

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA
PROGRAMA DE DOUTORADO EM ZOOTECNIA

**REGIÕES DE VARIAÇÕES NO NÚMERO DE CÓPIAS (CNVR) ASSOCIADAS
A MEDIDAS MORFOMÉTRICAS E PONTUAÇÕES DE MORFOLOGIA E
MARCHA EM EQUINOS DA RAÇA CAMPOLINA**

LISIA CASTRO KREBS

SALVADOR – BA
MAIO - 2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA
PROGRAMA DE DOUTORADO EM ZOOTECNIA

**REGIÕES DE VARIAÇÕES NO NÚMERO DE CÓPIAS (CNVR) ASSOCIADAS
A MEDIDAS MORFOMÉTRICAS E PONTUAÇÕES DE MORFOLOGIA E
MARCHA EM EQUINOS DA RAÇA CAMPOLINA**

LISIA CASTRO KREBS

Zootecnista

SALVADOR – BA

MAIO – 2025

LISIA CASTRO KREBS

**REGIÕES DE VARIAÇÕES NO NÚMERO DE CÓPIAS (CNVR)
ASSOCIADAS A MEDIDAS MORFOMÉTRICAS E PONTUAÇÕES
DE MORFOLOGIA E MARCHA EM EQUINOS DA RAÇA
CAMPOLINA**

Tese apresentada ao Programa de
Doutorado em Zootecnia, da
Universidade Federal da Bahia, como
requisito parcial para obtenção do título
de Doutora em Zootecnia.

Área de Concentração: Melhoramento
Animal

Orientador: Professor Dr. Raphael Bermal Costa

Coorientadora: Dra. Fabieli Loise Braga Feitosa

SALVADOR – BA

MAIO - 2025

Dados internacionais de catalogação-na-publicação
(SIBI/UFBA/Biblioteca Universitária Reitor Macedo Costa)

Krebs, Lisia Castro.

Regiões de variações no número de cópias (CNVR) associadas a medidas morfométricas e pontuações de morfologia e marcha em equinos da raça Campolina / Lisia Castro Krebs. - 2025.
174 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Raphael Bermal Costa.

Coorientadora: Profa. Dra. Fabrieli Loise Braga Feitosa.

Tese (doutorado) - Universidade Federal da Bahia, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Salvador, 2025.

1. Zootecnia. 2. Cavalos - Criação. 3. Cavalos - Melhoramento genético. 4. Genômica. I. Costa, Raphael Bermal. II. Universidade Federal da Bahia. Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia. III. Título.

CDD - 636.1

CDU - 636.1

**REGIÕES DE VARIAÇÕES NO NÚMERO DE CÓPIAS (CNVR)
ASSOCIADAS A MEDIDAS MORFOMÉTRICAS E PONTUAÇÕES DE
MORFOLOGIA E MARCHA EM EQUINOS DA RAÇA CAMPOLINA**

Lisia Castro Krebs

**Tese defendida e aprovada para obtenção do grau de
Doutor em Zootecnia**

Salvador, 16 de maio de 2025

Comissão examinadora:

Documento assinado digitalmente
 RAPHAEL BERMAL COSTA
Data: 13/06/2025 10:43:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Raphael Bernal Costa
UFBA
Orientador / Presidente

Documento assinado digitalmente
 JOSINEUDSON AUGUSTO II DE VASCONCELOS :
Data: 11/06/2025 18:44:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Josineudson Augusto II de Vasconcelos Silva
UNESP

Documento assinado digitalmente
 HINAYAH ROJAS DE OLIVEIRA
Data: 08/06/2025 07:55:48-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Hinayah Rojas de Oliveira
Purdue University

Documento assinado digitalmente
 HENRIQUE ALBERTO MULIM
Data: 11/06/2025 11:54:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Henrique Alberto Mulim
Purdue University



Laura das
Neves
Patterson Rosa
Digitally signed by
Laura das Neves
Patterson Rosa
Date: 2025.06.03
17:46:47 -04'00'

Dra. Laura das Neves Patterson Rosa
Long Island University

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Lisia Castro Krebs nasceu em 27 de agosto de 1994, na cidade de Nova Friburgo, Rio de Janeiro. Filha de Max Cividanis Krebs e Jane da Silva Castro, ingressou, em outubro de 2013, no curso de Bacharelado em Zootecnia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), no campus de Seropédica/RJ, concluindo a graduação em janeiro de 2019. No mesmo ano, iniciou o mestrado em Zootecnia pelo Programa de Pós-Graduação da UFRRJ, sob orientação da Professora Dra. Fernanda Nascimento de Godoi. Como bolsista da CAPES, desenvolveu sua pesquisa na área de Produção e Melhoramento Genético de Equinos, obtendo o título de mestre em maio de 2021. Dando continuidade à sua formação acadêmica, ingressou, em agosto de 2021, no doutorado em Zootecnia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), na área de Melhoramento Genético Animal. Também bolsista da CAPES, desenvolve sua pesquisa sob a orientação do Professor Dr. Raphael Bernal Costa e coorientação da Dra. Fabieli Loise Braga Feitosa. Submetendo-se à defesa de tese em maio de 2025.

DEDICATÓRIA

À minha querida mãe, Jane (*in memoriam*), cuja presença e amor incondicional sempre foram minha maior fonte de apoio e inspiração. Seu incentivo aos meus estudos me ensinou a nunca desistir dos meus sonhos e a seguir em frente com determinação.

Como disse Renato Russo: "Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena acreditar no sonho que se tem."

AGRADECIMENTOS

A jornada torna-se cada vez mais difícil se caminhamos sozinhos! Por isso agradeço a todos que fizeram e fazem parte dessa trilha que se chama minha vida!

Agradeço primeiramente a Deus por me proporcionar força, coragem, proteção e iluminação para terminar essa minha batalha!

Agradeço os meu pais, Max e Jane, que lutaram todos os dias para proporcionar tudo isto que pude vivenciar, aprender e crescer. Agradeço, pela importância que dão aos meus estudos. Gratidão por sempre me apoiarem, me ajudar a lutar e buscar pelos meus sonhos. Sem vocês eu não sou nada! Pai, obrigado por estar do meu lado e me ajudar a continuar depois de tudo que aconteceu.

Aos meus irmãos, Karine, Enaje, Mayky e Arno, e aos irmãos agregados Iago, Jessica e Bia, que tenho grandes admirações, sou grata a tudo que fazem por mim, por estarem sempre comigo e me proporcionarem momentos de distrações!

Aos meus sobrinhos Alice, Lara, Maju, Lis e Pedro por me fortalecerem e trazerem alegria para minha vida!

À minha família como um todo, pelo carinho que têm por mim e pelo incentivo de sempre!

À minha grande amiga Ada que sempre está comigo, mesmo que distante, estamos sempre unidas! Obrigada por me escutar, me dar conselhos, me incentivar, me fazer rir!

Obrigada aos amigos que Salvador me deu, Milena, Fabi, Jack, Maurício, Juliete, Louise e Marina por terem sido minha família quando estava tão distante da minha cidade natal! Obrigada pelas saídas, risos, apoios, conversas e conselhos!

Aos meus amigos, que considero minha família, Ana, André (Dedé) e Dani, obrigada por torcerem por mim, pelo carinho de sempre e por se divertirem comigo!

Gratidão ao meu orientador, Raphael, que além de me orientar, é uma excelente pessoa, e nos trata como seres humanos e não como máquinas, diferente do que se vê em muitos lugares! Obrigada por entender todos os meus momentos, me apoiar e fazer possível minhas decisões que contribuíram para eu conseguir terminar o doutorado!

À minha coorientadora Fabieli (Fabi), por se preocupar comigo, por transmitir seus conhecimentos e me ajudar a desvendar os erros que sempre apareciam e travavam as análises.

Obrigada professor Gregório, por toda sua contribuição e ensinamentos, aprendi

muito com você!

À equipe da COVET que me deram muito apoio e incentivo!

Agradeço aos professores que aceitaram fazer parte da minha banca!

Ao grupo GEMA UFBA por toda ajuda na minha pesquisa e também aos momentos que passamos juntos, seja em reuniões, confraternizações ou dentro do laboratório.

Ao Hippus Rural e a professora Fernanda Godoi pelo apoio e parceria, por ajudar nas coletas que enriquecerem esse trabalho.

A todos aqueles que fizeram parte da minha jornada, que me acolheram, me deram conforto, me ensinaram e me amaram!

A todos os meus professores que fizeram dessa caminhada uma conquista!

Ao CNPq, CAPES, FAPESB e FAPERJ pelo financiamento do projeto de pesquisa e pela bolsa de doutorado!

À Universidade Federal da Bahia e ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, pois sem eles nada disso seria possível!

Agradeço por estarem comigo, me apoiarem e me darem suporte, para mais uma etapa desta longa caminhada!

LISTA DE FIGURAS

Regiões de Variações no Número de Cópias (CNVR) Associadas a Medidas Morfométricas e Pontuações de Morfologia e Marcha em equinos da raça Campolina

Figura 1. Representativo de um equino da raça Campolina	4
Figura 2. Representação ilustrativa de Variação no Número de Cópias (CNV).....	12

Capítulo 1

Análise de Associação de todo o genoma revela Regiões com Variações no Número de Cópias (CNVR) Associadas à Medidas Morfométricas em equinos da Raça Campolina

Figura 1. Representação das 15 medidas morfométricas	35
Figura 2. Distribuição das CNV nos cromossomos dos equinos da raça Campolina	39
Figura 3. Distribuição das CNVR detectadas para as 15 medidas morfométricas em equinos da raça Campolina	40
Figura 4. Gráfico Manhattan das medidas de alturas, com base em um estudo de associação genômica ampla baseado em CNVR em equinos da raça Campolina.....	43
Figura 5. Gráfico Manhattan das medidas de comprimentos, com base em um estudo de associação genômica ampla baseado em CNVR em equinos da raça Campolina.....	47
Figura 6. Gráfico Manhattan das medidas de larguras, com base em um estudo de associação genômica ampla baseado em CNVR em equinos da raça Campolina.....	50
Figura 7. Gráfico Manhattan das medidas de perímetros, com base em um estudo de associação genômica ampla baseado em CNVR em equinos da raça Campolina.....	52

Capítulo 2

Análise de Associação de todo o genoma revela Regiões com Variações no Número de Cópias (CNVR) Associadas a Pontuações de Morfologia e de Marcha em equinos da Raça Campolina

Figura 1. Distribuição das CNV nos cromossomos dos equinos da raça Campolina	110
Figura 2. Distribuição das CNVR para pontuação de altura nos cromossomos dos equinos da raça Campolina	111

Figura 3. Distribuição das CNVR para pontuação de temperamento nos cromossomos dos equinos da raça Campolina	111
Figura 4. Distribuição das CNVR para pontuação de qualidade nos cromossomos dos equinos da raça Campolina	112
Figura 5. Distribuição das CNVR para pontuação de proporções nos cromossomos dos equinos da raça Campolina	113
Figura 6. Distribuição das CNVR para pontuação de cabeça e pescoço nos cromossomos dos equinos da raça Campolina	113
Figura 7. Distribuição das CNVR para pontuação de tronco nos cromossomos dos equinos da raça Campolina	114
Figura 8. Distribuição das CNVR para pontuação de membros nos cromossomos dos equinos da raça Campolina	115
Figura 9. Distribuição das CNVR para pontuação de marcha nos cromossomos dos equinos da raça Campolina	115
Figura 10. Gráfico Manhatten das medidas de pontuações, com base em um estudo de associação genômica ampla baseado em CNVR em equinos da raça Campolina.....	127

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1

Análise de Associação de todo o genoma revela Regiões com Variações no Número de Cópias (CNVR) Associadas à Medidas Morfométricas em equinos da Raça Campolina

Tabela 1. Análise descritiva das medidas morfométricas dos equinos da raça Campolina utilizados nesse estudo	36
Tabela 2. CNVR associadas à altura na cernelha em equinos da raça Campolina	54
Tabela 3. CNVR associadas à altura na garupa em equinos da raça Campolina	56
Tabela 4. CNVR associadas à altura no dorso em equinos da raça Campolina	58
Tabela 5. CNVR associadas à altura do costado em equinos da raça Campolina	60
Tabela 6. CNVR associadas ao comprimento da cabeça em equinos da raça Campolina..	62
Tabela 7. CNVR associadas ao comprimento do pescoço em equinos da raça Campolina	64
Tabela 8. CNVR associadas ao comprimento do dorso-lombo em equinos da raça Campolina	66
Tabela 9. CNVR associadas ao comprimento da garupa em equinos da raça Campolina..	69
Tabela 10. CNVR associadas ao comprimento da espádua em equinos da raça Campolina	69
Tabela 11. CNVR associadas ao comprimento do corpo em equinos da raça Campolina.69	69
Tabela 12. CNVR associadas à largura da cabeça em equinos da raça Campolina	71
Tabela 13. CNVR associadas à largura do peito em equinos da raça Campolina	72
Tabela 14. CNVR associadas à largura entre as ancas em equinos da raça Campolina ...	73
Tabela 15. CNVR associadas ao perímetro torácico em equinos da raça Campolina	74
Tabela 16. CNVR associadas ao perímetro da canela em equinos da raça Campolina	75
Tabela 17. Comparação entre as CNVR presentes nas medidas morfométricas em equinos da raça Campolina	77

Capítulo 2

Análise de Associação de todo o genoma revela Regiões com Variações no Número de Cópias (CNVR) Associadas a Pontuações de Morfologia e de Marcha em equinos da Raça Campolina

Tabela 1. Descrição de como é pontuada cada uma das características avaliadas de acordo com o regulamento da ABCCCampolina (2018)	106
Tabela 2. Análise descritiva das pontuações avaliadas nos equinos da raça Campolina utilizados nesse estudo	107
Tabela 3. CNVR associadas a pontuação de altura em equinos da raça Campolina	128
Tabela 4. CNVR associadas a pontuação de temperamento em equinos da raça Campolina	129
Tabela 5. CNVR associadas a pontuação de qualidade em equinos da raça Campolina..	131
Tabela 6. CNVR associadas a pontuação de proporções em equinos da raça Campolina.....	131
Tabela 7. CNVR associadas a pontuação de cabeça em equinos da raça Campolina	133
Tabela 8. CNVR associadas a pontuação de pescoço em equinos da raça Campolina	134
Tabela 9. CNVR associadas a pontuação de tronco em equinos da raça Campolina	135
Tabela 10. CNVR associadas a pontuação de membros em equinos da raça Campolina	136
Tabela 11. CNVR associadas a pontuação de marcha em equinos da raça Campolina ...	137
Tabela 12. Comparação entre as CNVR presentes nas medidas morfométricas em equinos da raça Campolina	139

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	1
2. REVISÃO DE LITERATURA GERAL	2
2.1 Equinocultura no Brasil	2
2.2 A Raça Campolina	3
2.3. Características Morfométricas, de Morfologia e de Andamento Marcha utilizados como Ferramenta de Avaliação e Melhoramento Genético dos Equinos	5
2.4. Estudos de Associação Genômica utilizando SNPs para Características de Medidas Morfométricas, de Morfológia e de Andamento em Equinos	8
2.5. A utilização de Variação no Número de Cópias (<i>Copy Number Variation – CNV</i>) em GWAS.....	11
2.5.1 O que é CNV?	11
2.5.2. A utilização de CNVs para equídeos	12
3. REFERÊNCIAS	16
CAPÍTULO I - Análise de Associação do genoma completo revela Regiões com Variações no Número de Cópias (CNVR) Associadas à Medidas Morfométricas em equinos da Raça Campolina	
RESUMO.....	29
ABSTRACT	31
1.INTRODUÇÃO	33
2.MATERIAL E MÉTODOS	34
2.1. Dados Fenotípicos e Genômicos	34
2.2. Controle de Qualidade	35
2.3. Detecção de CNV	36
2.4. Estudo de Associação Genômica Ampla.....	37
2.5. Anotação gênica e enriquecimento funcionais	37
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
4. CONCLUSÃO.....	79
5. REFERENCIAS	80
CAPÍTULO II - Análise de Associação de todo o genoma revela Regiões com Variações no Número de Cópias (CNVR) Associadas a Pontuações de Morfologia e de Marcha em equinos da Raça Campolina	
RESUMO.....	101
ABSTRACT	103
1.INTRODUÇÃO	104
2. MATERIAL E MÉTODOS	105
2.1. Dados Fenotípicos e Genotípicos	105
2.2. Controle de Qualidade	106

2.3. Detecção de CNV	107
2.4. Estudo de Associação Genômica Ampla.....	108
2.5. Anotação gênica e enriquecimento funcionais	108
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	109
4. CONCLUSÃO.....	140
5. REFERÊNCIAS	141
CONSIDERAÇÕES FINAIS GERAIS	159

1. INTRODUÇÃO GERAL

A raça Campolina, possui importância na equideocultura nacional, ocupando o sexto lugar de maior rebanho brasileiro (LIMA e CINTRA, 2016), e caracteriza-se por seu porte robusto, conformação harmônica e andamento marchado, sendo valorizada tanto econômica quanto funcionalmente (ABCCCAMPOLINA, 2021). Características quantitativas como medidas morfométricas e qualitativas como escores de marcha e morfologia são amplamente utilizadas nos processos seletivos e avaliações zootécnicas das diferentes raças de equídeos, principalmente nas raças nacionais, refletindo diretamente sobre o desempenho funcional e a longevidade dos animais (VAN VLECK e ALBRECHTSEN, 1965; GRUNDLER, 1980; MAGNUSSON, 1985; VAN DER VEEN, 1996; ANDERSON et al., 2004; HOLMSTRÖM e BACK, 2013; CABRAL et al., 2004; LUCENA et al., 2015; BUSSIMAN et al., 2018).

