuantificarse y conservarse a menos de -40 °C para análisis futuros. Según una modalidad, el ARN del huésped del ganado puede someterse a un proceso de cuantificación de dos pasos o un paso. Para el procesamiento de dos pasos, el ARN puede procesarse primero utilizando una enzima transcriptasa inversa para sintetizar ADN complementario (cADN). Este cADN luego se analiza mediante qPCR en una máquina apropiada para cuantificar los niveles de expresión de ARN del gen objetivo. Según otra modalidad, los niveles de expresión de ARN de los genes de interés pueden cuantificarse en un análisis de transcriptasa inversa qPCR de un solo paso (RT-qPCR). Cualquier gen de interés del huésped del ganado puede cuantificarse utilizando cebadores de ADN y sondas que apuntan a la región de interés. La cuantificación puede ser absoluta utilizando una curva estándar generada a partir de ARN objetivo purificado o relativa, donde la expresión del gen objetivo se mide en relación con la expresión de un gen de control endógeno constitutivamente expresado. Ejemplos de un gen de control endógeno incluyen, pero no se limitan a GAPDH, ARNr 18S o ACTB.

De acuerdo con una modalidad, el cADN generado a partir de una muestra de ARN del huésped del ganado se agrega a réplicas (2, 3 o 4) pozos en una placa de 96 pocillos. Todas las muestras se normalizan de manera que cada pocillo contenga

la misma masa total de ARN/cADN. Todos los componentes químicos necesarios de la reacción, incluidos los cebadores adecuados y la sonda que apunta a cada gen que se va a cuantificar, se agregan a la misma concentración a cada pocillo. Las sondas incluidas en la reacción están etiquetadas con fluoróforos para permitir

5 la cuantificación fluorométrica de los objetivos de cADN amplificados. Según una modalidad, los fluoróforos utilizados incluyen FAM, VIC, HEX o TAMRA. Se utiliza un termociclador equipado con un fluorómetro apropiado para facilitar la reacción de PCR que amplifica los transcritos del gen objetivo e incorpora la sonda fluorescente en los amplicones resultantes. Cuando se han sintetizado suficientes

10 copias del gen objetivo que incorpora la sonda fluorescente, la luz emitida por estas sondas activadas alcanza niveles detectables, y esta señal se registra como el umbral del ciclo (Ct) para el gen objetivo. Según una modalidad, el valor Ct del gen objetivo se normaliza al valor Ct del gen de control endógeno en el mismo pocillo, lo que permite la comparación de valores Ct normalizados entre pocillos, muestras

15 o grupos de muestras. Los valores Ct normalizados pueden transformarse y analizarse aún más. Un método de transformación popular incluye el método delta-delta Ct, en el cual el cambio relativo en la expresión entre dos muestras o grupos de muestras se muestra como $2^{-(Ct \text{ del grupo objetivo normalizado} - Ct \text{ del grupo de control normalizado})}$.

20 De acuerdo con una modalidad, la expresión de genes del huésped del ganado puede medirse mediante cuantificación no dirigida de transcritos de ARN mediante el uso de técnicas transcriptómicas de alto rendimiento. Después de la extracción de ARN de los tejidos del huésped del ganado y la síntesis de cADN, se pueden realizar pasos adicionales de PCR para ligar oligómeros de ADN sintético al cADN,

25 generando bibliotecas de secuencias con códigos de barras para cada muestra. Las bibliotecas de cADN de múltiples muestras se pueden agrupar en igual concentración, y las bibliotecas agrupadas se pueden agregar a una matriz de secuenciación con adaptadores complementarios en la superficie de la matriz. A continuación, se puede realizar una amplificación en puente para amplificar las

30 señales de detección fluorescente utilizadas durante el paso de secuenciación por síntesis. La generación de datos de secuencia puede llevarse a cabo mediante el uso de polimerasas y nucleótidos marcados con fluorocromos. A medida que un

nucleótido se agrega a la cadena de ADN complementaria por la enzima polimerasa, se registra el marcador fluorescente, se elimina y se repite el proceso hasta que se complete el número deseado de rondas. Una secuencia completa de cada amplicón se puede registrar de esta manera. Los datos resultantes de la

5 secuencia de transcritos se pueden utilizar para obtener datos de abundancia relativa para todos los transcritos medidos. Estos transcritos pueden incluir genes de interés y sus isoformas.

De acuerdo con una modalidad, un sistema de gestión de flujo de trabajo puede ejecutar pasos que se dividen en análisis ascendentes y descendentes. El análisis

10 ascendente comienza importando lecturas multiplexadas o lecturas desmultiplexadas (archivos fastq). Si es necesario, la desmultiplexación se realiza utilizando los códigos de barras en el archivo de metadatos de la muestra (un archivo de texto separado por tabuladores). Se implementa al menos un algoritmo para realizar el alineamiento de secuencias con un genoma de referencia. En este

15 caso, el algoritmo implementado es HISAT2. Este resultado se puede utilizar para ensamblar transcritos y generar estimaciones de abundancia. Un algoritmo que se puede implementar para generar estimaciones de abundancia es Salmon. Las secuencias se ensamblan contra un genoma de referencia actual y apropiado para el huésped del ganado. Se utiliza DESeq2 para realizar análisis de abundancia

20 diferencial y visualización. Otros análisis descendentes pueden incluir análisis de co-ocurrencia ponderada (WGCNA) o análisis basado en vías. En un caso, una función envolvente como iDEP puede utilizarse para realizar varios análisis descendentes de datos transcriptómicos.

25 Análisis histopatológico de tejido.

El primer conjunto de datos de biomarcadores incluye datos que pueden basarse, al menos en parte, en datos obtenidos de un paso de realización de análisis histopatológico de tejidos. El análisis histopatológico de tejidos puede llevarse a

30 cabo en el revestimiento gastrointestinal del ganado. Según dicha modalidad, se obtienen/recogen y preservan segmentos de tejido intestinal de uno o más animales de ganado en formaldehído, se procesan y se examinan visualmente bajo aumento por un profesional médico (por ejemplo, un patólogo). La edad del ganado en el

momento del análisis histopatológico de tejidos puede variar y puede tenerse en cuenta al procesar los diversos conjuntos de datos de biomarcadores descritos aquí. El análisis histopatológico de tejidos puede incluir una evaluación de la incidencia y el nivel de diversos rasgos, que incluyen, entre otros, la incidencia y gravedad de la inflamación, la hiperplasia del tejido, la infiltración de células inmunitarias, la descamación celular y otras métricas de la integridad gastrointestinal y la salud gastrointestinal. La evaluación de la incidencia y el nivel de diversos rasgos puede registrarse como puntuaciones numéricas. Puntuaciones numéricas ejemplares incluyen aquellas basadas en una escala de 0 a 5, siendo números más altos indicativos de una mayor incidencia o gravedad de la aberración.

Según una modalidad, un rasgo evaluado durante el análisis histopatológico incluye la gravedad de la inflamación. Dicha evaluación puede considerar la presencia y cambios en la arquitectura o integridad del tejido, como los intestinos, debido a la inflamación. Los cambios arquitectónicos pueden ser crónicos, subagudos y agudos. Los cambios que se pueden evaluar incluyen la inflamación del criptón, edema y pérdida de las paredes celulares del criptón. Según una modalidad, se puede asignar una puntuación basada en una evaluación cualitativa o semicuantitativa de la extensión del daño en las diversas capas de tejido en el intestino. Puntuaciones numéricas ejemplares incluyen aquellas basadas en una escala de 0 a 5, siendo números más altos indicativos de una mayor incidencia o gravedad de la aberración.

Según una modalidad, un rasgo evaluado durante el análisis histopatológico incluye la evaluación del nivel de infiltración de células inmunitarias en la mucosa o serosa de los intestinos. La presencia de células inmunitarias en la mucosa es normal, pero la mayoría se encuentra en o cerca de agregados de tejido linfóide llamados Tejido Linfóide Asociado al Intestino (GALT, por sus siglas en inglés). La evaluación de niveles superiores a lo normal de células linfocíticas en toda la mucosa o serosa indica una respuesta inmunitaria adaptativa subaguda a un desafío inmunológico reciente o actual. De manera similar, el crecimiento en las regiones GALT puede indicar un desafío antigénico pronunciado. Según una modalidad, se puede asignar una puntuación basada en una evaluación cualitativa o semicuantitativa de la

extensión de la infiltración de células inmunitarias en la mucosa o serosa de los intestinos. Puntuaciones numéricas ejemplares incluyen aquellas basadas en una escala de 0 a 5, siendo números más altos indicativos de una mayor incidencia o gravedad de la aberración.