Apesar das pontuações dependerem de avaliações subjetivas (BUSSIMAN et al., 2024), a aplicação de ferramentas genômicas tem permitido avanços significativos na compreensão da base genética desses fenótipos. Estudos de associação genômica ampla (GWAS), especialmente por meio de Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs – *Single Nucleotide Polymorphism*), já identificaram genes candidatos para altura, conformação e andamentos em diferentes raças equinas (MAKVANDI-NEJAD et al., 2012; SIGNER-HASLER et al., 2012; METZGER et al., 2013a; TETENS et al., 2013; KADER et al., 2016; STAIGER et al., 2016; SEVANE et al., 2017; AL ABRI et al., 2018; BARTHOLAZZI JUNIOR et al., 2018; ASADOLLAHPOUR NANAEI et al., 2020; BASTOS et al., 2023; KREBS et al., 2023). No entanto, os resultados ainda variam conforme a população e metodologia empregadas, e são escassas as investigações com foco na raça Campolina.

Entre os marcadores estruturais, as variações no número de cópias (CNVs) que, mesmo sendo menos frequente do que os SNPs, representam uma fonte significativa de variabilidade e diversidade genética e fenotípica populacional (DI GERLANDO et al., 2022). Além disso têm se destacado como uma fonte adicional de variabilidade genética, associadas a diversas características funcionais e adaptativas, como resistência a doenças, performance atlética e tamanho corporal em equinos (DOAN et al., 2012; DAUBER et al. 2011; METZGER et al. 2013b; GHOSH et al. 2014; WANG et al., 2014; KADER et al., 2016; SCHURINK et al., 2018; CORBI-BOTTO et al. 2019; SOLÉ et al., 2019;

LASECA et al., 2022). Ainda assim, pouco se sabe sobre o papel dessas variações em características morfométricas e funcionais de equinos nacionais.

Diante disso, este estudo tem como objetivo identificar genes candidatos associados a medidas morfométricas e pontuações de morfologia e de marcha em equinos da raça Campolina, utilizando Regiões com Variações no Número de Cópias (CNVR).

2. REVISÃO DE LITERATURA GERAL

2.1 Equinocultura no Brasil

A equinocultura é uma atividade pecuária complexa, envolvendo diversas cadeias de produção interligadas. Diferentemente da bovinocultura de corte, em que há um ciclo linear — nascimento, crescimento, engorda e abate —, a equinocultura se organiza de acordo com o tipo de atividade desempenhada raça criada. Os cavalos podem ser criados para lazer, trabalho com gado, esportes, equoterapia, entre outras finalidades, o que faz com que os produtos e serviços gerados atendam a setores distintos. Estes setores contribuem também para o desenvolvimento da criação, tornando a equinocultura um sistema dinâmico e multifacetado. Por essa razão, essa cadeia produtiva é denominada Complexo do Agronegócio (LIMA e CINTRA, 2016).

Esse dinamismo reflete diretamente na economia brasileira, conferindo à equinocultura um papel de destaque no setor agropecuário. Segundo Lima e Cintra (2016), a atividade movimenta mais de R\$16 bilhões anualmente, gerando aproximadamente 600 mil empregos diretos e 3 milhões de forma indireta. Dados mais recentes da Associação Brasileira de Criadores de Cavalo Quarto de Milha (ABQM) indicam o impacto econômico pode ultrapassar os R\$30 bilhões por ano (PORTAL ABQM, 2022), evidenciando o crescimento contínuo do setor e sua relevância para a economia nacional.

Além da expressiva contribuição financeira, o Brasil se destaca no cenário mundial pelo quantitativo de seu rebanho equino. Com uma população superior a 5,7 milhões de cabeças, o país ocupa a 4^a posição entre os maiores criadores de equinos do mundo. Os estados de Minas Gerais e Bahia concentram os maiores efetivos, com

715.863 e 404.968 equinos, respectivamente, reforçando a importância dessas regiões para a equinocultura nacional (IBGE, 2017; FAO, 2021).

Entretanto, a relevância da equinocultura vai além dos números econômicos e populacionais. O setor possui um forte apelo cultural e social, impulsionado por fatores como o clima favorável ao uso do cavalo ao longo do ano e a diversidade ambiental e cultural do país. Essas condições fomentam não apenas o trabalho rural e as práticas esportivas, mas também o turismo equestre, uma área em expansão que contribui para a qualificação e diferenciação do turismo nacional, além de dinamizar as economias rurais (LIMA e CINTRA, 2016).

Nos últimos anos, o incentivo à criação e ao desenvolvimento dos equinos tem sido fortalecido pelas associações brasileiras de criadores das diversas raças nacionais (ex.: Associação Brasileira dos Criadores do Cavalo Mangalarga, Associação Brasileira dos Criadores do Cavalo Mangalarga Marchador, Associação Brasileira dos Criadores do Cavalo Campolina e Associação Brasileira dos Criadores do Cavalo Quarto de Milha). Esse movimento reforça o potencial da equinocultura como um setor estratégico, capaz de gerar emprego, renda e preservar tradições culturais, ao mesmo tempo em que se moderniza e se adapta às novas demandas do mercado.

2.2 A Raça Campolina

O marco inicial da criação da raça Campolina remonta a 1870, com o nascimento do potro Monarca na Fazenda do Tanque, do criador Cassiano Campolina, localizada no município de Entre Rios, MG. Monarca era descendente de um garanhão Andaluz e uma égua “comum” chamada Medeia. O objetivo de Cassiano Campolina era desenvolver uma raça que unisse robustez, resistência, um andar confortável e uma estatura imponente, adequada tanto para o trabalho quanto para as atividades de lazer (ABCCCAMPOLINA, 2018). Ao longo do tempo, a raça passou por modificações para atender às demandas do mercado e aprimorar suas características morfológicas, o que resultou em melhorias substanciais em sua conformação, especialmente no que diz respeito à locomoção (LUCENA et al., 2015).

O padrão racial oficial da raça Campolina, aprovado pelo Ministério da Agricultura e delegado pela Associação Brasileira dos Criadores do Cavalo Campolina (ABCCCampolina), descreve as principais características físicas que definem a raça.

Estas incluem uma cabeça com formato trapezoidal, perfil frontal retilíneo e chanfro suavemente convexo, evidenciando harmonia e proporção. O porte da raça é proporcional, com uma estrutura mediana. A altura mínima exigida é de 1,50 metros para os machos e 1,43 metros para as fêmeas e castrados, aos 36 meses de idade. Além disso, a marcha é o andamento intermediário desejado (ABCCCAMPOLINA, 2024).

Figura 1. Representativo de um equino da raça Campolina



Fonte arquivo pessoal, animal: Panthon do Oratório, macho, registrado na ABCCCampolina.

O regulamento da ABCCCampolina (2024) passou a adotar uma altura mínima na cernelha mais baixa. Paralelamente, observa-se que os vencedores das competições de morfologia e marcha, especialmente os garanhões, tendem a apresentar medidas morfométricas menores em comparação aos animais não premiados (SOUSA et al., 2018). Esse cenário sugere uma tendência de redução nas medidas morfométricas dos equinos registrados na ABCCCampolina nos últimos anos, particularmente em relação à altura dos animais. Diante disso, destaca-se a importância de realizar análises morfométricas e genéticas dessas características, visando auxiliar na seleção de animais, aumentar a probabilidade de produção de indivíduos geneticamente superiores e, consequentemente, alcançar os objetivos da criação.

2.3. Características Morfométricas, de Morfologia e de Andamento Marcha utilizados como Ferramenta de Avaliação e Melhoramento Genético dos Equinos

Para melhor entendimento e para facilitar o compreendimento das características a serem estudadas, é necessário distinguir morfometria de morfologia. Sendo a morfometria a análise objetiva, que avalia dados quantitativos obtidos por meio de medições lineares, angulares, perímetros e proporções corporal, como por exemplo: altura na cernelha, perímetro torácico, comprimento do corpo. Já a morfologia refere-se a avaliação subjetiva baseada na percepção visual e na comparação dos animais com um padrão fenotípico estabelecido pela raça, ou seja, é a avaliação qualitativa da conformação corporal, como por exemplo: a harmonia, equilíbrio entre os segmentos corporais e qualidade dos aprumos (CABRAL et al., 2004; BEEMAN, 2008; GODOI et al., 2013; HOLMSTRÖM e BACK, 2013; ABCCCAMPOLINA, 2024; BUSSIMAN et al., 2024).

Compreendida essa distinção conceitual, torna-se evidente que tanto a morfometria quanto a morfologia desempenham papéis fundamentais na avaliação funcional e produtiva dos equinos. Isso se deve ao fato de que o valor econômico dos animais está diretamente relacionado às funções que desempenham. No entanto, por ser difícil mensurar diretamente essa funcionalidade, as avaliações morfométricas e morfológicas surgem como ferramentas indispensáveis, uma vez que existe uma relação significativa entre a conformação corporal e o desempenho funcional, tornando essas características essenciais para os processos de avaliação zootécnica e seleção genética dos equinos (BARBOSA, 1993; MEIRA et al., 2014).

Lucena et al. (2015) destacam, por exemplo, que a proporcionalidade entre as alturas da cernelha e da garupa é fundamental para a qualidade do movimento, especialmente em cavalos de andamento marchado. Senna et al. (2015) apontam que pescoços mais longos, como nos exemplares da raça Puro Sangue Inglês, favorecem o equilíbrio e a força, sendo desejáveis em animais destinados a saltos. Já Lage et al. (2009) enfatizam o papel de escápulas longas e oblíquas, que possibilitam maior amplitude de movimento e ação amortecedora, resultando em deslocamentos mais confortáveis. Complementando essas observações, Kristjansson et al. (2016) ressaltam a importância de garupas longas e inclinadas para maior propulsão e velocidade. A largura do tórax também é um ponto relevante: está associada à capacidade respiratória e, em raças esportivas, tende a apresentar valores elevados (PADILHA et al., 2017). No entanto, para cavalos do tipo sela, essa medida deve ser proporcional, pois larguras excessivas podem

comprometer a conformação dos membros torácicos e prejudicar o andamento (LUCENA et al., 2016). Observações de Sousa et al. (2018) reforçam essa preocupação ao constatarem redução da largura torácica em garanhões campeões da raça Campolina, provavelmente como resultado de estratégias da ABCCCampolina para evitar problemas futuros de conformação.

Além dos aspectos funcionais, as medidas morfométricas apresentam herdabilidades de moderadas a altas, o que permite seu aprimoramento por meio da seleção genética (BUSSIMAN et al., 2018). Essas medidas estão frequentemente correlacionadas entre si, facilitando o melhoramento indireto de características associadas (BUSSIMAN et al., 2018; 2024). Procópio (2008) relatou herdabilidades variando de 0,35 a 0,95 para medidas corporais, com correlações genéticas de 0,11 a 0,94 e fenotípicas de 0,15 a 0,60. Em equinos da raça Campolina, Diaz et al. (2021) encontraram herdabilidades de 0,20 a 0,47, sendo a maior referente à altura da cernelha.

Historicamente, a seleção na raça Campolina tem se baseado em características fenotípicas, com ênfase nos concursos de marcha e morfologia (BUSSIMAN et al., 2018). Nesse contexto, a morfometria permanece como ferramenta crucial para programas de melhoramento genético, contribuindo para a evolução e valorização da raça.

A morfologia dos equinos é considerada um indicativo importante de desempenho e resistência (HOLMSTRÖM e BACK, 2013). Embora tais características não garantam o desempenho atlético, há uma longa tradição de associar conformação à funcionalidade. Relatos antigos, como os de Bourgelat (1750) e Magne (1866), já relacionavam aspectos morfológicos ao desempenho biomecânico, antecipando descobertas da ciência moderna. Esses autores, por exemplo, indicavam que membros posteriores bem-posicionados sob o corpo favoreciam o adestramento, enquanto aqueles projetados para trás estavam associados à velocidade. Hörman (1837) acrescentava que um fêmur longo e inclinado facilitava a sobrepegada, e Ehrengraanat (1818) valorizava a escápula longa e inclinada, a canela torácica curta e a garupa plana como características favoráveis a movimento com qualidade.

Embora fundamentados em um extenso conhecimento tradicional, parte desses saberes foi gradualmente negligenciada ao longo do tempo, embora ainda apresente relevância na conformação dos equinos modernos (HOLMSTRÖM e BACK, 2013). Ademais, alguns aspectos da morfologia ainda não são quantificáveis de maneira objetiva, sendo avaliados apenas de forma subjetiva.

A avaliação subjetiva da morfologia é amplamente utilizada, variando significativamente entre países, associações e juízes. Mesmo entre características morfológicas, algumas são avaliadas de maneira mais consistente do que outras (VAN VLECK e ALBRECHTSEN, 1965; GRUNDLER, 1980; MAGNUSSON, 1985; VAN DER VEEN, 1996; HOLMSTRÖM e BACK, 2013). Segundo Lucena et al. (2015), a morfologia impacta diretamente na qualidade e eficiência do movimento e, portanto, influencia a aptidão funcional dos equinos. Embora animais bem conformados possam realizar diversas tarefas, determinadas características físicas e comportamentais os tornam mais aptos a funções específicas.

Os aprumos, por exemplo, têm papel relevante na avaliação morfológica. Há exceções, ou seja, que consideram defeitos de aprumos como vantajosos dependendo da raça e da função: no cavalo Puro Sangue Inglês de corrida, o aprumo levemente debruçado na articulação metacarpofalangeana (joelho) dos membros anteriores foi associado a menor incidência de lesões tendíneas do membro torácico (ANDERSON et al., 2004). Por outro lado, aprumos como base aberta ou rotação medial dos cascos estão associados a maior estresse nas extremidades distais dos membros (CHURCHILL, 1962; ROONEY, 1968; BEEMAN, 1973; MAGNUSSON, 1985).

Para aspectos como cabeça, pescoço e harmonia corporal, a avaliação subjetiva se mostra mais eficaz, dado que tais características são de difícil mensuração objetiva (VAN DER VEEN, 1996). Quando se avaliam raças distintas, as diferenças morfológicas são mais evidentes, facilitando a análise; porém, dentro de uma mesma raça, sutilezas tornam a avaliação mais desafiadora, o que pode resultar em variações entre julgadores (VAN VLECK e ALBRECHTSEN, 1965; GRUNDLER, 1980; MAGNUSSON, 1985). Por isso, é fundamental que os juízes possuam ampla experiência e conhecimento sobre como a conformação afeta o desempenho (HOLMSTRÖM e BACK, 2013).

No Brasil, o andamento marchado passou a ser valorizado em razão das longas distâncias e das condições precárias das estradas, levando à preferência por animais com maior comodidade para o cavaleiro.

O andamento marchado é natural dos equídeos, de velocidade intermediária e caracterizado por ser simétrico, possuir quatro tempos, com apoios bipedais intercalados por tríplices apoio, sem momentos de suspensão (BACK e CLAYTON, 2013).

O andamento marchado representa um dos principais atributos econômicos das raças marchadoras brasileiras, como o Campolina. Por isso, a avaliação dessa característica é crucial. No momento do registro definitivo, técnicos habilitados pela

ABCCCAMPOLINA atribuem escores para dissociação, diagrama, gesto de marcha, comodidade, estilo, regularidade e desenvolvimento (ABCCCAMPOLINA, 2024; BUSSIMAN et al., 2024). Esses escores são fundamentais para a seleção genética e para estimativas de valor genético (EBV) (BUSSIMAN et al., 2024). Embora existam tecnologias como análise cinemática e sensores que permitem quantificar esse fenótipo, a avaliação visual ainda é amplamente utilizada por sua praticidade e baixo custo (BUSSIMAN et al., 2024).

No entanto, essa abordagem está sujeita à subjetividade dos avaliadores e à influência de fatores como cavaleiro e ambiente, o que pode afetar os resultados (BUSSIMAN et al., 2024). Como consequência, a herdabilidade dos escores de marcha tende a ser baixa, como verificado no estudo para a raça Campolina, com valores entre 0,08 e 0,11, o que representa um desafio para o melhoramento genético (BUSSIMAN et al., 2024). Ainda assim, devido à sua acessibilidade e impacto direto no desempenho, a avaliação dos escores de marcha permanece como ferramenta indispensável na seleção dos cavalos marchadores (BUSSIMAN et al., 2024).

Sevane et al. (2017), ao avaliar equinos da raça Puro Sangue Espanhola, observaram fortes correlações entre características morfológicas (por exemplo, $r = 0,96$ entre pontuações de padrão racial e cabeça), mas correlações mais fracas entre conformação e pontuações de andamento ($r=0,10$), sugerindo que as características locomotoras requerem abordagens específicas de avaliação.

2.4. Estudos de Associação Genômica utilizando SNPs para Características de Medidas Morfométricas, de Morfologia e de Andamento em Equinos

A morfometria equina é um componente fundamental na avaliação da funcionalidade dos animais, sendo amplamente utilizada para fins zootécnicos, esportivos e de melhoramento genético. Com os avanços na genética molecular, tornou-se possível investigar a base genética de características morfométricas e morfológicas, permitindo a associação entre variações genômicas e fenótipos observáveis. Nesse contexto, os Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS) têm sido empregados para identificar *loci* – regiões de variação genômica relacionadas a características como altura, peso e conformação corporal (SAHANA et al., 2010).

O GWAS é uma abordagem que permite explorar, simultaneamente, milhares a milhões de polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs), possibilitando a identificação de regiões cromossômicas associadas a características específicas (ALGHAMDI e PADMANABHAN, 2014). Por meio dessa técnica, é possível realizar varreduras rápidas e de alta resolução em grandes populações, correlacionando variantes genéticas a características fenotípicas com precisão (AHMETOV e FETOVSAYA, 2015).

Estudos têm utilizado o GWAS para associar SNPs com medidas morfométricas em equinos. Em animais da raça Quarto de Milha, por exemplo, os genes *WWOX* e *AVPR1A* foram identificados como candidatos associados ao peso corporal. Para o comprimento da garupa, destacam-se os genes *HMG A2* e *ZFAT*. Já para a altura na cernelha, os genes *LASP1*, *NCAPG* e *LCORL* foram relacionados à variação fenotípica em diferentes raças (SIGNER-HASLER et al., 2012; MAKVANDI-NEJAD et al., 2012; METZGER et al., 2013a; TETENS et al., 2013; MEIRA et al., 2014).

Em equinos da raça Franches-Montagnes, Signer-Hasler et al. (2012) identificaram *loci* de características quantitativas (QTLs) nos cromossomos ECA3 e ECA9 relacionados à altura na cernelha e a outras características morfológicas e de andamento, como aprumos, conformação da mandíbula e cabeça, comprimento do dorso e da garupa e desempenho do andamento. Especificamente, o alelo C do SNP BIEC2-808543 (ECA3) foi associado a um aumento de aproximadamente 1,0 cm na altura na cernelha, enquanto o alelo A do SNP BIEC2-1105377 (ECA9) foi associado a um aumento de cerca de 0,5 cm.

Tozaki et al. (2016), ao estudarem a raça Puro Sangue Inglês (PSI), também observaram a associação do SNP BIEC2-808543, no gene *LCORL*, com características relacionadas à estrutura esquelética. Indivíduos heterozigotos C/T apresentaram altura na cernelha significativamente superior (até 2,1 cm em fêmeas e 1,8 cm em machos) e maior perímetro de canela em comparação aos genótipos T/T. O alelo C foi associado ao aumento da altura e do peso corporal, enquanto o alelo T esteve relacionado à sua redução.

Além do *LCORL*, o gene *MSTN* (miostatina) tem sido amplamente estudado na raça PSI, com o genótipo C/C associado ao maior desenvolvimento de massa muscular e peso corporal (LOVE et al., 2006; WELLER et al., 2006; TOZAKI et al., 2011). Esses achados reforçam o papel funcional dos genes *LCORL* e *MSTN* no fenótipo e desempenho

atlético dos cavalos, sugerindo que esses marcadores devem ser monitorados para garantir a integridade genética dos animais (TOZAKI et al., 2016).

Mais recentemente, Krebs et al. (2023) identificaram, em animais da raça Campolina, os genes *ADAM17*, *SOX11* e *KLF11* como candidatos para características como altura da cernelha, garupa, dorso e costado. Bastos et al. (2023), utilizando análise de componentes principais para representar 15 medidas morfométricas em um único índice, apontaram os genes *SPRY2*, *COL9A2*, *MIR30C*, *HEYL*, *BMP8B*, *LTBPI*, *FAM98A* e *CRIM* como candidatos para esse índice, abrindo novas perspectivas para o melhoramento genético da raça Campolina. Porém ambos os estudos utilizaram SNP para a realização do GWAS ao invés de CNVR.

Apesar dos avanços no entendimento da base genética das medidas morfométricas equina, o conhecimento ainda é limitado, especialmente no que tange à marcha. A arquitetura genética complexa dessas características quantitativas, aliada à escassez de dados fenotípicos padronizados, ainda representa um desafio (FRISCHKNECHT et al., 2016).

Sevane et al. (2017) investigaram a associação de genes previamente ligados à osteocondrose e medidas morfométricas com escores de morfologia e andamento. Dez genes candidatos foram identificados, incluindo *LCORL/NCAPG*, *HMGA2*, *USP31*, *MECR*, *COL24A1*, *MGP*, *FAM184B*, *PTH1R*, *KLF3* e *SGK1*. Especificamente, *COL24A1* e *PTH1R* foram associados à pontuação de passo, *FAM184B* ao comprimento corporal e perímetro de jarrete, *SGK1* ao galope, *MGP* à circunferência da canela torácica, e *HMGA2* à conformação anterior e posterior e à circunferência da canela.

No que se refere ao desempenho locomotor, estudos relevantes destacam o papel dos genes *MSTN* e *DMRT3*. Andersson et al. (2012) identificaram uma mutação no gene *DMRT3* que influencia a coordenação motora e a habilidade de realizar andamentos alternativos, especialmente em cavalos islandeses. Essa mutação está relacionada ao desenvolvimento de redes neurais envolvidas no controle dos membros durante a locomoção (ANDERSSON et al., 2012).

Em cavalos da raça Mangalarga Marchador, Patterson et al. (2015) verificaram que a marcha batida está associada ao genótipo *DMRT3^{c.301C/C}* (selvagem), enquanto a marcha picada se relaciona ao alelo mutante AA do *DMRT3*. O estudo também apontou uma possível influência da endogamia na homozigose para esse gene, sugerindo seleção

para tipos específicos de marcha, porém ressaltam que este gene não é o único para definir o padrão de marcha lateral.

Fonseca et al. (2017) reforçaram esses achados ao observar que a marcha picada está mais relacionada ao genótipo AA, com maior proporção de apoio diagonal e maior dissociação de apoio e decolagem. Já a marcha batida foi associada ao genótipo CC, indicando influência poligênica nessa característica. A análise cinemática ainda revelou que o genótipo AC apresentava menor repetibilidade no padrão de andamento, sugerindo efeito do cavaleiro.

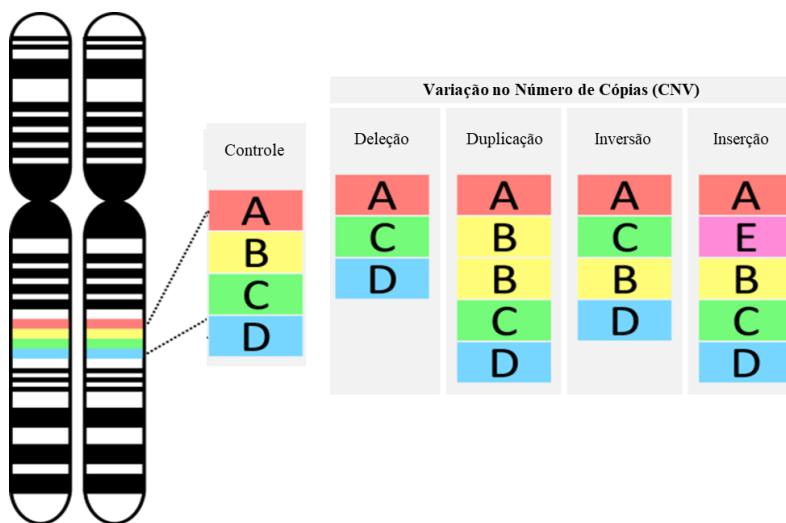
No estudo subsequente, Fonseca (2018) aplicou uma abordagem GWAS para identificar SNPs associados à marcha batida em Mangalarga Marchador. Embora o tamanho amostral limitado tenha dificultado a detecção de SNPs de grande efeito, foi identificado um SNP (BIEC2_690834) no ECA26, próximo ao gene precursor da proteína amiloide beta (A4), com possível associação à locomoção. As frequências genotípicas do *DMRT3* corroboraram os achados anteriores, com o genótipo CC associado à marcha batida e o AA à marcha picada, salvo exceções atribuídas ao treinamento.

2.5. A utilização de Variação no Número de Cópias (*Copy Number Variation – CNV*) em GWAS

2.5.1 O que é CNV?

A variação no número de cópias (CNV) pode ser definida como uma alteração na sequência de DNA, resultante de deleções (perdas), inserções, inversões e duplicações (ganhos) de bases nucleotídicas, em comparação com uma montagem referência do genoma. Essa variação pode ocorrer em diferentes escalas, desde uma quilobase (kb) até várias megabases (Mb) (ZHANG et al., 2009; HENRICHSEN et al., 2009). No entanto, estudos em humanos indicam que não há um tamanho definido para uma CNV, e elas podem ser muito pequenas (ZHANG et al., 2009; BOONE et al., 2010) (Figura 3).

Figura 2. Representação ilustrativa de Variação no Número de Cópias (CNV)



Fonte: Adaptado de Mollon et al. (2023).

Embora a ocorrência de CNVs no genoma seja menos frequente do que a de SNPs, elas representam uma fonte significativa de variabilidade e diversidade genética e fenotípica populacional (GURYEV et al., 2008; REDON et al., 2006; QIU et al., 2021; YANG et al., 2021; DI GERLANDO et al., 2022). Existe uma alta variabilidade entre os indivíduos que compõem a população, o que contribui para essa diversidade (GURYEV et al., 2008; REDON et al., 2006; QIU et al., 2021; YANG et al., 2021; DI GERLANDO et al., 2022). Assim, as CNVs podem ser uma importante ferramenta genética para entender as mudanças na expressão fenotípica observadas na população ((MARGARETO et al., 2009; ZHANG et al., 2009), como a presença ou ausência de chifres (GUO et al., 2021), bem como a susceptibilidade a doenças e distúrbios genéticos (BICKHART e LIU, 2014).

Para a detecção de CNVs, diversas metodologias podem ser empregadas, como matrizes de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), hibridização comparativa de genoma de matriz (aCGH) e sequenciamento de próxima geração (NGS) (SCHURINK et al., 2018; LIU et al., 2019; MORENO-CABRERA et al., 2020).

2.5.2. A utilização de CNVs para equídeos

Embora a descoberta da importância das CNVs como ferramenta para estudos genômicos tenha ocorrido em 2006, a pesquisa sobre CNVs em equídeos teve início

apenas em 2012 (LASECA et al., 2022). Porém ainda são poucos os estudos sobre o tema para essas espécies em comparação com outras.

No estudo de Doan et al. (2012), com o objetivo de identificar a ocorrência de CNVs, foram analisadas 15 raças de cavalos e uma asinina. Os resultados mostraram que as CNVs estavam associadas principalmente a genes de percepção sensorial, transdução de sinal e metabolismo. Além disso, foram identificadas CNVs em genes relacionados a características como抗ígenos do grupo sanguíneo, cor de pelagem, fecundidade, lactação, formação de queratina, homeostase neuronal e altura, com associações observadas também em outras espécies (DOAN et al., 2012). Os autores observaram que as CNVs estavam distribuídas por todo o genoma dos equinos, representando uma fonte substancial de variação genética entre os cavalos e asininos (DOAN et al., 2012). Também foi reportado que, no genoma equino, as CNVs afetam genes que codificam proteínas e RNA (DOAN et al., 2012).

Em um estudo com diversas raças de equinos utilizando um chip de genotipagem 50K para avaliar regiões de CNV associadas ao tamanho corporal, Metzger et al. (2013b) identificaram que os algoritmos PennCNV e CNVPartition são os mais eficazes para detectar CNVs. Eles encontraram 50 CNVs que afetam 153 genes, localizados em regiões deletadas nos cromossomos ECA1, ECA8 e ECA9, os quais, de acordo com Dauber et al. (2011), também foram associados à altura humana. As CNVs associadas a cavalos de grande porte estavam localizadas no ECA1, enquanto os de médio porte apresentavam CNVs nos ECA8 e ECA9.

No estudo de Ghosh et al. (2014), foram analisadas 16 raças diferentes de equinos e o cavalo Przewalski. Eles identificaram 258 regiões de CNV em todos os cromossomos autossômicos e X, com o ECA12 apresentando a maior concentração. As CNVs corresponderam a 1,3% do genoma e envolveram genes associados principalmente à percepção sensorial, imunidade e reprodução. Entre as descobertas, encontraram uma deleção homozigótica no gene *AKR1C* no ECA29, que pode estar relacionada a distúrbios no desenvolvimento sexual, devido ao seu papel na síntese de andrógenos testiculares (GHOSH et al., 2014).

Wang et al. (2014) identificaram 700 CNVs em diferentes raças de equinos, variando de tamanho entre 6,1 Kb e 0,57 Mb, o que corresponde a 0,61% do genoma dos equídeos. Essas CNVs estavam associadas a 518 genes, representando 2,26% de todos os genes do genoma equino. Dentre as descobertas, destacaram-se sete genes relacionados à adaptação dos cavalos a ambientes severos (WANG et al., 2014).

Em um estudo com as raças Pônei Debao, Mongol e Yili, Kader et al. (2016) observaram que 69,7% das 122 regiões de CNV se sobrepujaram a 438 genes. Dentre essas regiões, 28 eram exclusivas da raça Pônei Debao, associadas aos genes *FGF11*, *SPEMI* e *PPARG*; 45 estavam associadas ao Cavalo Mongol, com os genes *CIDEB* e *HIVEPI*; e 22 ao cavalo Yili, associadas ao gene *GALR2*. Essas regiões estavam relacionadas a funções como percepção sensorial do olfato, percepção sensorial de estímulos químicos, cognição, via de sinalização da proteína receptora acoplada à proteína G e transdução olfativa (KADER et al., 2016).

Schurink et al. (2018) estudaram a população de equinos da raça Friesian e encontraram que 58% das 5.350 CNVR eram exclusivas dessa raça. A cobertura genômica por CNVs foi de 11,2%, e 49,2% dessas regiões continham genes. Os autores identificaram que a região do *MHC* no ECA20 está associada à hipersensibilidade à picada de inseto nos cavalos Friesian, uma condição com uma arquitetura genética complexa (SCHURINK et al., 2018).

No estudo de Solé et al. (2019), observou-se que o ECA12 apresenta maior enriquecimento em regiões de CNVs, abrangendo cerca de 3% do genoma. Além disso, os cromossomos ECA1 e ECA20 foram os mais detectados com CNVs. Comparando com a referência genômica, os cavalos Friesian apresentaram maiores diferenças em seu genoma. A análise ontológica indicou que as CNVs estavam associadas principalmente a processos celulares e imunidade, com algumas associadas a fertilidade, cor de pelagem, conformação e temperamento (SOLÉ et al., 2019).

Corbi-Botto et al. (2019) identificaram 87 CNVs em equinos da raça Criollo Argentino, que cobriam 13,69 Mb do genoma e estavam associadas a 337 genes envolvidos em funções biológicas como transdução de sinal, atividades do receptor e ligação com imunoglobulinas e antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (Beta-2-Microglobulina - β 2M).

Na raça Pura Raza Española (PRE), Laseca et al. (2022) observaram um padrão único de regiões genômicas enriquecidas com CNV, o que não ocorre em outras raças. Diferente do estudo de Metzger et al. (2013b), Laseca et al. (2022) usaram o chip de alta densidade (670K) em apenas uma raça, as CNVs da raça PRE têm 39,1% de exclusividade para essa raça. O cromossomo ECA12 apresentou a maior cobertura de CNVR, com genes associados ao desenvolvimento de receptores olfativos (LASECA et al., 2022).

Esses estudos demonstram que as CNVs variam entre as raças de equídeos e podem ser usadas para diferenciá-las, além de estarem associadas a características de interesse, como saúde e adaptação.

Contudo, a análise de GWAS entre medidas morfométricas, escores de morfologia e marcha e CNVs ainda não foi realizada de forma ampla, uma vez que a maioria das pesquisas se concentra nas associações de CNVs com patologias. Além disso, esses estudos são majoritariamente voltados para raças estrangeiras, evidenciando uma lacuna na investigação de raças brasileiras de equinos e asininos. Isso ressalta a necessidade da realização de estudos de GWAS utilizando CNVs para detectar maior variabilidade genética nas características citadas, as quais são de grande relevância para o desempenho funcional dos equídeos.

3. REFERÊNCIAS

ABCCCampolina - Associação Brasileira dos Criadores do Cavalo Campolina - Regulamento Do Serviço Do Registro Genealógico Do Cavalo Campolina – SRGCC; aprovado pelo MAPA em 17/05/2018; disponível em: <http://www.campolina.org.br>. Acesso em: 07/11/2023.

ABCCCampolina - Associação Brasileira dos Criadores do Cavalo Campolina - Regulamento Do Serviço Do Registro Genealógico Do Cavalo Campolina – SRGCC; aprovado pelo MAPA em 03/07/2024; disponível em: <http://www.campolina.org.br>. Acesso em: 07/04/2025

AHMETOV, I.I.; FEDOTOVSKAYA, O.N. Current progress in sports genomics. **Advances in clinical chemistry**, v. 70, p. 247-314, 2015.

AL ABRI MA, POSBERGH C, PALERMO K, SUTTER NB, EBERTH J, HOFFMAN GE, BROOKS SA. Genome-wide scans reveal a quantitative trait locus for withers height in horses near the ANKRD1 gene. **Journal of Equine Veterinary Science** 60,67–73.e1., 2018. doi:10.1016/j.jevs.2017.05.008.

ALGHAMDI, J.; PADMANABHAN, S. **Fundamentals of complex trait genetics and association studies**. Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine. v. 1, p. 235-257, 2014.

ANDERSON, T.M., MCILWRAITH, C.W., DOUAY, P. The role of conformation in musculoskeletal problems in the racing Thoroughbred. **Equine Vet. J.** 2004; 36:571–575.

ANDERSSON LS, LARHAMMAR M, MEMIC F et al (2012) Mutations in DMRT3 affect locomotion in horses and spinal circuit function in mice. **Nature** 488:642–646. doi:10.1038/nature11399

ASADOLLAHPOUR NANAEI H, ESMAILIZADEH A, AYATOLLAHI MEHRGARDI A, HAN J, WU D-D, LI Y, ZHANG Y-P. Comparative population genomic analysis uncovers novel genomic footprints and genes associated with small body size in Chinese pony. **BMC Genomics** 21, 496, 2020. doi:10.1186/s12864-020-06887-2

BACK, W., & CLAYTON, H. M. (Ed.). **Equine locomotion**. Elsevier Health Sciences, 2013.

BARBOSA, C. G. **Estudo morfométrico na raça mangalarga marchador uma abordagem multivariada**. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, 77p., 1993.