- 5 Según una modalidad, un rasgo evaluado durante el análisis histopatológico incluye la infiltración o adhesión normal y anormal de microorganismos en la mucosa. El análisis de la adhesión de microorganismos en la mucosa puede incluir la evaluación del tipo de organismo (parásito, levadura o bacteria). Alguna asociación de microbios con la superficie apical es normal. Según una modalidad, se puede
- 10 asignar una puntuación basada en una evaluación cualitativa o semicuantitativa de la infiltración o adhesión de microorganismos en la mucosa. Puntuaciones numéricas ejemplares incluyen aquellas basadas en una escala de 0 a 5, como se proporciona aquí, con puntuaciones más altas indicando infiltración de tipos anormales de microbios y/o niveles excesivos.
- 15 Según una modalidad, un rasgo evaluado durante el análisis histopatológico incluye la evaluación de la uniformidad y consistencia de la integridad mucosa. Según una modalidad, se puede evaluar la uniformidad y consistencia de la integridad mucosa en la membrana apical. Las aberraciones incluyen microerosión de las microvellosidades en la superficie apical, úlceras, necrosis y pérdida de tejido
- 20 linfóide asociado al intestino (GALT). Según una modalidad, se puede asignar una puntuación basada en una evaluación cualitativa o semicuantitativa de la uniformidad y consistencia de la integridad mucosa. Puntuaciones numéricas ejemplares incluyen aquellas basadas en una escala de 0 a 5, con números más altos indicando mayor incidencia o gravedad de la aberración.
- 25 Según una modalidad, un rasgo evaluado durante el análisis histopatológico incluye la evaluación de la morfología y estructura de la mucosa. Las aberraciones incluirían el acortamiento de las vellosidades, la pérdida de células caliciformes productoras de moco y la hiperplasia, en la cual el crecimiento excesivo de los enterocitos absorbentes ocurre a expensas de otros tipos celulares importantes
- 30 como las células caliciformes y las células endocrinas. Estas aberraciones son mecanismos reparativos utilizados por el animal y generalmente indican un estrés o lesión repetidos en el intestino en esta ubicación. Según una modalidad, se puede

asignar una puntuación basada en una evaluación cualitativa o semicuantitativa de la morfología y estructura de la mucosa. Puntuaciones numéricas ejemplares incluyen aquellas basadas en una escala de 0 a 5, con números más altos indicando mayor incidencia o gravedad de la aberración.

- 5 Según una modalidad, el paso de realizar el análisis histopatológico de tejidos incluye el paso de calcular una puntuación acumulativa basada en las puntuaciones individuales de rasgos histopatológicos de tejidos descritos aquí. La puntuación acumulativa puede utilizarse como indicador del estado general del intestino. También puede utilizarse como indicador principal de la salud general de los tejidos
- 10 histopatológicos basado en cualquier variedad de rasgos.

Datos adicionales

- Según una modalidad, los datos adicionales proporcionados aquí pueden transmitirse de forma inalámbrica a al menos un componente que incluye al menos
- 15 un servidor, procesador, memoria, al menos una puerta de enlace, o cualquier combinación de los mismos. Según una modalidad, los datos adicionales proporcionados aquí pueden procesarse como parte del primer conjunto de datos de biomarcadores.

- Según una modalidad, los datos adicionales incluyen datos de sensores de ganado, datos de balanzas de ganado, o una combinación de ambos. Según una modalidad,
- 20 los datos adicionales que pueden procesarse incluyen datos de rendimiento como la tasa de conversión de alimento y la ganancia de peso corporal. Según una modalidad, los datos adicionales que pueden procesarse incluyen metadatos de la granja, como la ubicación del ganado (región y/o país).

25

Procesamiento de Datos

- El método para mejorar la salud y el rendimiento de uno o más animales de ganado incluye además el paso de procesar el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos de biomarcadores históricos utilizando al menos un algoritmo
- 30 ejecutado por al menos un procesador para identificar al menos una correlación entre el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos de biomarcadores históricos. La correlación entre el primer conjunto de datos de

biomarcadores y el conjunto de datos de biomarcadores históricos sirve como base para predecir al menos una intervención para mejorar la salud y el rendimiento del ganado. La predicción de al menos una intervención también puede llevarse a cabo por al menos un procesador según se proporciona aquí.

- 5 Según una modalidad, uno o más modelos estadísticos o de aprendizaje automático pueden ser utilizados por el procesador para identificar al menos una correlación entre el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos históricos, y la predicción de al menos una intervención útil para mejorar la salud y el rendimiento del ganado. Rasgos fenotípicos del ganado y datos
10 ambientales, según se proporciona aquí, también pueden incluirse en el paso de procesamiento.

Informe e Intervenciones

- El método para mejorar la salud y el rendimiento de uno o más animales de ganado
15 incluye además el paso de generar un informe que incluye al menos una intervención sugerida predicha para mejorar la salud, el rendimiento o una combinación de ambos. El informe puede incluir varias informaciones identificativas, como un número de identificación de cliente o usuario y una marca de tiempo.
- 20 Según una modalidad, la al menos una intervención incluye uno o más cambios o adiciones sugeridos relacionados con la receta de alimentos, la ingesta de agua, suplementos, medicamentos, enzimas, prebióticos, probióticos para el ganado, o cualquier otro cambio o adición que se considere adecuado para mejorar la salud, el rendimiento, o una combinación de ambos. Según una modalidad, la al menos
25 una intervención incluye un plan nutricional adaptativo y personalizado para mejorar la salud gastrointestinal. El plan nutricional puede proporcionar sugerencias sobre cambios en la dieta para un animal de ganado en particular o un grupo de animales de ganado. Los cambios en la dieta incluyen, pero no se limitan a, cambios en la ingesta de proteínas y en la ingesta calórica total. Según una modalidad, la al
30 menos una intervención incluye una receta de alimentos personalizada que está especialmente adaptada a uno o más animales de ganado. Según una modalidad, el informe incluye un diagnóstico médico y, opcionalmente, al menos un

medicamento recetado como intervención.

Según una modalidad, el informe incluye estadísticas descriptivas básicas, una visión general de los datos gastrointestinales y áreas de mejora o seguimiento. Este informe puede adoptar la forma de cualquier formato electrónico aceptable (por ejemplo, un PDF o una presentación en PowerPoint). Alternativamente, el informe puede presentarse en un panel de control en línea con gráficos interactivos para la visualización de datos según se describe aquí. El informe puede proporcionarse por granja o incluso por animal.

Según una modalidad, el informe incluye un diagnóstico médico y, opcionalmente, al menos un medicamento recetado como intervención. Según una modalidad, el informe proporciona varias informaciones y sugerencias al propietario del ganado sobre el diagnóstico de enfermedades médicas y el régimen de tratamiento. Según una modalidad, el informe puede señalar cualquier anomalía en el consumo de alimentos y agua, así como anomalías en la temperatura corporal que puedan estar asociadas con enfermedades.

Según una modalidad, el informe proporciona varias informaciones y sugerencias al propietario del ganado sobre información de condiciones del mercado y sugerencias para un tipo específico de ganado. Según una modalidad, la información sobre las condiciones del mercado incluye, pero no se limita a, precios de mercado, precios de venta objetivo, futuros de mercado y otra información de mercado relacionada para ayudar al propietario del ganado a optimizar la logística de venta. Según una modalidad, el informe proporciona sugerencias para cambios en la infraestructura de la granja, prácticas de manejo del ganado, o una combinación de ambas.

Según una modalidad, el informe se envía a un veterinario de ganado predefinido para recomendar intervenciones adicionales, como posibles componentes terapéuticos agregados a una dieta/nutricional, genética, un régimen de tratamiento terapéutico, o una combinación de ambos. Al confirmar la aceptación del informe, se envía una señal inalámbrica a un tercero, como, por ejemplo, un productor de alimentos o medicamentos. Al aceptarse, se pueden enviar instrucciones al tercero para fabricar y, opcionalmente, enviar un alimento, enzima, prebiótico, probiótico u otro producto curativo al propietario del ganado en un esfuerzo por abordar la

anomalía previamente detectada tras la administración. Según una modalidad, el tercero puede ajustar varios componentes nutricionales en los alimentos, como, por ejemplo, el contenido de vitaminas, minerales, calorías y proteínas. Según una modalidad, el tercero puede formular y fabricar los alimentos personalizados para un animal de ganado específico o un grupo de animales de ganado (rebaño) en una granja específica. Los alimentos personalizados pueden enviarse directamente a la granja del propietario del ganado para su uso inmediato.