BARTHOLAZZI JUNIOR A, QUIRINO CR, VEGA WHO, RUA MAS, DAVID CMG, JARDIM JG. Polymorphisms in the LASP1 gene allow selection for smaller stature in ponies. **Livestock Science** 216, 160–164, 2018.
doi:10.1016/j.livsci.2018.07.015

BASTOS MS, SOLAR DIAZ IDP, ALVES JS, DE OLIVEIRA LSM, DE ARAÚJO DE OLIVEIRA CA, DE GODOI FN, et al. Genomic association using principal components of morphometric traits in horses: identification of genes related to bone growth. **Animal Biotechnology** 34(1), 1–6, 2023. doi:10.1080/10495398.2023.2209795

BEEMAN, G.M., Correlations of defects in conformation to pathology in the horse Atlanta, Georgia. Proc. 19th Ann. Meetg. Am. **Assoc. Equine Pract.** 1973:177–197.

BENGTSSON. ABC om hästar, seventh ed. [In Swedish] **Stockholm: LT:s Förlag**; 1983.

BICKHART, D.; LIU, G. The challenges and importance of structural variation detection in livestock. **Front. Genet.**, v.5, p,37, 2014.

BOLDT, H. Das dressurpherd. In: Haberbeck H., Haberbeck H.-R., eds. Das dressurpherd. Lage- Lippe: Verlagsgesellschaft GmbH; 1978:60–71.

BOONE PM, BACINO CA, SHAW CA, ENG PA, HIXSON PM, PURSLEY AN, KANG SH, YANG Y, WISZNIEWSKA J, NOWAKOWSKA BA, et al. Detection of clinically relevant exonic copy-number changes by array CGH. **Hum Mutat**, v.31, p.1326–1342, 2010.

CABRAL, G.C. et al. Avaliação morfométrica de equinos da raça Mangalarga Marchador: índices de conformação e proporções corporais. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.33, n.6, p.1798-1805, 2004.

CORBI-BOTTO, C. M., MORALES-DURAND, H., ZAPPA, M. E., SADABA, S. A., PERAL-GARCÍA, P., GIOVAMBATTISTA, G., & DÍAZ, S. Genomic structural diversity in Criollo Argentino horses: Analysis of copy number variations. **Gene**, 695, 26-31, 2019.

BEEMAN, G.M. Conformation of the horse: relationship of form to function. In: **annual convention of the American association of equine practitioners**, ed.54, 2008, San Diego, CA. Proceedings San Diego: AAEP, p. 63-68, 2008.

BOURGELAT, C. Elémens d'hippiatique au nouveaux principes sur la connaissance et sur la medicine de chevaux. **Lyon**: T. 1; 1750.

BUSSIMAN, F., RICHTER, J., HIDALGO, J., SILVA, F. F. E., VENTURA, R. V., CARVALHO, R. S. B., ... & DE CARVALHO BALIEIRO, J. C. Bayesian Recursive and Structural Equation Models to Infer Causal Links Among Gait Visual Scores on Campolina Horses. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, 2024.

BUSSIMAN, F.O., DA COSTA PEREZ, B., VENTURA, R. V., E SILVA, F. F., PEIXOTO, M. G. C. D., VIZONÁ, R. G., ... & DE CARVALHO BALIEIRO, J. C. Genetic analysis of morphological and functional traits in Campolina horses using Bayesian multi-trait model. **Livestock Science**, v. 216, p. 119-129, 2018.

CABRAL GC, ALMEIDA FQD, AZEVEDO PCND, QUIRINO CR, SANTOS EM, CORASSA A, PINTO LFB. Morfometric evaluation of Mangalarga Marchador horses: angular measures. **Revista Brasileira de Zootecnia** 33, 1790–1797, 2004.
doi:10.1590/S1516-35982004000700017

CHURCHILL, E.A., Predisposing factors to lameness in Standardbreds Chicago, Illinois. Proceedings of 8th **Annual Meeting of the American Association of Equine Practitioners**. 1962:191–194.

DAUBER A, YU Y, TURCHIN MC, CHIANG CW, MENG YA, DEMERATH EW, PATEL SR, RICH SS, ROTTER JI, SCHREINER PJ, et al: Genome-wide association of copynumber variation reveals an association between short stature and the presence of low-frequency genomic deletions. **Am J Hum Genet**, 89(6):751–759, 2011.

DI GERLANDO, R.; MASTRANGELO, S.; TOLONE, M.; RIZZUTO, I.; SUTERA, A.M.; MOSCARELLI, A.; PORTOLANO, B.; SARDINA, M.T. Identification of Copy Number Variations and Genetic Diversity in Italian Insular Sheep Breeds. **Animals**, v.12, p.217, 2022.

DIAZ IDPS, STRAUSS BORGES JUNQUEIRA G, APARECIDA ROCHA CRUZ V, ALBANO ARAÚJO DE OLIVEIRA C, NUNES DE OLIVEIRA H, MIGUEL FERREIRA DE CAMARGO G, BERMAL COSTA R. Principal components for morphometric traits in Campolina horses. Journal of **Animal Breeding and Genetics** 138(2), 179–187, 2021. doi:10.1111/jbg.12521

DOAN, R.; COHEN, N.; HARRINGTON, J.; VEAZY, K.; JURAS, R.; COTHRAN, G.; MCCUE, ME; SKOW, L.; DINDOT, SV. Identificação de variantes de número de cópias em cavalos. **Genoma Res.**, v.22, p.899–907, 2012.

DUCRO BJ, BOVENHUIS H, BACK W (2009) Heritability of foot conformation and its relationship to sports performance in a Dutch Warmblood horse population. **Equine Vet J** 41:139–143. doi:10.2746/042516409X366130

EHRENGRANAT, A., Om hästens rörelser i deras samband med ridkonsten [In Swedish] Lund. 1818.

FAO - FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS –. World livestock: livestock in food security. FAO, 2021. Disponível em: <https://www.fao.org/publications>. Acesso em: 24 jan. 2025.

FALLIN, D., & SCHORK, N. J. Accuracy of haplotype frequency estimation for biallelic loci, via the expectation-maximization algorithm for unphased diploid genotype data. **American Journal of Human Genetics**, 67(4), 947–959, 2000.
<https://doi.org/10.1086/303069>

FONSECA, M.G. Mangalarga Marchador: estudo morfométrico, cinemático e genético da marcha batida e da marcha picada. Tese (Doutor em Medicina Veterinária), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) - Jaboticabal (UNESP), São Paulo, 89p. 2018.

FONSECA, M. G., DE CAMARGO FERRAZ, G., LAGE, J., PEREIRA, G. L., & CURI, R. A. (2017). A genome-wide association study reveals differences in the genetic mechanism of control of the two gait patterns of the Brazilian Mangalarga Marchador breed. **Journal of Equine Veterinary Science**, 53, 64-67.

FORSELL, G. Om hästen, dess anatomiska byggnad, ytterlära, vård och sjukdomar. [In Swedish] Stockholm: Hugo Gerbers Förlag; 1927. [pp. 34–51].

FRISCHKNECHT M, FLURY C, LEEB T, RIEDER S, NEUDITSCHKO M (2016) Selection signatures in Shetland ponies. **Anim Genet** 47:370–372.
doi:10.1111/age.12416

GHOSH, S., QU, Z., DAS, P. J., FANG, E., JURAS, R., COTHRAN, E. G., ... & RAUDSEPP, T. Copy number variation in the horse genome. **PLoS Genetics**, 10(10), e1004712, 2014.

GODOI et al. Morfologia de potros da raça Brasileiro de Hipismo. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.43, n.4, p.736-742, 2013.

GRUNDLER, C. Aussagewert verschiedener hilfsmerkmale zur beurteilung des zücht – und gebrauchswertes von warmblutpferden. **München: Dissertation**; 1980.

GUO, J.; JIANG, R.; MAO, A.; LIU, G.E.; ZHAN, S.; LI, L.; ZHONG, T.; WANG, L.; CAO, J.; CHEN, Y.; et al. Genome-wide association study reveals 14 new SNPs and confirms two structural variants highly associated with the horned/polled phenotype in goats. **BMC Genom.**, v.22, p.769, 2021.

GURYEV V, SAAR K, ADAMOVIC T, VERHEUL M, VAN HEESCH SA, COOK S, PRAVENEK M, AITMAN T, JACOB H, SHULL JD, et al.. Distribution and functional impact of DNA copy number variation in the rat. **Nat Genet**, v.40, p. 538–545, 2008.

HENRICHSEN, C.N.; CHAIGNAT, E.; REYMOND, A. Copy number variants, diseases and gene expression. **Human Molecular Genetics**, v.18, p.R1-8, 2009. Disponível em : < <http://doi.org/10.1093/hmg/ddp011> >

HOLMSTRÖM, M. & BACK, W. Chapter 11 - The effects of conformation In: Back, W., & Clayton, H. M. (Ed.). **Equine locomotion**. Elsevier Health Sciences, 2013. HÖRMAN, J., Hästens exteriör [In Swedish] Skara. Hästen både naturhistoriskt och tekniskt betraktad. 1837:39–122.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Pesquisa da Pecuária Municipal 2017: Tabela de efetivo dos rebanhos, por tipo de rebanho, Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br>. Acesso em: 24 jan. 2025.

KADER A, LI Y, DONG K, IRWIN DM, ZHAO Q, HE X, et al. Population variation reveals independent selection toward small body size in Chinese Deba pony. **Genome Biology and Evolution** 8(1), 42–50, 2016. doi:10.1093/gbe/evv245

KOENEN EPC, VAN VELDHUIZEN AE, BRASCAMP EW (1995) Genetic parameters of linear scored conformation traits and their relation to dressage and show-jumping performance in the Dutch Warmblood Riding Horse population. *Livest Prod Sci* 43:85–94

KREBS LC, SANTOS MMDM, SIQUEIRA MC, ARAUJO BPGD, OLIVEIRA LG, FEITOSA FSC, et al. Morphometric measurements for sexual dimorphism in the Campolina horse breed. **Pesquisa Agropecuária Brasileira** 56, e02148, 2021. doi:10.1590/S1678-3921.pab2021.v56.02148

KREBS, L. C., DE MORAES SANTOS, M. M., SIQUEIRA, M. C., DE ARAUJO, B. P. G., DIAZ, I. D. P. S., COSTA, R. B., ... & DE GODOI, F. N. Candidate genes for height measurements in Campolina horses. **Animal Production Science**, 64(1), 2023.

KRISTJANSSON, BJORNSDOTTIR, S., ALBERTSDÓTTIR, E., SIGURDSSON, A., POURCELOT, P., CREVIER-DENOIX, N., ARNASON, T. Association of conformation and riding ability in Icelandic horses. **Livestock Science**, v. 189, p. 91-101, 2016.

LAGE, M.C.G.R., BERGMANN, J.A.G., PROCÓPIO, A.M., PEREIRA, J.C.C., BIONDINI, J. Associação entre medidas lineares e angulares de equinos da raça Mangalarga Marchador. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, n. 4, p. 968-979, 2009.

LASECA, N., MOLINA, A., VALERA, M., ANTONINI, A., & DEMYDA-PEYRÁS, S. Copy number variation (CNV): a new genomic insight in horses. **Animals**, 12(11), 1435, 2022.

LIMA, R. A. S.; CINTRA, A. G. **Revisão do estudo do complexo do agronegócio do cavalo.** Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Brasília, DF. 2016.

LIU, M.; FANG, L.; LIU, S.; PAN, M.G.; SEROUSSI, E.; COLE, J.B.; MA, L.; CHEN, H.; LIU, G.E. Array CGH-based detection of CNV regions and their potential

association with reproduction and other economic traits in Holsteins. **BMC Genom.**, v.20, p.181, 2019.

LOVE, S., WYSE, C.A., STIRK, A.J., STEAR, M.J., CALVER, P., VOUTE, L.C., MELLOR, D.J. Prevalence, heritability and significance of musculoskeletal conformational traits in Thoroughbred yearlings. **Equine Veterinary Journal**, v. 38, n. 7, p. 597-603, 2006.

LUCENA, J. E. C., DE BARROS VIANNA, S. A., NETO, F. B., SALES FILHO, R. L. M., DINIZ, W. J. S. Estudo comparativo das proporções morfométricas entre garanhões e castrados da raça Campolina. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, n. 1, p. 353-366, 2015.

LUCENA, J.E.C.; VIANNA, S.A.B.; BERBARI NETO, F.; SALES FILHO, R.L.M.; DINIZ, W.J.S. Morphometric characterization of females, stallions and geldings of the Campolina breed based on indexes. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** v.68, p.431–438. 2016. DOI:<https://doi.org/10.1590/1678-4162-8016>

MAGNE, J.L., Valet af hästar eller beskrivning av alla de kännetecken som utvisa hästarnas brukbarhet till olika behov [In Swedish]. Stockholm, pp. 38–93. 1866.

MAGNUSSON, L.-E., Studies on the conformation and related traits of Standardbred trotters in Sweden. V. Relationship between conformation and performance in 4-year old Standardbred trotters Thesis. SLU, Skara, 1985.

MAKVANDI-NEJAD, S., HOFFMAN, G. E., ALLEN, J. J., CHU, E., GU, E., CHANDLER, A.M., LOREDO, A.I., BELLONE, R.R., MEZEY, J.G., BROOKS, S.A., SUTTER, N.B. Four loci explain 83% of size variation in the horse. **PLoS One**, v. 7, n. 7, p. e39929, 2012.

MARGARETO, J., LEIS, O., LARRARTE, E., POMPOSO, I. C., GARIBI, J. M., & LAFUENTE, J. V. DNA copy number variation and gene expression analyses reveal the implication of specific oncogenes and genes in GBM. **Cancer investigation**, 27(5), 541-548, 2009.

MEIRA, C.T., FARAH, M.M., FORTES, M.R., MOORE, S.S., PEREIRA, G.L., SILVA, J.A.I.V., CURI, R.A. A genome-wide association study for morphometric traits in quarter horse. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 34, n. 8, p. 1028-1031, 2014.

METZGER, J.; SCHRIMPFF, R.; PHILIPP, U.; DISTL, O. Expression levels of LCORL are associated with body size in horses. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p. e56497, 2013a.

METZGER, J., PHILIPP, U., LOPES, M. S., DA CAMARA MACHADO, A., FELICETTI, M., SILVESTRELLI, M., & DISTL, O. (2013b). Analysis of copy number variants by three detection algorithms and their association with body size in horses. **BMC genomics**, 14, 1-15.

MORENO-CABRERA, J.M.; DEL VALLE, J.; CASTELLANOS, E.; FELIUBADALÓ, L.; PINEDA, M.; BRUNET, J.; SERRA, E.; CAPELLÀ, G.; LÁZARO, C.; GEL, B. Evaluation of CNV detection tools for NGS panel data in genetic diagnostics. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* **2020**, 28, 1645–1655.

NCBI – National Center for Biotechnology Information, **disponível:**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000002305.2/, acesso: 20 ago 2019.

PADILHA, F.G.F., ANDRADE, A.M.D., FONSECA, A.B.M., GODOI, F.N.D., ALMEIDA, F.Q.D., FERREIRA, A.M.R. Morphometric measurements and animal-performance indices in a study of racial forms of Brazilian Sport Horses undergoing training for eventing. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 46, n. 1, p. 25-32, 2017.

PATTERSON, L., STAIGER, E. A., & BROOKS, S. A. (2015). DMRT 3 is associated with gait type in Mangalarga Marchador horses, but does not control gait ability. *Animal Genetics*, 46(2), 213-215.

PORTAL ABQM – Associação Brasileira dos Criadores de Quarto de Milha - Estima-se que indústria do cavalo movimente cerca de R\$ 30 bilhões por ano no Brasil, 2022. Disponível em: <https://antigo.abqm.com.br/pt/noticias/estima-se-que-industria-do->

[cavalo-movimento-cerca-de-r-30-bilhoes-por-ano-no-brasil-16056#:~:text=ABQM%20%2D%20Estima%2Dse%20que%20ind%C3%BAstria,bilh%C3%B5es%20por%20ano%20no%20Brasil](https://www.google.com/search?q=cavalo-movimento-cerca-de-r-30-bilhoes-por-ano-no-brasil-16056#:~:text=ABQM%20%2D%20Estima%2Dse%20que%20ind%C3%BAstria,bilh%C3%B5es%20por%20ano%20no%20Brasil). Acesso: 20/02/2025.

PROCÓPIO, A.M. **Melhoramento genético aplicado aos equinos**. In: Pereira, J.C.C. Melhoramento genético aplicado à produção animal. 5 ed. Belo Horizonte: FEPMVZ Editora, 2008. 617 p.

QIU, Y.; DING, R.; ZHUANG, Z.; WU, J.; YANG, M.; ZHOU, S.; YE, Y.; GENG, Q.; XU, Z.; HUANG, S.; et al. Genome-wide detection of CNV regions and their potential association with growth and fatness traits in Duroc pigs. *BMC Genom.* **2021**, 22, 332.

REDON, R.; ISHIKAWA, S., FITCH, K. R.; FEUK, L.; PERRY, G. H.; ANDREWS, T. D.; FIEGLER, H.; SHAPERO, M. H.; CARSON, A. R.; CHEN, W.; CHO, E. K.; DALLAIRE, S.; FREEMAN, J. L.; GONZÁLEZ, J. R.; GRATACÓS, M.; HUANG, J.; KALAITZOPOULOS, D.; KOMURA, D.; MACDONALD, J. R.; MARSHALL, C. R.; MEI, R.; MONTGOMERY, L.; NISHIMURA, K.; OKAMURA, K.; SHEN, F.; SOMERVILLE, M. J.; TCHINDA, J.; VALSESIA, A.; WOODWARK, C.; YANG, F.; ZHANG, J.; ZERJAL, T.; ZHANG, J.; ARMENGOL, L. L.; CONRAD, D. F.; ESTIVILL, X.; TYLER-SMITH, C.; CARTER, N. P.; ABURATANI, H.; LEE, C.; JONES, K. W.; SCHERER, S. W.; HURLES, M. E. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, v. 444, p. 444-454, 2006. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1038/nature05329>>.

ROONEY, J.R. Biomechanics of the equine lameness. *Cornell Vet.* 1968; 58(Suppl.):49–58.