Aunque se ilustran y describen en detalle formas específicas de realización de la presente divulgación, la divulgación no está limitada a ellas. Las descripciones detalladas anteriormente se proporcionan como ejemplos de la presente divulgación y no deben interpretarse como constitutivas de ninguna limitación de la divulgación. Las modificaciones serán obvias para quienes estén familiarizados con la técnica, y todas las modificaciones que no se aparten del espíritu de la divulgación están destinadas a incluirse en el alcance de las reivindicaciones anexas.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 1

El sistema y los métodos proporcionados aquí se implementaron en una granja experimental ubicada en el municipio de Fredonia, Antioquia (Colombia), a 1800 metros sobre el nivel del mar con una temperatura anual promedio de 20°C. El sistema y los métodos se aplicaron a pollos de engorde y se evaluó la respuesta de los pollos a intervenciones en forma de diferentes niveles de calcio y vitamina D en la dieta de los pollos. El experimento consistió en 8 tratamientos que difieren en la concentración de calcio (desde deficiente hasta exceso alto) a lo largo de las etapas de crecimiento (ver FIG. 3) e incluyendo también la presencia o ausencia de un metabolito de vitamina D en la dieta. Se recopilaron datos de análisis histopatológico de tejidos, análisis de expresión génica intestinal y análisis de la microbiota gastrointestinal de los pollos a los 33 días de edad. Se recogieron muestras de seis animales por tratamiento, incluyendo cada ubicación intestinal (íleon, ciego, heces según corresponda).

Para el análisis de la microbiota gastrointestinal, se recogieron muestras de contenido intestinal de tres ubicaciones de muestreo diferentes: ciego, íleon y

heces. Las secuencias identificadas durante el proceso de secuenciación se agruparon en lotes de secuencias idénticas para que se pudiera registrar el número de veces que se encontró cada secuencia. Esta es la abundancia de la secuencia. Los grupos de secuencias idénticas (Unidades Taxonómicas Operativas (OTU) o Variantes de Secuencia de Amplicón (ASV)) a menudo (pero no siempre) corresponden a especies o géneros de bacterias. Se observó la prevalencia de las OTUs en todas las muestras (el umbral fijo para que una OTU se considere presente en una muestra es el 0,1% de abundancia relativa, ver FIG. 4). En el conjunto de datos actual, el proceso de secuenciación identificó más de 1300 secuencias únicas y, como era de esperar, solo unas pocas OTUs son compartidas por la mayoría de las muestras. En el ciego, por ejemplo, solo el 11,2% de las secuencias se encuentran en más de la mitad de las muestras analizadas. En las heces, este porcentaje es solo del 3,3%. La mayoría de los taxa se detectan solo en una pequeña parte de las muestras.

La diversidad de la microbiota se evaluó luego utilizando métricas establecidas de diversidad alfa y beta. La diversidad alfa mostró algunas diferencias entre los grupos de tratamiento dentro de las muestras del ciego y dentro de las muestras del íleon. En las muestras fecales no hubo diferencias entre los tratamientos independientemente del índice utilizado. La diversidad beta analizó cualquier diferencia en las abundancias bacterianas entre las muestras, incluida la distancia composicional. El análisis beta encontró una clara diferenciación entre las muestras de diferentes ubicaciones intestinales (evaluación PERMANOVA de distancias Bray-Curtis, valor $p=0.001$). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos dentro de cada ubicación, incluida la significancia por nivel de calcio y por nivel de vitamina D.

Se llevaron a cabo métodos adicionales para identificar cambios más específicos. Los datos de la microbiota se procesaron para permitir comparaciones específicas entre cualquier par de grupos y en cualquier nivel taxonómico con el objetivo de identificar características (especies, OTUs, familias génicas, etc.) que difieren en abundancia entre dos grupos de muestras según su tratamiento. Se utilizó DESeq para identificar las características que son diferencialmente abundantes entre cada comparación de dos condiciones. La FIG. 5 muestra las secuencias

diferencialmente abundantes asociadas con una de esas comparaciones: muestras con vitamina D versus muestras sin vitamina D añadida. La adición de vitamina D a la dieta resultó en un fuerte aumento de *Lactobacillus* y una reducción de magnitud similar en *Corynebacterium*, una bacteria conocida por producir amoníaco en los desechos.