SAHANA, G., GULDBRANDSEN, B., BENDIXEN, C., LUND, M.S. Genome-wide association mapping for female fertility traits in Danish and Swedish Holstein cattle. *Animal Genetics*, v. 41, n. 6, p. 579-588, 2010.

SCHURINK, A.; DA SILVA, V.H.; VELIE, B.D.; DIBBITS, B.W.; CROOIJMANS, R.P.M.A.; FRANÇOIS, L.; JANSSENS, S.; STINCKENS, A.; BLOTT, S.; BUYS, N.;

et al. Copy number variations in Friesian horses and genetic risk factors for insect bite hypersensitivity. *BMC Genet.* **2018**, *19*, 49.

SENNA, N.A., MOSTAFA, M.B., ABU-SEIDA, A.M., ELEMMAWY, Y.M. Evaluation of limb conformation in jumping thoroughbred horses. **Asian Journal of Animal Sciences**, v. 9, n. 5, p. 208-216, 2015.

SEVANE N, DUNNER S, BOADO A, CANON ~ J. Polymorphisms in ten candidate genes are associated with conformational and locomotive traits in Spanish Purebred horses. **Journal of Applied Genetics** **58**, 355–361, 2017. doi:10.1007/s13353-016-0385-y

SIGNER-HASLER, H., FLURY, C., HAASE, B., BURGER, D., SIMIANER, H., LEEB, T., RIEDER, S. A genome-wide association study reveals loci influencing height and other conformation traits in horses. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e37282, 2012.

SOLÉ, M., ABLONDI, M., BINZER-PANCHAL, A., VELIE, B. D., HOLLFELDER, N., BUYS, N., ... & LINDGREN, G. Inter-and intra-breed genome-wide copy number diversity in a large cohort of European equine breeds. **BMC genomics**, **20**(1), 1-12, 2019.

SOUSA, A.S., JESUS, I.I.C., OLIVEIRA, C.A.A., COSTA, R.B., GODOI, F.N. How is the Morphometry of Stallions and Mares Show-Winning and Nonwinning Campolina Brazilian Breed with Batida and Picada Gaits? **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 64, p. 34-40, 2018.

STAIGER EA, AL ABRI MA, PFLUG KM, KALLA SE, AINSWORTH DM, MILLER D, et al. Skeletal variation in Tennessee Walking Horses maps to the LCORL/NCAPG gene region. **Physiological Genomics** **48**(5), 325–335, 2016. doi:10.1152/physiolgenomics.00100.2015

TETENS, J., WIDMANN, P., KÜHN, C., THALLER, G. A genome-wide association study indicates LCORL/NCAPG as a candidate locus for withers height in German Warmblood horses. **Animal Genetics**, v. 44, n. 4, p. 467-471, 2013.

TOZAKI, T., SATO, F., HILL, E. W., MIYAKE, T., ENDO, Y., KAKOI, H., KUROSAWA, M. Sequence variants at the myostatin gene locus influence the body composition of Thoroughbred horses. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 73, n. 12 p.1617, 2011.

TOZAKI, T., SATO, F., ISHIMARU, M., KIKUCHI, M., KAKOI, H., HIROTA, K.I., NAGATA, S.I. Sequence variants of BIEC2-808543 near LCORL are associated with body composition in Thoroughbreds under training. **Journal of Equine Science**, v. 27, n. 3, p. 107-114, 2016.

VAN DER VEEN, G. Het paard in partjes. The Netherlands: **Tirion uitgevers**; 1996.

VAN VLECK, L.D., Albrechtsen, R. Differences between appraisers in the New York type appraisal program. **J. Dairy Sci.** 1965; 48:61–64.

WANG, W., WANG, S., HOU, C., XING, Y., CAO, J., WU, K., ... & ZHOU, H. Genome-wide detection of copy number variations among diverse horse breeds by array CGH. **PloS one**, 9(1), e86860, 2014.

WRANGEL, C.G. HANDBOK FÖR HÄSTVÄNNER. [In Swedish] Facsimile-uppl. Bröd. Lund: Ekstrand Tryckeri AB; 1911–1913. [pp. 336–455 1981].

WELLER, R., PFAU, T., MAY, S.A., WILSON, A.M. Variation in conformation in a cohort of National Hunt racehorses. **Equine Veterinary Journal**, v. 38, n. 7, p. 616-621, 2006.

YANG, L.; NIU, Q.; ZHANG, T.; ZHAO, G.; ZHU, B.; CHEN, Y.; ZHANG, L.; GAO, X.; GAO, H.; LIU, G.E.; et al. Genomic sequencing analysis reveals copy number variations and their associations with economically important traits in beef cattle. *Genomics* **2021**, 113, 812–820.

ZHANG, F.; GU, W.; HURLES, M.E.; LUPSKI, J.R. Copy Number Variation in Human Health, Disease, and Evolution. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* **2009**, 10, 451–481.

CAPÍTULO I

**Análise de Associação do genoma completo revela Regiões com
Variações no Número de Cópias (CNVR) Associadas à Medidas
Morfométricas em equinos da Raça Campolina**

Análise de Associação do genoma completo revela Regiões com Variações no Número de Cópias (CNVR) Associadas à Medidas Morfométricas em equinos da Raça Campolina

RESUMO

As medidas morfométricas são um grupo de características morfológicas relevantes para a seleção e o melhoramento genético de equinos, pois influenciam diretamente sua conformação e desempenho funcional. A investigação dos fatores genéticos que determinam essa característica é essencial para aprimorar estratégias seletivas. Nesse sentido, as variações no número de cópias (CNVs) representam uma importante fonte de diversidade genômica e podem impactar genes envolvidos no crescimento e desenvolvimento ósseo. Objetivou-se realizar uma análise de associação genômica ampla (GWAS) utilizando regiões com CNV (CNVR) em equinos da raça Campolina, com foco na identificação de regiões genômicas associadas às medidas morfométricas. Foram analisados dados fenotípicos de 15 medidas morfométricas de 240 equinos da raça Campolina, fornecidos pela ABCCCampolina. O DNA foi extraído a partir de amostras de bulbo capilar, e a genotipagem foi realizada com o chip *Equine Plus Illumina-70K*, da NEOGEN. Para garantir a qualidade dos dados, foram removidos outliers fenotípicos e genótipos com *call rate* inferior a 95%, resultando em 239 animais e 56.364 SNPs. A detecção de CNV foi conduzida com o software PennCNV e as CNVR foram identificadas por meio do programa CNVRuler, considerando apenas regiões com pelo menos três SNPs, MAF superior a 0,02, CNVR separadas por ganho e perdas de alelos, e taxa de recorrência de 0,1. O modelo estatístico utilizado foi regressão linear e incluiu os efeitos de sexo, idade ao registro e estado de nascimento dos animais. A anotação gênica, enriquecimento de QTL foi realizado com o pacote GALLO em R e enriquecimento funcional no programa VarEllect das CNVR ($p < 0,05$). Foram detectadas 384 CNVs nos equinos da raça Campolina, distribuídas em 212 CNVR. Para as medidas de altura, na cernelha, 12 CNVR foram significativamente associadas, das quais uma foi exclusiva para esta medida, contendo o gene candidato *SMARCAL1* (ECA6). Na garupa, foram identificadas 11 CNVR associadas, com uma CNVR específica para essa característica, que abriga o gene *SLC39A13* (ECA12). Para no dorso, dez CNVR foram associadas, sendo o gene candidato identificado *MAP2K2* (ECA7). Já para a altura do costado, 24 CNVR mostraram associação significativa, entre as quais duas foram exclusivas desta medida, contendo os genes candidatos *SLC38A7* (ECA3) e *PTPN1* (ECA22). Em relação às medidas de comprimento, para a cabeça, 13 CNVR foram associadas, sendo uma exclusiva, com o gene *LRRTM4* (ECA15). Do pescoço, 15 CNVR apresentaram associação, das quais duas foram específicas, contendo os genes *DOCK1* (ECA1) e *KIF2B* (ECA11). Para o dorso-lombo, 14 CNVR foram associadas, com uma CNVR exclusiva contendo o gene *ROR2* (ECA23). Na garupa, nove CNVR foram identificadas, das quais duas foram únicas, com os genes *PTGER3* (ECA5) e *SLAIN1* (ECA17). Na espádua, apenas duas CNVR foram associadas, contendo os genes *TSC22D1* (ECA17) e *LRBA* (ECA2). Para o corpo, 13 CNVR foram associadas, com quatro exclusivas, relacionadas aos genes *NAGEL2* (ECA1) e *TCF4* (ECA8). Para as medidas de largura, na cabeça, quatro CNVR foram associadas, com duas exclusivas, contendo os genes *ERCC3* (ECA18) e *RABGAPI* (ECA25). No peito, dez CNVR apresentaram associação, das quais quatro foram exclusivas, contendo os genes *TUBB* (ECA20), *TWIST1* (ECA4) e *CDH9* (ECA21). Na largura entre as ancas, 14 CNVR foram identificadas, com uma exclusiva, associada ao gene *OSGE1* (ECA1). Por fim, nas medidas de perímetro, o torácico

apresentou dez CNVR associadas, sendo duas específicas, contendo os genes *RPL26* (ECA23) e *TAX1BP1* (ECA4). Para o perímetro da canela, 20 CNVR mostraram associação significativa, sendo duas exclusivas, associadas aos genes *ZNF280B*, *PRAME* (ECA8) e *CDH9* (ECA21). Os achados deste estudo indicam que CNVR influenciam as medidas morfométricas de equinos da raça Campolina, sugerindo a existência de regiões genômicas envolvidas no crescimento e desenvolvimento ósseo. Além disso, reforça a necessidade de investigações adicionais específicas para cada gene candidato, para esclarecer seus possíveis papéis na regulação dessas características.

Palavras-chave: conformação, crescimento, *Equus caballus*, melhoramento genético, morfometria

Genome-Wide Association Analysis Reveals Copy Number Variation Regions
(CNVRs) Associated with Morphometric Traits in Campolina Horses

ABSTRACT

Morphometric measurements are a set of morphological traits relevant to the selection and genetic improvement of horses, as they directly influence conformation and functional performance. Investigating the genetic factors underlying these traits is essential to enhance selection strategies. In this context, copy number variations (CNVs) represent an important source of genomic diversity and may impact genes involved in skeletal growth and development. This study aimed to perform a genome-wide association study (GWAS) using copy number variation regions (CNVR) in Campolina horses, focusing on the identification of genomic regions associated with morphometric traits. Phenotypic data of 15 morphometric measurements were analyzed from 240 Campolina horses provided by ABCCCampolina. DNA was extracted from hair bulb samples, and genotyping was performed using the Equine Plus Illumina-70K chip (NEOGEN). Quality control excluded phenotypic outliers and genotypes with a call rate lower than 95%, resulting in 239 animals and 56,364 SNPs. CNV detection was conducted using the PennCNV software, and CNVRs were identified with CNVRuler, considering regions with at least three SNPs, minor allele frequency (MAF) greater than 0.02, CNVR separated into gains and losses, and a recurrence rate threshold of 0.1. The statistical model applied was linear regression, including sex, age at registration, and state of birth as fixed effects. Gene annotation, QTL enrichment were performed using the GALLO package in R, and functional enrichment of CNVRs ($p < 0.05$) was assessed using VarElect. A total of 384 CNVs were detected in Campolina horses, grouped into 212 CNVRs. For height-related traits, 12 CNVRs were significantly associated with withers height, including one exclusive region harboring the candidate gene SMARCAL1 (ECA6). For croup height, 11 CNVRs were identified, with one exclusive region containing the gene SLC39A13 (ECA12). For back height, 10 CNVRs were associated, with the candidate gene MAP2K2 (ECA7). For flank height, 24 CNVRs were significantly associated, including two exclusive regions harboring the genes SLC38A7 (ECA3) and PTPN1 (ECA22). Regarding length-related traits, for head length, 13 CNVRs were associated, one being exclusive with the gene LRRTM4 (ECA15). For neck length, 15 CNVRs showed association, including two exclusive CNVRs harboring DOCK1 (ECA1) and KIF2B (ECA11). For back-loin length, 14 CNVRs were associated, with one exclusive region containing ROR2 (ECA23). For croup length, nine CNVRs were identified, including two exclusive regions harboring PTGER3 (ECA5) and SLAIN1 (ECA17). For shoulder length, only two CNVRs were associated, harboring TSC22D1 (ECA17) and LRBA (ECA2). For body length, 13 CNVRs were associated, with four exclusive regions containing NAGEL2 (ECA1) and TCF4 (ECA8). Regarding width measurements, for head width, four CNVRs were associated, two of which were exclusive, harboring ERCC3 (ECA18) and RABGAP1 (ECA25). For chest width, 10 CNVRs were associated, including four exclusive regions containing TUBB (ECA20), TWIST1 (ECA4), and CDH9 (ECA21). For hip width, 14 CNVRs were identified, with one exclusive region harboring OSGEP (ECA1). Finally, regarding perimeter measurements, thoracic circumference showed 10 associated CNVRs, two of which were exclusive, harboring RPL26 (ECA23) and TAX1BP1 (ECA4). For cannon bone circumference, 20 CNVRs showed significant association, including two exclusive regions associated with ZNF280B, PRAME (ECA8), and CDH9 (ECA21). The findings

of this study indicate that CNVRs influence the morphometric traits of Campolina horses, suggesting the existence of genomic regions involved in skeletal growth and development. Furthermore, these results highlight the need for additional functional studies focusing on each candidate gene to clarify their roles in regulating these traits.

Keywords: conformation, *Equus caballus*, genetic improvement, growth, morphometry

1. INTRODUÇÃO

A aplicação de ferramentas genômicas na avaliação e seleção de equinos tem proporcionado avanços no entendimento da arquitetura genética de características morfológicas (SAHANA et al., 2010; SIGNER-HASLER et al., 2012; MAKVANDI-NEJAD et al., 2012; METZGER et al., 2013a; BASTOS et al., 2023; KREBS et al., 2023). Dentre essas ferramentas, os Estudos de Associação Genômica Ampla (*Genome-Wide Association Study - GWAS*) destacam-se por sua capacidade de identificar *loci* associados a características fenotípicas de interesse zootécnico, especialmente por meio da análise de polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism - SNPs*) (ALGHAMDI e PADMANABHAN, 2014; AHMETOV e FETOVSAYA, 2015). Contudo, além dos SNPs, variações estruturais como as Variações no Número de Cópias (*Copy Number Variations – CNVs*), que representam uma fonte significativa de variabilidade e diversidade genética e fenotípica populacional, podem ser utilizadas para a análise de GWAS (GURYEV et al., 2008; REDON et al., 2006; QIU et al., 2021; YANG et al., 2021; DI GERLANDO et al., 2022).

As CNVs correspondem a segmentos genômicos cuja quantidade de cópias destes segmentos varia entre os indivíduos e podem abranger desde pequenas até extensas regiões do DNA genômico, afetando desde genes isolados até múltiplas unidades funcionais (ZHANG et al., 2009; HENRICHSEN et al., 2009). Embora a aplicação de CNVs em estudos genéticos equinos tenha avançado nos últimos anos, a maior parte dos estudos tem se concentrado em características como resistência a enfermidades, desempenho atlético, adaptação a ambientes extremos e aspectos gerais da conformação, especialmente no que se refere ao tamanho corporal (DOAN et al., 2012; DAUBER et al., 2011; METZGER et al., 2013b; GHOSH et al., 2014; WANG et al., 2014; KADER et al., 2016; SCHURINK et al., 2018; CORBI-BOTTO et al., 2019; SOLÉ et al., 2019; LASECA et al., 2022). No entanto, ainda são escassos os estudos que exploram a associação entre CNV e CNVR a medidas morfométricas em equinos, principalmente quando se fala da raça Campolina.

A raça Campolina, desenvolvida no Brasil é reconhecida por sua conformação e pelo andamento marchado, e apresenta importância econômica e zootécnica no cenário nacional (ABCCCampolina, 2024). Nessa raça, as medidas morfométricas são frequentemente utilizadas como critérios de seleção, determinam o registro definitivo com direito a reprodução na Associação Brasileira dos Criadores do Cavalo Campolina

(ACCCampolina). Tais características exibem herdabilidades de moderadas a altas e refletem diretamente a aptidão funcional dos indivíduos (BUSSIMAN et al., 2018; DIAZ et al., 2023).

Nesse contexto, este capítulo tem como objetivos: detectar variações no número de cópias (CNV) e regiões de CNV (CNVR) em equinos da raça Campolina; realizar uma análise de associação genômica ampla (GWAS) utilizando CNVR; mapear geneticamente essas regiões; e conduzir análises de enriquecimento e de função gênica, com foco na identificação de regiões genômicas associadas às medidas morfométricas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

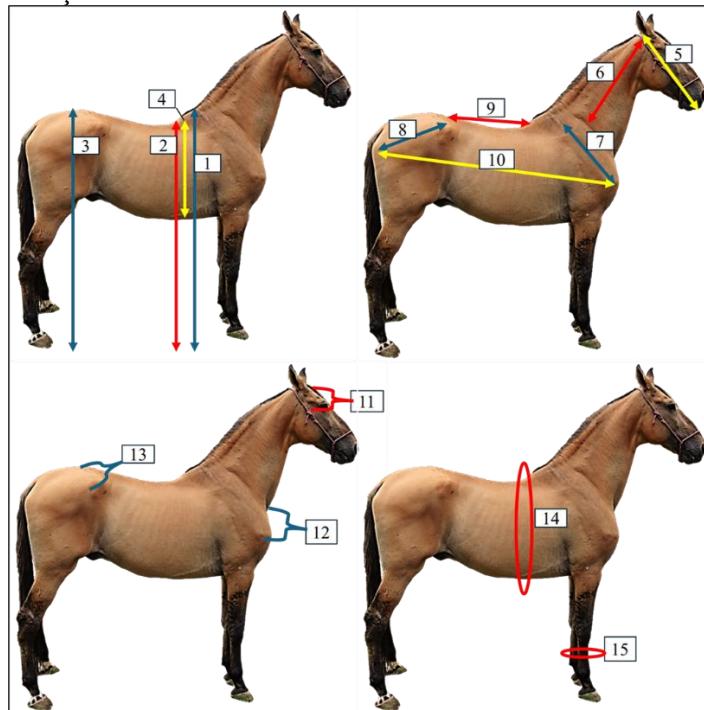
2.1. Dados Fenotípicos e Genômicos

Os dados fenotípicos, foram fornecidos pela Associação Brasileira dos Criadores de Cavalo Campolina (ABCCCampolina). Os fenótipos avaliados no estudo foram realizados por técnicos de registro da ABCCCampolina. No total foram utilizadas 15 medidas morfométricas: Alturas: na cernelha (1), no dorso (2), na garupa (3) e do costado (4); Comprimentos: cabeça (5), pescoço (6), espádua (7), garupa (8), dorso-lombo (9) e corpo (10); Larguras: cabeça (11), peito (12) e entre as ancas (13); Perímetro: torácico (14) e canela torácica (15). A Figura 1 apresenta os locais de mensuração das medidas utilizadas nesse estudo.