Para el análisis histopatológico, se recopilaron muestras de tejido del ciego e íleon. Para el análisis histopatológico, se analizaron las estructuras físicas del tejido del tracto intestinal para comprender el impacto de la intervención de ajustar los niveles de calcio en la inflamación y la integridad gastrointestinal. Se empleó un sistema de puntuación que permitió el análisis semi-cuantitativo de la integridad y el estado inflamatorio del intestino. Una puntuación de 0 indicaba un intestino normal y saludable sin apariencia de daño o aberración. Una puntuación de 5 indicaba daño extremo o aberración en los rasgos evaluados. El biomarcador o rasgos evaluados incluyeron la gravedad de la inflamación, la infiltración de células inmunológicas en la mucosa o serosa, la infiltración o fijación normal/anormal de microorganismos en la mucosa, la uniformidad y consistencia de la mucosa en la membrana apical, y la morfología y estructura de la mucosa. Se asignó una puntuación individual para cada rasgo, seguida de la adición de todas las puntuaciones individuales para formular una puntuación aditiva. Las puntuaciones histopatológicas en el ciego agregadas por intervención se muestran en la FIG. 6 (ciego). El tratamiento con niveles recomendados de intervención de calcio con vitamina D mostró una mejor salud del tejido gastrointestinal en comparación con el resto de los grupos, especialmente aquellos con niveles excesivos de calcio.

Para el análisis de expresión génica en el intestino, se recopilaron muestras de tejido del ciego e íleon. Se cuantificó la expresión de tres genes relacionados con la inflamación y la salud intestinal como una forma de comprender cómo responde el intestino a la microbiota intestinal y otros estímulos. Estos genes objetivo fueron: IL-10, IL-1B y MUC2. Los datos resultantes se representaron como el cambio de plegamiento en logaritmo base 2 en relación con la condición de control (en este caso, nivel de calcio 2 = control), que se ha normalizado a un gen constitutivo (GAPDH). Cuanto mayores sean los valores, mayor será la expresión del gen en el tratamiento(s) de intervención en comparación con el control. Se probaron

diferencias significativas entre grupos mediante ANOVA o prueba t de múltiples comparaciones (es decir, prueba de Tukey), lo que resultó solo en algunas diferencias de grupo para la expresión del gen IL10 en el ciego y los genes IL1B e IL10 en el íleon. La FIG. 7 muestra el impacto de la vitamina D en la expresión de IL10 tanto en el ciego como en el íleon, donde la suplementación estimula efectos opuestos. Comprender dónde en el entorno complejo del intestino un producto o condición ejerce un efecto representa una rara oportunidad en la industria de producción animal para dirigir y aplicar tratamientos de manera precisa para obtener el mejor efecto.

Los datos de biomarcadores obtenidos del análisis histopatológico del tejido, análisis de expresión génica en el intestino y análisis de la microbiota gastrointestinal se procesaron utilizando al menos un algoritmo ejecutado por al menos un procesador para identificar al menos una correlación entre el conjunto de datos de biomarcadores obtenido y un conjunto de datos de biomarcadores históricos. Por ejemplo, se generaron correlaciones estadísticas basadas en y entre el análisis de expresión génica en el intestino y el análisis de la microbiota gastrointestinal. Se generaron regresiones lineales entre rasgos individuales (diversidad alfa o logaritmos de proporciones de bacterias) y expresión génica e histopatología. Se calculó una puntuación de regresión (R-cuadrado), y se trazó una línea para mostrar la relación entre los rasgos. Una pendiente de alto a bajo indica una relación negativa entre los rasgos, mientras que de bajo a alto indica una relación positiva, y el valor R-cuadrado sugiere el tamaño del efecto. Este análisis de regresión se muestra entre una proporción, denominada Ratio 3 (Lactobacillus/resto de los géneros), y la expresión de MUC2 (FIG. 8), con un valor R-cuadrado asociado de 0.1 que sugiere una asociación positiva leve.

Basándose en los resultados de estos paneles y los datos de rendimiento (no mostrados) recopilados durante el ensayo, se recomendó que los animales reciban suplementos de vitamina D y que se evite la inclusión excesiva de calcio en la dieta. El exceso de calcio afectó de manera fuerte y negativa la integridad de la mucosa cecal, el crecimiento y el consumo de alimento (datos no mostrados) de los animales durante el estudio, y este impacto solo se rescató parcialmente con la suplementación de vitamina D. Además, los cambios microbianos en los grupos de

vitamina D sugieren una reducción de bacterias productoras de amoníaco, lo que podría llevar a una mejor salud respiratoria y cutánea, aunque medir estos parámetros está fuera del alcance del estudio actual. Más allá del alcance de los tratamientos actuales en cuestión, el metaanálisis de estos y conjuntos de datos similares permite la generación de conclusiones e hipótesis sobre cómo estas variables de salud intestinal pueden correlacionarse y predecirse entre sí. Por ejemplo, hay una relación positiva entre la expresión de MUC2 en el íleon y la proporción de Lactobacillus en la población. Estas y otras asociaciones informarán a los tomadores de decisiones, desarrolladores de productos y proveedores de atención médica en sus esfuerzos por promover la salud y el bienestar en animales en diversos escenarios.

EJEMPLO PROFÉTICO 1

Un método para mejorar la salud, el rendimiento o una combinación de ambos podría llevarse a cabo de acuerdo con el presente ejemplo ilustrativo. Al principio, se puede utilizar una conversación, un cuestionario o una combinación de ambos para obtener datos iniciales variables (incluidos metadatos), asegurando la vinculación de datos y definiendo el alcance de los datos anticipados. Se puede preparar y utilizar un kit de prueba en conjunto con cada lote de ganado. Cada kit puede incluir un ID único que se aplicará a todas las muestras físicas y al primer conjunto de datos de biomarcadores generado aguas abajo. Se pueden recopilar datos adicionales relacionados con la fecha de recopilación de datos, la edad exacta de los animales, el estado de salud del rebaño y otras variables del propietario del ganado.

A la edad apropiada (dependiendo del tipo de animal), se seleccionan los animales de ganado, se sacrifican y se recopilan muestras de los siguientes: tejidos ileales (intestino delgado) para histología; tejidos ileales para expresión génica; contenidos ileales para secuenciación de microbiomas; tejidos cecales (región fermentativa del intestino posterior) para análisis histopatológico; tejidos cecales para análisis de expresión génica; contenidos cecales para análisis de microbiomas; y muestra fecal para análisis de microbiomas. El proceso de recopilación puede repetirse para lograr el número deseado de observaciones para cada establo en cada granja. Las

muestras recopiladas pueden mantenerse estables a temperatura ambiente hasta que se realice el análisis (como durante el envío a un laboratorio). Luego, las muestras pueden procesarse para permitir la generación de un primer conjunto de datos de biomarcadores, que incluye, entre otros:

- 5 i. ADN genómico bacteriano aislado de contenidos fecales e intestinales: dichos contenidos pueden cuantificarse y generarse datos de secuencia;
- ii. ARN del huésped aislado o extraído de muestras de tejido, convertido en cDNA, y el cDNA puede utilizarse para cuantificar la expresión de genes de interés mediante qPCR; y
- 10 iii. Muestras de tejido fijadas en formalina que se envían a un centro de servicio para su procesamiento, inclusión, sección y evaluación patológica.

El primer conjunto de datos de biomarcadores puede ingresarse en un almacenamiento en la nube que tenga al menos una base de datos central. La base de datos se puede utilizar para rastrear e indexar el ID de kit único asignado anteriormente. El primer conjunto de datos de biomarcadores puede incluir, pero no se limita a:

- 15 i. Estadísticas resumidas, incluido el número de observaciones y la calidad de los datos;
- ii. Análisis estadístico e interpretación de los resultados de expresión génica;
- 20 iii. Análisis estadístico e interpretación de resultados histológicos cualitativos y semicuantitativos;
- iv. Análisis estadístico e interpretación de resultados de secuenciación 16S;
- v. Análisis estadístico e interpretación de los resultados anteriores en conjunto; y
- vi. Análisis interpolativo/predictivo del rendimiento del rebaño y métricas de salud
- 25 incluidas.

A continuación, el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos de biomarcadores históricos pueden procesarse utilizando al menos un algoritmo ejecutado por al menos un procesador para identificar al menos una correlación entre el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos de biomarcadores históricos. Luego se puede generar al menos una intervención sugerida para mejorar la salud, el rendimiento o una combinación de ambos. La intervención predicha puede generarse mediante al menos un algoritmo ejecutado

por al menos un procesador y basarse, al menos en parte, en al menos una correlación entre el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos de biomarcadores históricos.