Para a genotipagem dos equinos foram coletadas amostras de bulbo capilar da cauda de 240 equinos da raça Campolina, originados de todo o Brasil, oriundos de exposições da ABCCCampolina e fazendas. Os critérios de seleção destes animais foram serem registrados na ABCCCampolina, serem de diferentes localidades do Brasil, possuírem fenótipos e terem maior número de filhos registrados, filhos de pais com registros ou não serem irmãos completos. O DNA foi extraído de amostras do bulbo capilar utilizando o kit NucleospinTissue (50), Fabricante Macherey Nagel, modelo 50PREPS, de acordo com as instruções do fabricante. As análises de extração de DNA foram realizadas no Laboratório de Biologia Molecular da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Posteriormente, o DNA extraído (mínimo 12 μ L de gDNA na concentração de 50 ng/ μ L) foi enviado para a empresa NEogen DO BRASIL, em Pindamonhangaba/SP, onde foi realizada a genotipagem das 240 amostras utilizando o chip *Equine Plus Illumina-70K* (utilizando o genoma referência EquCab 3.0).

Figura 1. Representação das 15 medidas morfométricas



Fonte: arquivo pessoal.

2.2. Controle de Qualidade

A partir dos dados fenotípicos disponibilizados pela ABCCCampolina foram selecionadas as características apenas 240 animais genotipados. Para o controle de qualidade dos dados, foram removidos animais com valores outliers ou que não possuíam registro para medida a ser analisada. Ao final 239 animais e 15 características morfométricas foram utilizadas para as análises posteriores. A Tabela 1 apresenta a análise de estatística descritiva dos equinos da raça Campolina utilizados nesse estudo.

Tabela 1. Análise descritiva das medidas morfométricas dos equinos da raça Campolina utilizados nesse estudo

Característica	N	Média (m)	Mediana (m)	sd	Mínimo (m)	Máximo (m)
altura na cernelha	239	1,54	1,54	0,04	1,43	1,68
altura do costado	239	0,63	0,63	0,04	0,48	0,75
altura no dorso	239	1,46	1,47	0,05	1,33	1,6
altura na garupa	239	1,53	1,53	0,04	1,42	1,68
comprimento da cabeça	239	0,6	0,6	0,03	0,5	0,67
comprimento do corpo	239	1,56	1,56	0,06	1,42	1,73
comprimento do dorso-lombo	239	0,53	0,52	0,05	0,42	0,66
comprimento da espádua	239	0,54	0,54	0,07	0,31	1,49
comprimento da garupa	239	0,49	0,49	0,06	0,35	0,6
comprimento do pescoço	239	0,62	0,62	0,04	0,5	0,72
largura entre as ancas	239	0,51	0,51	0,03	0,41	0,6
largura da cabeça	239	0,21	0,21	0,01	0,16	0,25
largura do peito	239	0,39	0,39	0,03	0,3	0,5
perímetro da canela	239	0,19	0,19	0,01	0,15	0,22
perímetro torácico	239	1,78	1,78	0,08	1,53	1,98

N= número de animais; sd= desvio padrão

Os dados de genômicos tiveram o controle de qualidade realizado no PLINK 1.07 (PURCELL, 2012), os marcadores que não seguiam os parâmetros de pontuação SNP *call rate* inferior a 0,95 e não pertenciam aos cromossomos autossônicos foram removidos, resultando em um arquivo contendo 56.364 SNPs.

2.3. Detecção de CNV

O software PennCNV (WANG et al., 2007) foi usado para identificar CNVs incorporando dados da razão *Log R Ratio* (LRR – intensidade do sinal) e *B Allele Frequency* (BAF – proporção do alelo B) por amostra em um modelo oculto de Markov para determinar o número de cópias e genótipos de cada CNV. Estas informações foram extraídas do arquivo *Final Report* gerado pela genotipagem. A frequência populacional do alelo B (PFB) foi construída a partir do arquivo *Final Report* usando o valor BAF de cada SNP em todas as amostras. Além disso, um procedimento de ajuste de ondas genômicas foi conduzido usando a opção -gcmodel no PennCNV, ou seja, uma correção feita para reduzir a ondulação causada pela correlação entre LRR e o conteúdo de GC, que pode interferir na detecção de CNVs. O PennCNV foi executado de acordo com os critérios padrão (Illumina) usando a linha de comando perl detect_cnv.pl -test -hmm example.hmm -pfb pfbfile.pfb -listfile lis_tfile.txt -gcmodel gc_fim.txt -lastchr 31 -out

all.adjusted.rawcnv -log all.adjusted.log. CNVs brutas que atenderam aos critérios de amostras com LRR < 0,3, desvio BAF < 0,01, fator de onda GC de LRR < 0,04, SNPs consecutivos ≥ 3 foram retidos para definição subsequente de regiões com variações no número de cópias (CNVR) (WANG et al., 2007; METZGER et al., 2013b; BENFICA et al., 2024).

2.4. Estudo de Associação Genômica Amplia

As regiões de CNV (CNVR) foram determinadas pela fusão de CNVs sobrepostos identificados em duas ou mais amostras, ou seja, CNVs que se sobrepuiseram em pelo menos 1 pb (REDON et al., 2006). Elas foram inferidas pelo CNVRuler (KIM et al., 2012). Para minimizar a possibilidade de superestimar o tamanho das CNVRs, as regiões de baixa densidade foram removidas: áreas que continham menos de 10% do total de CNVs contribuindo para determinada CNVR foram excluídas utilizando a opção de recorrência. CNVR com frequência alélica inferior (MAF) a 2% também não foram incluídos nas análises de associação. Foram utilizadas somente CNV com mais de 3 SNP, e dois tipos de CNVR foram definidos separadamente em perda ou ganho (SCHURINK et al., 2018; QIU et al., 2021).

O estudo de associação foi realizado para cada uma das 15 características separadamente, utilizando o software CNVRuler v1.3.3.2 (KIM et al., 2012). Para o estudo foram usados os 239 animais genotipados. A regressão linear foi utilizada para determinar associações entre os CNVR e os fenótipos (KIM et al., 2012), utilizou-se os efeitos de sexo, idade de registro e estado de nascimento. As CNVR que possuíam P valor $<0,05$ foram consideradas como uma associação potencialmente significativa (SCHURINK et al., 2018).

Os gráficos do tipo Manhattan plot e de distribuição de CNVR foram construídos utilizando script próprio, com o pacote ggplot2 no R® (WICKHAM e SIEVER, 2009).

2.5. Anotação gênica e enriquecimento funcionais

O pacote R GALLO v. 1.3 (FONSECA et al., 2020) foi usado para determinar os genes presentes em cada CNVR significativa, considerando ± 500 Kb da posição inicial e final da CNVR, utilizando o *EquCab3.0* como referência. Também foi utilizado este pacote para analisar o efeito das CNVR em *loci* de características quantitativas (QTL),

esta análise exige um arquivo *gff* do banco de dados AnimalQTL, que contém as posições dos *loci* de características quantitativas do equino (*EquCab3.0*). A função *find_genes_qtls_around_markers* do pacote foi usada para anotar a CNVR nos *loci* de características quantitativas.

Após foi utilizado o pacote biomaRt em R para criar os genes ortólogos humanos para posteriormente utilizar essa lista na ferramenta VarElect. Para a enriquecimento funcional, a ferramenta VarElect foi usada para determinar quais genes no banco de dados GeneCards (<https://ve.genecards.org/>) estão associados às palavras-chave de acordo com cada medida morfométrica pesquisada. Para isso foram utilizadas as palavras-chave: altura na cernelha (*withers OR height OR stature*), altura na garupa (*height OR pelvis OR croup*), altura no dorso (*height OR back OR spine*), altura do costado (*height OR barrel OR thorax*), comprimento da cabeça (*length OR head OR skull*), comprimento do pescoço (*length OR neck*), comprimento do dorso lombo (*length OR lumbar OR back*), comprimento da garupa (*length OR croup OR pelvis*), comprimento da espádua (*length OR shoulder OR scapula*), comprimento do corpo (*length OR body*), largura da cabeça (*width OR head*), largura do peito (*width OR chest*), largura das ancas (*width OR pelvis OR hip*), perímetro torácico (*girth OR chest OR thorax*) e perímetro da canela (*girth OR cannon*).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise das Variações no Número de Cópias (CNV) nos 239 equinos da raça Campolina revelou um total de 384 CNV, com uma média de 3,2 CNV por animal. O tamanho das CNV variou de 13Kb a 3,6 Mb (média=556,9 Mb e mediana=160,8 Mb). Observou-se 83,6% CNV do tipo ganho e 16,4% de perdas. O número de SNPs por CNV variou de 3 a 84 (média =14,6). A maioria das CNV foi detectada no ECA25 (55 CNV), seguido pelo ECA12 (38 CNV). A variação localizada no ECA2 (ECA2:47.300.556-48.668.810) foi a mais recorrente, sendo identificada em 21,3% animais avaliados.

Em estudo com 222 equinos da Raça Friesian, utilizando painel HD (670.796 SNPs), detectaram 15.041 CNV, mostrando, portanto, que o painel de SNP utilizado influência na detecção de CNV. Porém a porcentagem de CNV do tipo ganhos e perdas e o tamanho das CNV detectadas são próximas a esse estudo, ou seja, eles observaram

85,5% ganhos e 14,5% perdas, e o tamanho variou de 1Kb a 2,73Mb (SCHURINK et al., 2018). Evidenciando que mesmo com um painel maior não há interferência nas métricas das CNV formadas.

Segundo Metzger et al. (2013b), a quantidade de CNVs detectadas por cromossomo pode variar conforme o método utilizado, e entre diferentes populações. Utilizando o PennCNV, estes autores observaram maior concentração de CNVs nos cromossomos ECA1, ECA12, e ECA13, com destaque para o forte enriquecimento no ECA13. Outros estudos também detectaram maior concentração de CNV nos ECA1, 12 e 20 (DUPUIS et al., 2013; DOAN et al., 2012; GOSH et al., 2014; WANG et al., 2014; SCHURINK et al., 2018).

Figura 2. Distribuição das CNV nos cromossomos dos equinos da raça Campolina



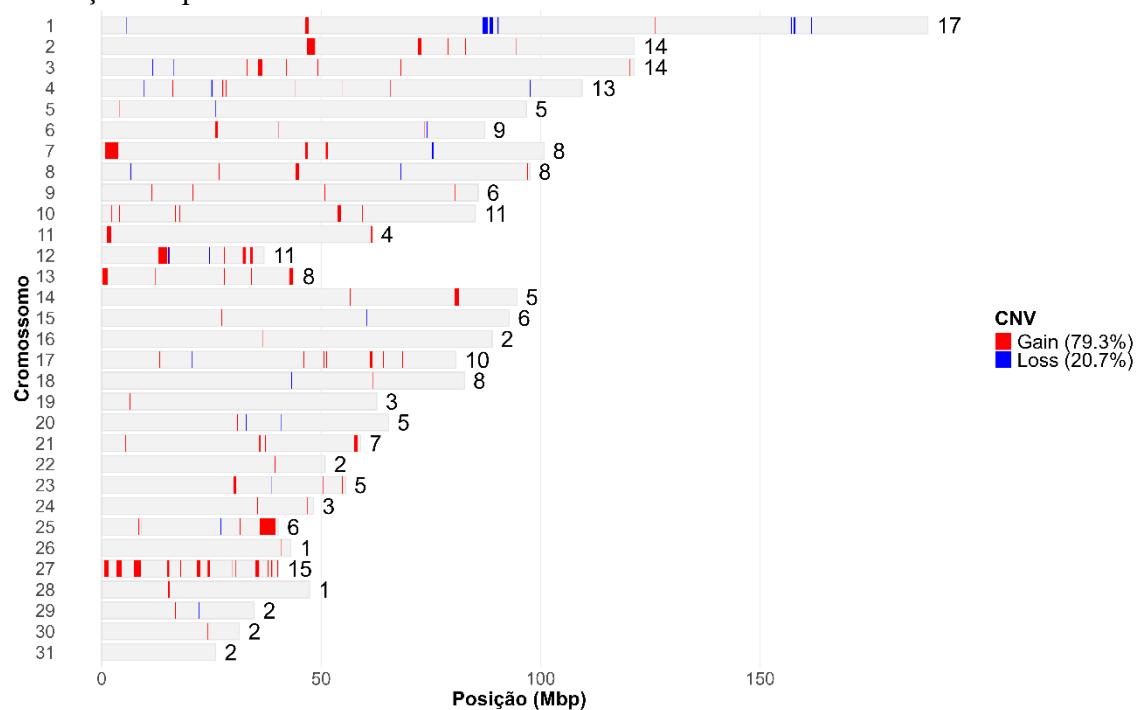
*Números na frente de cada barra do cromossomo representa o total de CNV por cromossomo. As barras na cor magenta representam as CNV de ganho, na cor verde as CNV de perdas. e em cinza são as regiões dos cromossomos que não foram detectadas CNV. A barra completa na cor cinza em cada cromossomo representa o tamanho do cromossomo equino (*EquCab 3.0*).

Foram identificadas 213 CNVR associadas a todas as medidas morfométricas. Destas, 79,3% correspondem a regiões com duplicações e 20,7% a regiões com deleções. O tamanho das CNVR variou de 12pb a 3,7Mb (média=230Kb e mediana=68,5 Kb). Enquanto o ECA1 apresentou o maior número de CNVR (17) (Figura 3). Estes resultados mostram que a maioria das CNV detectadas estavam sobrepostas. As CNVR detectadas com tamanho menor que 1Kb foram formadas devido ao corte de áreas de baixa densidade

(SCHURINK et al., 2018). Estes autores observaram tamanho de CNVR detectadas de 123pb a 1,04Mb, porém observaram maior porcentagem de CNVR de ganhos formadas (94,7%). Estudos constaram maior cobertura de CNVR nos ECA12, ECA17 e ECA26 (DOAN et al., 2012; GOSH et al., 2014; WANG et al., 2014; SCHURINK et al., 2018). Diferentemente do que foi observado neste estudo, no qual o ECA1 obteve maior cobertura, isto pode ser devido a raça diferente utilizada, pois nestes estudos a maioria utilizaram diversas raças de cavalos.

Além do que, a consanguinidade, distância e diversidade genética das várias raças avaliadas pode refletir, em parte, as variantes associadas a adaptações específicas ou a características de objetivos de criação divergentes (SCHURINK et al., 2018). Explicando as diferenças nas CNV e CNVR detectadas e suas métricas.

Figura 3. Distribuição das CNVR detectadas para as 15 medidas morfométricas em equinos da raça Campolina



*Números na frente de cada barra do cromossomo representam o total de CNVR por cromossomo. As barras na cor vermelha representam as CNVR de ganho, na cor azul as CNVR de perdas. e em cinza são as regiões dos cromossomos que não foram detectadas CNVR. A barra completa na cor cinza em cada cromossomo representa o tamanho do cromossomo equino (*EquCab 3.0*).

Para a medida de altura na cernelha, 12 CNVR apresentaram associação significativa, incluindo duas CNVR de perdas. Os resultados indicam que a presença dessas variações tende a reduzir a estatura dos animais. A CNVR do ECA25:35967530-39633199 apresentou o pico mais expressivo de associação, embora também esteja

relacionada a outros fenótipos. Já a CNVR localizada no ECA6:6.313.002-6.333.413, uma região de deleção, foi exclusiva desta medida, contendo como gene candidato *SMARCAL1*, potencialmente relacionado à variação na altura da cernelha (Tabela 2 e Figura 4).

O gene *SMARCAL1* (*SNF2 Related Chromatin Remodeling Annealing Helicase 1*) em humanos está associado a doença Displasia imunoóssea de Schimke (SIOD), que possivelmente é causada por uma deleção homozigótica. Esta doença pleiotrópica caracterizada por falha de crescimento, displasia espondiloepifisária, proteinúria com insuficiência renal progressiva, linfopenia com infecções recorrentes, e segundo os autores ocorre devido a uma deleção em regiões de CNV (MALHOTRA et al., 2021). A CNVR associada a este gene está em região de deleção alélica e ocasiona diminuição da altura na cernelha.

No caso da altura na garupa, 11 CNVR mostraram associação significativa, sendo duas delas CNVR_ *loss*. A maioria dessas variações contribui para a redução da medida, exceto pela CNVR_ *gain*_128 (ECA21:5.441.268-5.472.062), que tem efeito oposto. A CNVR exclusiva desta característica está no ECA12:12.907.785-14.753.349), e os genes *OR4A16* e *OR5II*, localizados nessa região, são candidatos potenciais (Tabela 3 e Figura 4).

Os genes da família de receptores olfativos, como *OR4A16* e *OR5II*, frequentemente são encontrados em CNVR em diferentes espécies, em áreas instáveis do genoma, ou seja, esses genes estão localizados em regiões do genoma que já passaram por duplicações segmentares, o que torna serem mais propensos a CNVs (GURYEV et al., 2008; YOUNG et al., 2008; RAMAYO-CALDAS et al., 2010; SEROUSSI et al., 2010; METZGER et al., 2013b). Isso significa que eles tendem a aparecer mais do que o esperado em locais que ocorrem essas variações estruturais do DNA (GURYEV et al., 2008; YOUNG et al., 2008; METZGER et al., 2013b). Portanto, esses genes podem estar influenciando a altura na garupa de forma indireta devido à instabilidade dessas regiões ou por estar em desequilíbrio de ligação com outros genes que estão próximo a esta região, como por exemplo o gene *SLC39A13* (*Solute Carrier Family 39 Member 13*), que está relacionado à síndrome de Ehlers-Danlos tipo espôndilo em humanos que afeta o crescimento esquelético (HENDERSON et al., 2017).

A altura do dorso apresentou dez CNVR no total associadas, incluindo duas CNVR de deleção. Em quatro dessas variações, a presença está associada ao aumento da medida. Nenhuma CNVR foi exclusiva, sugerindo que a variação pode ser resultado da

combinação de diferentes regiões. Além da CNVR_gain_148, outras regiões com associação relevante foram CNVR_gain_50 e CNVR_gain_88, sendo o gene *MAP2K2* um possível candidato (Tabela 4 e Figura 4).

O gene *MAP2K2* (*Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 2*) está envolvido na via MAPK/ERK que controla a proliferação celular, diferenciação celular, crescimento embrionário, morfogênese de tecidos, e durante o desenvolvimento esquelético essa via é ativada por fatores de crescimento como o FGF (Fator de Crescimento Fibroblástico) e IGF (Fator de Crescimento Insulínico), que são responsáveis por regular o crescimento dos ossos (RAMOS, 2008; URQUÍ et al., 2014). Em humanos, mutações nos genes da via MAPK estão associadas a síndromes que causam baixa estatura ou crescimento alterado, como a Síndrome de Noonan e Síndrome cardiofaciocutânea (BENTIRES-ALJ et al., 2006; DENAYER e LEGIUS, 2007; NAVA et al., 2007; DENTICI et al., 2009). Além dessas associações, um gene da mesma família, também já foi associado ao crescimento em suínos (MENG et al., 2016).

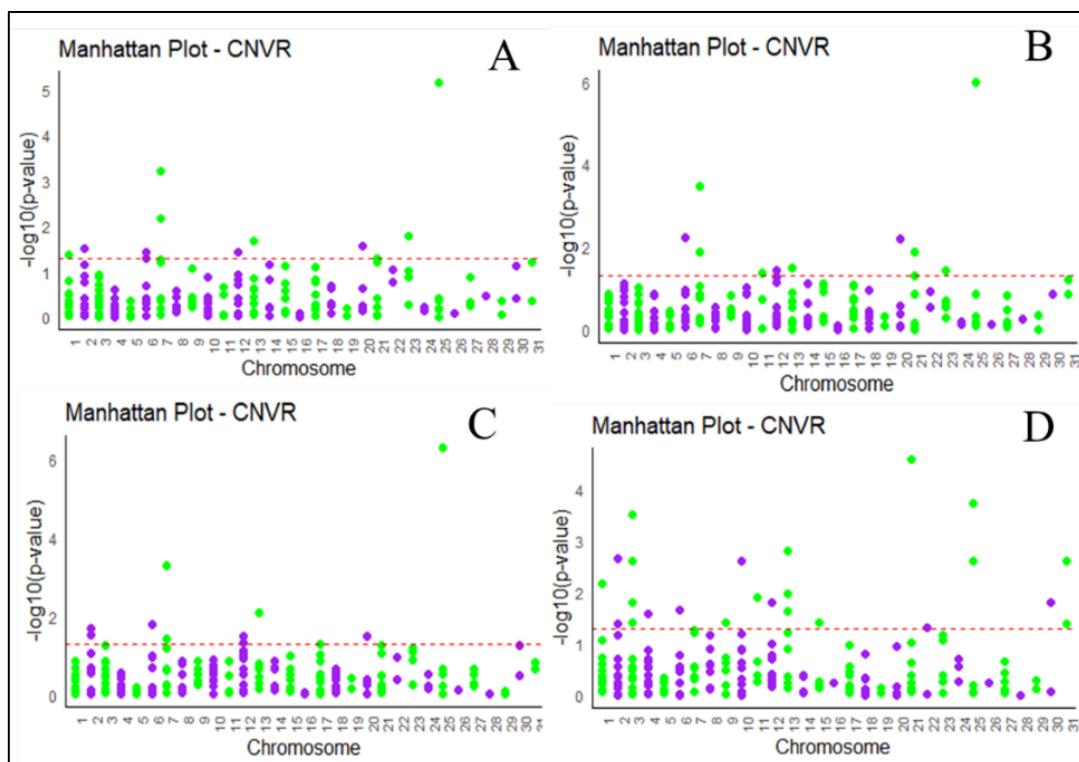
Para a altura do costado, 24 CNVR mostraram-se associadas ao fenótipo, com apenas uma delas sendo de deleção. Duas regiões exclusivas foram identificadas: CNVR_loss_10 (ECA3:11.601.098-11.761.120) e CNVR_gain_135 (ECA22:39.469.168-39.537.257). Os genes próximos a essas regiões, que possivelmente estão em desequilíbrio de ligação, incluem *SLC38A7* (ECA3), além de *PTPNI* (ECA22) (Tabela 5 e Figura 4).

O gene *SLC38A7* (*Solute Carrier Family 38 Member 7*), codifica a proteína SNAT7, que é um transportador de aminoácidos acoplado a sódio em neurônios glutamatérgicos no cérebro (HÄGGLUND et al., 2011) atua na via mTORC1 que possui a função de estimular o crescimento e proliferação celular, o que pode influenciar no desenvolvimento esquelético e muscular, além deste gene atuar no metabolismo celular (RYSKALIN et al., 2018; KANDASAMY et al., 2018). Em suínos da raça Landrace, este gene é candidato potencial para efeitos genéticos sociais e efeitos genéticos diretos no crescimento (HONG et al., 2020).

Já o gene *PTPNI* (*Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 1*) é responsável por codificar uma proteína tirosina fosfatase central para a sinalização do fator de crescimento (LANAHAN et al., 2014). Além disso, também é responsável pela sinalização negativa da insulina e leptina (SEELY et al., 1996; GOLDSTEIN et al., 2000; CHENG et al., 2002; ZABOLOTNY et al., 2002). Existem estudos que associaram este

gene a obesidade, peso corporal, gordura corporal, crescimento e altura em humanos (LEMBERTAS et al., 1997; CHEYSSAC et al., 2006; STEVENS et al., 2016).

Figura 4. Gráfico Manhattan das medidas de alturas, com base em um estudo de associação genômica ampla baseado em CNVR em equinos da raça Campolina



A linha pontilhada em vermelho representa o nível de significância ($p < 0,05$). **A.** altura na cernelha, **B.** altura na garupa, **C.** altura no dorso, **D.** altura do costado.

A medida do comprimento da cabeça foi explicada por 13 CNVR, todas associadas a regiões de duplicação. A presença dessas regiões está relacionada à diminuição do comprimento. A CNVR exclusiva desta característica foi a CNVR_gain_102 (ECA15:27.332.377-27.378.353), com o gene *LRRTM4* apontado como candidato (Tabela 6 e Figura 5).

O gene *LRRTM4* (*Leucine Rich Repeat Transmembrane Neuronal 4*) pertence à família de genes que codificam proteínas transmembranares com repetições ricas em leucina (LAURÉN et al., 2003). Estão envolvidos na formação e manutenção de sinapses excitadoras, pois são expressos principalmente no sistema nervoso central (WIT et al., 2013). Verardo et al. (2021) associaram este gene a estar envolvido na regulação negativa da cascata JAK-STAT em bovinos, esta cascata, que é ativada por fatores de crescimento, faz com que mantenha o equilíbrio da resposta imune, crescimento e diferenciação celular

(RAWLINGS et al., 2004). Além dessas funções Shangguan et al. (2024) associaram esse gene ao tamanho da ninhada em cabras. Portanto, este gene, pode estar envolvido na expressão de diversas características, e por poder estar associado no processo de regulação do crescimento e formação dos ossos craniofaciais no desenvolvimento embrionário, pode explicar a variação do comprimento da cabeça.

Para o comprimento do pescoço, 15 CNVR foram associadas, sendo três delas de deleção. Seis das CNVR significativamente associadas contribuem para o aumento da medida. Foram identificadas duas CNVR exclusivas: CNVR_loss_1 (ECA1:5.605.089-5.679.767) e CNVR_gain_79 (ECA11:29.111.223-29.133.694), com os genes *DOCK1* (ECA1) e *KIF2B* (ECA11) como candidatos (Tabela 7 e Figura 5).

O gene *DOCK1* (*Dedicator Of Cytokinesis 1*) é amplamente expresso em vários tecidos, participa da ativação da GTPase Rac1, que promove a reorganização do citoesqueleto, migração celular no desenvolvimento embrionário, orientação axonal e/ou fusão de mioblastos e formação de fibras musculares esqueléticas (GUMIENNY et al., 2001; GRIMSLEY et al., 2004; COTE et al., 2005; LAURIN et al., 2008; LI et al., 2008; PAJCINI et al., 2008; SANEMATSU et al., 2010). Estudos também associaram este gene a processos articulares/ósseos como, à má oclusão esquelética de classe III, desordens temporomandibular e sua gravidade (NAJAFI et al., 2024) e artrite reumatoide (VEYSSIERE et al., 2024). Portanto, alterações nesse gene pode impactar no desenvolvimento das vértebras cervicais e formação dos músculos do pescoço, o que afeta diretamente o comprimento do pescoço.

O gene *KIF2B* (*Kinesin Family Member 2B*) codifica proteínas motoras cinesinas, que possuem a função de organização do fuso mitótico e divisão celular (MANNING et al., 2007; LAURELL et al., 2013), sendo essencial para a proliferação celular durante o desenvolvimento axial na embriogênese ((MIKI et al., 2001; BOUCHENAFA et al., 2024), além disso as cinesinas tem importante papel no desenvolvimento esquelético, e mutações em genes da mesma família demonstraram especificamente ter um impacto no desenvolvimento da coluna vertebral e do esqueleto apendicular e levar a múltiplas malformações, formação óssea reduzida, degeneração articular de início precoce e múltiplas luxações articulares (BOUCHENAFA et al., 2024). Um estudo relatou que a ocorrência de CNV neste gene está associado a deficiência intelectual e atraso global do desenvolvimento em humanos (SHARMA et al., 2016). Desta forma, a forma como este gene é expresso pode influenciar, a morfologia do pescoço.

Para o comprimento do dorso-lombo, 14 CNVR foram associadas, sendo apenas duas CNVR_loss. Cinco variações contribuíram para o aumento da medida, e uma CNVR foi exclusiva: CNVR_gain_139 (ECA23:50.360.872-50.451.267). O gene candidato presente nessa região inclui o *ROR2* (Tabela 8 e Figura 5).

O gene *ROR2* (*Receptor Tyrosine Kinase Like Orphan Receptor 2*), responsável pela sinalização WNT-PCP, possui a função de regular o crescimento e o padrão do esqueleto axial e o desenvolvimento das cartilagens (KATOH e KATOH, 2005). Estudo revelou que, em humanos, mutações nesse gene causam a síndrome de Robinow, caracterizada por nanismo de membros curtos, defeitos na segmentação vertebral e anormalidades na cabeça, face e genitália externa (TAMHANKAR et al., 2014). Podendo explicar, portanto, a associação com o comprimento do dorso-lombo.

A medida de comprimento da garupa foi explicada por nove CNVR, todas em regiões de duplicação. Cinco dessas variações contribuem para a redução da medida. As CNVR exclusivas foram CNVR_gain_45 (ECA5:88.429.652-88.447.533) e CNVR_gain_112 (ECA17:50.599.290-50.694.289). Os genes associados foram, no ECA5: *PTGER3* e no ECA17: *SLAIN1* (Tabela 9 e Figura 5).

O gene *PTGER3* (*Prostaglandin E Receptor 3, Subtype EP3*) possui a função de regulação do metabolismo ósseo e efeitos em músculos esqueléticos (BREYER et al., 1996; MIRSAIDI et al., 2017; WICIK et al., 2021). Este gene é regulado negativamente na aterosclerose e na indução osteogênica (MAK et al., 2010). As vias de sinalização de prostagladinas dependentes de cálcio estimulam a mineralização dos osteoblastos (MIRSAIDI et al., 2017). Ou seja, atua na formação óssea e articular, estando envolvido, desta forma, na formação do osso femoral contribuindo para o comprimento da garupa em equinos da raça Campolina.

O gene *SLAIN1* (*SLAIN Motif Family Member 1*) participa da dinâmica dos microtúbulos durante o desenvolvimento neuronal e da organização do citoesqueleto, e também está correlacionado a fatores de crescimento (HIRST et al., 2006; NING et al., 2018). Peterson et al. (2002) relataram que deleções estavam associadas a fenótipos de defeitos de padronização esquelética, malformações da medula espinhal e síndrome do desconforto respiratório. Portanto, estes dois genes juntos são capazes de explicar as variações que envolvem o comprimento da garupa.

Para o comprimento da espádua, apenas duas CNVR_gain apresentaram associação significativa: uma delas relacionada ao aumento, e a outra, à diminuição da

medida. Os genes candidatos foram *TSC22D1* (ECA17:25.618.086-25.634.450) e *MAB21L2* (ECA2:82.796.250-82.908.663) (Tabela 10 e Figura 5).

O gene *TSC22D1* (*TSC22 domain family member 1*) é responsável por codificar uma proteína fator de transcrição induzida por glicocorticoides e TGF-β (fator de crescimento transformador- β) (OHTA et al., 1996), que está envolvido no processo de formação óssea (HAMLET et al., 2019). Desempenha papel importante na regulação da diferenciação ou homeostase dos condrócitos, além disso está envolvido na diferenciação dos condrócitos em relação a outras células formadoras de tecido conjuntivo na articulação, incluindo fibroblastos, osteoblastos e células endoteliais (SEBASTIAN et al., 2021). Ou seja, esse gene desempenha um papel na manutenção da integridade da cartilagem articular (SEBASTIAN et al., 2021).

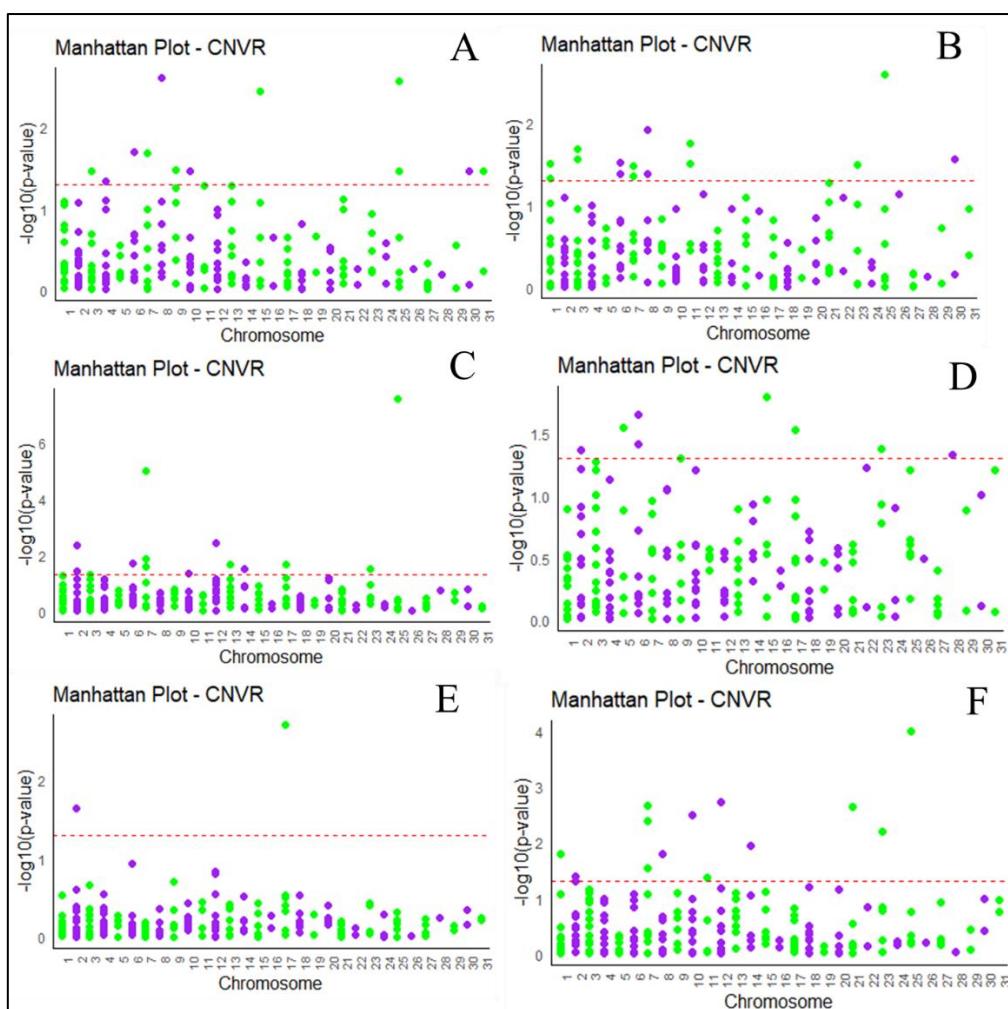
O gene *MAB21L2* (*Mab-21 Like 2*), assim como o gene acima, está envolvido na via de sinalização da superfamília TGF-β, que regula o crescimento corporal (MORITA et al., 1999). Além de estar ligado a funções na embriogênese, na neurulação e na morfogênese (BALDESSARI et al., 2004). Desta forma, estes dois genes atuam em conjunto para sinalizar a via de fator de crescimento TGF-β que desempenham o papel no desenvolvimento ósseo, podendo explicar biologicamente o comprimento da espádua.