Se puede generar un informe que incluya al menos una intervención sugerida. El

- 5 informe puede incluir recomendaciones para la gestión y control de la salud intestinal basadas en los análisis anteriores. Tales recomendaciones pueden incluir, pero no se limitan a, alteraciones en la composición de la dieta o la estrategia de alimentación, intervención terapéutica, alteración de aditivos alimentarios utilizados y análisis de seguimiento específicos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para mejorar la salud, el rendimiento o una combinación de ambos en uno o más animales de ganado, que comprende:

- 5 (a) obtener un primer conjunto de datos de biomarcadores de uno o más animales de ganado que necesitan mejorar su salud, rendimiento o una combinación de ambos, el primer conjunto de datos de biomarcadores incluye datos de biomarcadores obtenidos de análisis de tejidos histopatológicos, análisis de expresión génica del intestino, análisis de la microbiota gastrointestinal o una
10 combinación de estos;
- (b) obtener un conjunto de datos históricos de biomarcadores de una base de datos, donde el conjunto de datos históricos incluye:
 - (i) datos previamente medidos de análisis de tejidos histopatológicos, análisis de expresión génica del intestino, análisis de la microbiota gastrointestinal o una
15 combinación de estos;
 - (ii) datos obtenidos de una o más bases de datos externas; o
 - (iii) una combinación de estos;
- (c) procesar el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos históricos de biomarcadores mediante al menos un algoritmo ejecutado por al
20 menos un procesador para identificar al menos una correlación entre el primer conjunto de datos de biomarcadores y el conjunto de datos históricos de biomarcadores;
- (d) generar al menos una intervención sugerida predicha para mejorar la salud, el rendimiento o una combinación de ambos;
- 25 (e) generar un informe que incluye al menos una intervención sugerida;
- (f) transmitir el informe a un propietario del ganado, donde el informe es visible en una interfaz para el propietario del ganado;
- (g) confirmar o denegar la aceptación del informe por parte del propietario del ganado.

30

2. El método según la reivindicación 1, donde al confirmar la aceptación del informe, el propietario del ganado introduce al menos una intervención en uno o más

animales de ganado.

3. El método según la reivindicación 2, que además comprende el paso de generar un segundo conjunto de datos de biomarcadores del mismo o diferente uno o más animales de ganado que necesitan mejorar su salud, rendimiento o una combinación de ambos, del cual se obtuvo el primer conjunto de datos de biomarcadores, donde al generar un segundo conjunto de datos de biomarcadores, se repiten los pasos (b)-(g).

4. El método según la reivindicación 1, donde el análisis de tejidos histopatológicos incluye el paso de asignar una puntuación a cada uno de uno o más rasgos observados seleccionados del grupo que consiste en gravedad de la inflamación tisular, inmunidad linfoide, presencia de organismos microbianos, integridad de la mucosa, hiperplasia, infiltración de células inmunitarias, desprendimiento celular, necrosis, vascularización y arquitectura general.

5. El método según la reivindicación 1, donde al menos una intervención incluye alimentar al ganado con una receta de alimento personalizada, modificar la ingesta de agua y administrar uno o más suplementos, medicamentos, enzimas, prebióticos o probióticos al ganado.

6. El método según la reivindicación 5, donde la receta de alimento personalizada incluye un cambio en la ingesta de proteínas, vitaminas, minerales o calorías.

7. El método según la reivindicación 1, donde los datos de expresión génica del intestino se obtienen de un gen huésped de ganado seleccionado del grupo que consiste en interleucinas (IL), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), interferón gamma (IFN-gamma), genes de cluster de diferenciación (CD), ocludina, zonula ocludens, claudinas, genes de mucina, factor nuclear kappa B (NFkB), factor TNF inducido por lipopolisacáridos (LITAF), receptores tipo toll (TLR), inmunoglobulina A secretora (IgA secretora) y beta-defensinas.

8. El método según la reivindicación 1, donde el análisis de la microbiota gastrointestinal incluye el o los pasos de:

evaluar la diversidad de la microbiota, incluida la diversidad alfa y beta;

- 5 realizar análisis de abundancia diferencial de la microbiota; o
una combinación de estos.

9. El método según la reivindicación 1, donde una o más bases de datos externas están en comunicación inalámbrica con uno o más servicios de datos que ayudan

- 10 y proporcionan datos históricos de biomarcadores de terceros relacionados con el diagnóstico de enfermedades, medicamentos recetados, datos de evaluación de la salud, análisis de tejidos histopatológicos, análisis de expresión génica del intestino y análisis de la microbiota gastrointestinal.

RESUMEN

La presente divulgación proporciona un método para mejorar la salud, el rendimiento o una combinación de ambos en uno o más animales de crianza. Los métodos y sistemas actuales predicen una intervención adecuada para mejorar la salud animal, el rendimiento o una combinación de ambos basándose en datos de biomarcadores.