Assim como no comprimento da cabeça, o comprimento do corpo foi explicado por 13 CNVR, todas de ganho alélico. Cinco variações estão associadas ao aumento da medida. Quatro CNVR são exclusivas: CNVR_gain_68 (ECA10:2.274.234-2.294.955), CNVR_gain_5 (ECA1:110.271.648-110.295.146), CNVR_gain_60 (ECA8:76.129.307-76.132.978) e CNVR_gain_77 (ECA11:1.155.732-2.145.371). Os genes candidatos observados foram: *ZNF536* (ECA10), *MAGEL2* (ECA1), *TCF4* (ECA8) e *CHMP6* (ECA11) (Tabela 11 e Figura 5).

Apesar de estarem associados a esse fenótipo, as funções dos genes *ZNF536* (*Zinc Finger Protein 536*) e *CHMP6* (*Charged Multivesicular Body Protein 6*) envolvem processos biológicos que influenciam indiretamente o desenvolvimento ósseo (YORIKAWA et al., 2005; QIN et al., 2009; TIAN et al., 2020; LABRECQUE et al., 2021; FAN et al., 2022; ADAMSON et al., 2023; ZENG et al., 2024). Já o gene *MAGEL2* (*MAGE Family Member L2*), que é altamente expresso no hipotálamo e na hipófise em desenvolvimento (LEE et al., 2000), está envolvido na neurogênese e na função cerebral (TACER et al., 2017). Mutações neste gene estão relacionadas a ocorrência da síndrome de Schaaf-Yang (SYS) que ocasiona atraso no desenvolvimento, hipotonía muscular generalizada, retardos de crescimento, contraturas articulares, problemas

musculoesqueléticos, deficiência do hormônio do crescimento, dentre outros fenótipos (AHN et al., 2020; POWELL et al., 2020; SCHAAF et al., 2021; JURIAANS et al., 2022; XU et al., 2023; SCHUBERT e SCHAAF, 2025). E o gene *TCF4* (*Transcription Factor 4*) atua na regulação da diferenciação osteogênica de células-tronco mesenquimais e possui efeito na formação óssea, por meio da via TCF4/mir-335-5p (ZHANG et al., 2023). Portanto, esses dois genes são fortes genes candidatos para a característica de comprimento do corpo.

Figura 5. Gráfico Manhattan das medidas de comprimentos, com base em um estudo de associação genômica ampla baseado em CNVR em equinos da raça Campolina



A linha pontilhada em vermelho representa o nível de significância ($p < 0,05$). **A.** comprimento da cabeça, **B.** comprimento do pescoço, **C.** comprimento do dorso-lombo, **D.** comprimento da garupa, **E.** comprimento da espádua e **F.** comprimento do corpo.

Quatro CNVR estiveram associadas à largura da cabeça, sendo apenas uma delas região de deleção. A presença dessas regiões está relacionada à redução dessa medida.

Duas CNVR foram exclusivas: CNVR_gain_118 (ECA18:3.352.854-3.398.717) e CNVR_loss_41 (ECA25:27.040.372-27.246.325). Os genes candidatos foram *ERCC3* (ECA18) e *RABGAP1* (ECA25) (Tabela 12 e Figura 6).

O gene *ERCC3* (*ERCC Excision Repair 3, TFIIH Core Complex Helicase Subunit*) codifica uma helicase de DNA que desempenha papel importante na transcrição do RNA e na via de reparo por excisão de nucleotídeos (FUSS e TAINER, 2011; FAN e DUPREZ, 2015). Mutações neste gene estão associadas a síndromes NER-defeituosas, que um dos fenótipos que causa são os defeitos de desenvolvimento, imunológicos e degeneração neuronal (Síndrome de Cockayne) (VOGELSTEIN e KINZLER, 2002; CLEAVER, 2005; CLEAVER et al., 2009). Já o gene *RABGAP1* (*RAB GTPase Activating Protein 1*) está envolvido no processo de diferenciação de osteoblastos (KAZANOPoulos et al., 2025) e regulação das vias endocíticas e de autofagia (POPOVIC et al., 2012). Podendo explicar a formação óssea da cabeça, e assim, a sua largura.

Assim como observado para a altura do dorso, a largura do peito apresentou dez CNVR significativamente associadas, sendo todas correspondentes a regiões de duplicação de alelos. A maioria dessas regiões está relacionada ao aumento dessa medida morfométrica. Quatro dessas CNVR foram exclusivas para a largura do peito: CNVR_gain_131 (ECA21:36.780.574-36.836.748), CNVR_gain_8 (ECA1:157.873.648-157.909.911), CNVR_gain_127 (ECA20:30.929.162-30.986.020) e CNVR_gain_37 (ECA4:51.107.154-51.177.731). Os genes candidatos associados incluem *CDH9* (ECA21), *OR4F17* (ECA1), *TUBB* (ECA20) e *TWIST1* (ECA4) (Tabela 13 e Figura 6).

O gene *TUBB* (*Tubulin Beta Class I*), que codifica a β 1-tubulina (MATSUMURA et al., 2019), foi associado a duas síndromes congênitas, displasia cortical complexa com outras malformações cerebrais e sulcos cutâneos circunferenciais (SHAH et al., 2023), além disso mutações nesse gene foram relacionadas aos fenótipos de atraso no desenvolvimento, altura corporal e malformações esqueléticas (SHAH et al., 2023).

O gene *TWIST1* (*Twist Family BHLH Transcription Factor 1*) codifica um fator de transcrição HLH que determina o desenvolvimento e a diferenciação celular (BAI et al., 2018). Verificaram que a regulação positiva deste gene está associada a redução da diferenciação osteoblástica e negativa a aceleração da diferenciação osteoblásticas (BELAYA et al., 2018). A osteogênese é um processo que eventualmente leva à síntese e a formação de proteínas da matriz óssea (MAROFI et al., 2019).

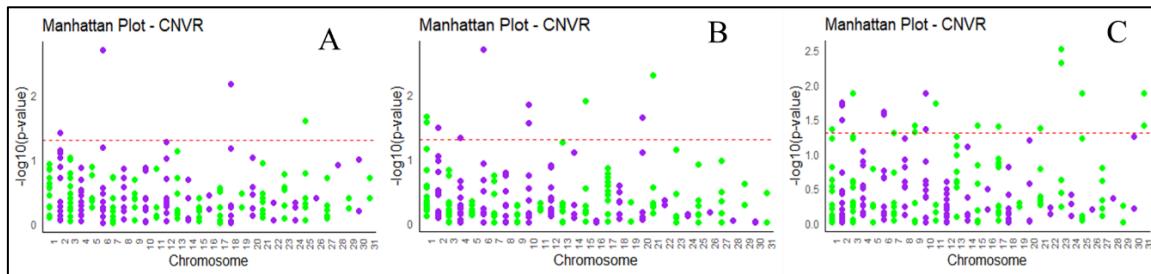
Ressalta-se que o gene da mesma família do *CDH9* (*Cadherin 9*), o *CDH13* (*Cadherin 13*) foi associado a largura do peito em bovinos (WU et al., 2013). Embora a função deste gene biologicamente não esteja ligada diretamente a este fenótipo, podemos considerá-lo como forte candidato a largura do peito.

Para a largura entre as ancas, foram identificadas 14 CNVR associadas ao fenótipo, incluindo duas regiões de deleção. Oito dessas regiões explicam a redução da largura, indicando que tanto duplicações quanto deleções podem contribuir para a diminuição dessa medida corporal. Apenas uma CNVR foi exclusiva para essa característica: CNVR_loss_7 (ECA1:157.733.083–158.087.760), a qual contém o gene candidato *OR4L1* (Tabela 14 e Figura 6).

Assim como a altura na garupa, o gene que está presente na CNVR pertence à família de receptores olfativos, e como explicado anteriormente, esses genes podem estar influenciando o fenótipo de forma indireta devido à instabilidade dessas regiões ou por estar em desequilíbrio de ligação com outros genes que estão próximo a esta região, como por exemplo, o gene *OSGE1* (*O-Sialoglycoprotein Endopeptidase*) que codifica a enzima O-sialoglicoproteína endopeptidase, responsável por regular a segunda etapa da biossíntese da N6-treonilcarbamoidadenosina no citosol, um processo essencial para o início e a eficiência da tradução do mRNA (DOMINGO-GALLEGOS et al., 2019). O complexo KEOPS, altamente conservado, está envolvido em diversos processos celulares, incluindo o controle do comprimento dos telômeros, a sinalização em resposta a danos no DNA associados aos telômeros e a manutenção da integridade genômica (DOMINGO-GALLEGOS et al., 2019). Mutações neste gene causam Síndrome de Galloway-Mowat (GAMOS) que tem como fenótipo microcefalia, atraso no desenvolvimento, convulsões, síndrome nefrótica, hernia hiatal e problemas de crescimento (VODOPIUTZ et al., 2015; DOMINGO-GALLEGOS et al., 2019). Podendo explicar a medida em estudo pela ligação com o crescimento ósseo da região da pelve do equino.

Em estudo sobre largura entre as ancas em bovinos detectaram que o gene *SLC1A2* (*Solute Carrier Family 1 Member 2*) foi associado a esta característica (WU et al., 2013). Ressalta-se que genes da mesma família também foram observados como significativamente associados a este fenótipo em diferentes CNVR (Tabela 14).

Figura 6. Gráfico Manhattan das medidas de larguras, com base em um estudo de associação genômica ampla baseado em CNVR em equinos da raça Campolina



A linha pontilhada em vermelho representa o nível de significância ($p < 0,05$). **A.** largura da cabeça, **B.** largura do peito e **C.** largura entre as ancas.

No caso do perímetro torácico, foram encontradas dez CNVR associadas, das quais duas correspondem a regiões de deleção. Seis dessas CNVR estão relacionadas ao aumento da circunferência torácica. Duas regiões foram exclusivas deste fenótipo: CNVR_loss_40 (ECA23:38.717.302–38.776.193) e CNVR_gain_39 (ECA4:59.336.364–59.378.632). Os genes candidatos envolvidos incluem *RPL26* (ECA23) e *TAX1BP1* (ECA4) (Tabela 15 e Figura 7).

O gene *RPL26* (*Ribosomal Protein L26*) codifica uma proteína ribossomal da subunidade grande (60S) que é essencial para a biogênese de ribossomos, e atua como regulador positivo da atividade da proteína p53 (GAZDA et al., 2008; FARRAR et al., 2008). Mutações neste gene estão associadas a Anemia Diamond–Blackfan, caracterizada por apresentar malformações físicas severas, como cotovelo e punho anormalmente angulados, ausência de polegares, fusão dos ossos do antebraço, fenda palatina; atraso de crescimento; agenesia renal; anomalias cardíacas; e alguns pacientes foram relatados com anormalidades na caixa torácica (GAZDA et al., 2012).

O gene *TAX1BP1* (*Tax1 Binding Protein 1*) é expressa em todos os vertebrados e é evolutivamente conservado (TUMBARELLO et al., 2015). Codifica uma proteína de ligação à ubiquitina conservada e auxilia para a autofagia, regulando a morte celular e as vias de sinalização inflamatória (WHITE et al., 2022). A inativação deste gene em camundongos resultou em valvulite cardíaca inflamatória, células T sem o gene causam um atraso no crescimento do tamanho da célula e no ciclo celular, em células B diminui a expressão de IgM (IHA et al., 2008; MATSUSHITA et al., 2016; WHANG et al., 2017), ou seja, este gene desempenha papéis especializados em diferentes tipos celulares (QIAN et al., 2023). Além desses achados, mutações neste gene estão associadas a lúpus eritematoso sistêmico, uma doença autoimune que afeta diversos tecidos e órgãos (KAUL et al., 2016; GUPTA e KAPLAN, 2021). Portanto, a atuação destes dois genes em

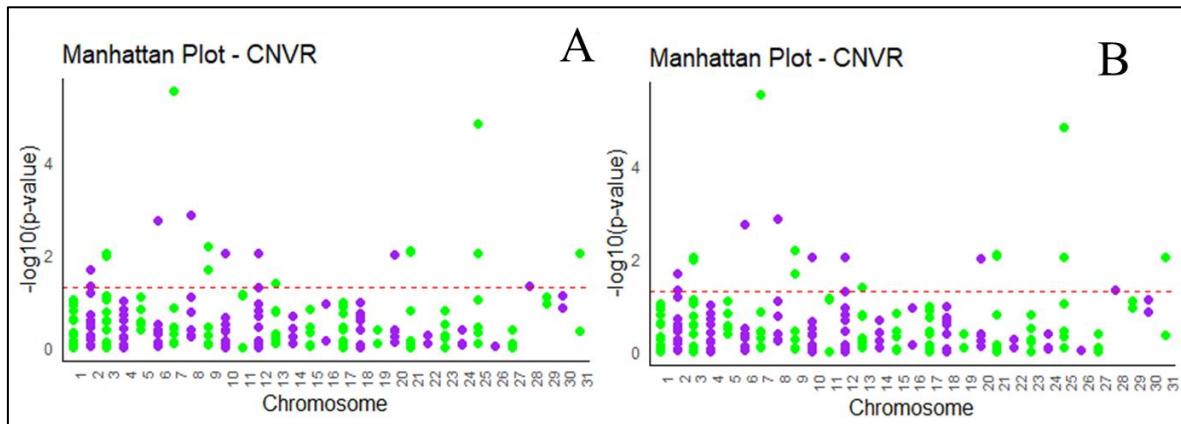
conjunto pode estar envolvida no desenvolvimento da caixa torácica, resultando as variações do perímetro torácico.

Para o perímetro da canela, foi identificada 20 CNVR significativamente relacionadas ao fenótipo, incluindo três regiões de deleção. Apenas quatro CNVR estiveram associadas ao aumento da medida, enquanto as outras 16 contribuíram para a redução do perímetro da canela. As CNVR exclusivas para essa característica foram CNVR_loss_25 (ECA8:6.461.727–6.689.480) e CNVR_gain_132 (ECA21:37.230.137–37.376.904). Os genes candidatos identificados nessas regiões incluem *ZNF280B* e *PRAME* (ECA8) e *CDH9* (ECA21) (Tabela 16 e Figura 7).

O gene *ZNF280B* (*Zinc Finger Protein 280B*) codifica proteínas do tipo zinc finger altamente relacionadas, está envolvida na regulação da expressão gênica por meio do estabelecimento de isoladores endógenos, delimitando domínios transpcionais independentes. Mutações neste gene estão envolvidas na ocorrência de leucemia linfocítica crônica e possivelmente outros tipos de câncer (MCCLAIN et al., 2008). Por sua vez, o gene *PRAME* (*PRAME Nuclear Receptor Transcriptional Regulator*) codifica uma proteína associada à membrana e ao citoplasma, descrita como um antígeno tumoral em melanoma, capaz de induzir resposta imune mediada por linfócitos T citotóxicos autólogos (MCCLAIN et al., 2008). Altos níveis de expressão de *PRAME* já foram descritos em diversas neoplasias humanas, especialmente para leucemias (MCCLAIN et al., 2008). Estes dois genes em conjunto estão relacionados a casos de leucemia linfocítica crônica, sem afetar as células B (MRAZ e POSPISILOVA, 2019). Embora não haja uma relação direta descrita sobre a atuação desses genes em funções esqueléticas para correlacionar e explicar a variação do perímetro da canela, são importantes genes responsáveis em mecanismos transpcionais.

Já para o gene *CDH9* (*Cadherin 9*) existe estudo que associa este gene a ocorrência da Síndrome de Silver-Russell que é uma doença genética rara caracterizada por deficiência de crescimento (VADO et al., 2018). Codificam as caderinas que são proteínas de adesão multifuncionais e desempenham papéis na histogênese, formação de sinapses, diferenciação neural e crescimento de neuritos, além disso são importantes para o papel de reconhecimento e adesão da superfície celular durante a formação da conectividade do sistema límbico (BEKIROV et al., 2002). E, desta forma, podem explicar de forma direta o envolvimento da formação óssea da canela, desempenhando papel na variação do perímetro desta região.

Figura 7. Gráfico Manhatten das medidas de perímetros, com base em um estudo de associação genômica ampla baseado em CNVR em equinos da raça Campolina



A linha pontilhada em vermelho representa o nível de significância ($p < 0,05$). A. perímetro torácico e B. perímetro da canela.

Os genes candidatos para as medidas morfométricas localizados nas CNVR significativas possuem, de maneira geral, de acordo com a literatura, funções biológicas que estão associadas, em sua maioria, com a formação óssea, o que explica a possibilidade desses genes estarem atuando na variação de cada uma das medidas morfométricas relacionadas.

Ao comparar as CNVR compartilhadas entre diferentes medidas morfométricas, observamos que a CNVR_gain_148 (ECA25:35.967.530–39.633.199) está presente em um amplo conjunto de fenótipos, incluindo altura na cernelha, altura no dorso, altura na garupa, comprimento da cabeça, comprimento do corpo, comprimento do dorso-lombo, comprimento do pescoço, perímetro da canela e perímetro torácico (Tabela 17). Essa ampla ocorrência sugere que essa região genômica pode estar associada a um controle mais geral do desenvolvimento corporal nos equinos. Essa região inclui os genes candidatos *NOTCH1*, *TSC1*, *COL5A1*, *LHX3* e *ADAMTSL2* (Tabela 17).

Estudos com equinos de diferentes raças observaram o gene da mesma família que o *ADAMTSL2* (*ADAMTS Like 2*) associados ao tamanho corporal (SIGNER-HASLER et al., 2012; METZGER et al., 2013a; TETENS et al., 2013; MEIRA et al., 2014; TOZAKI et al., 2016; AL ABRI et al., 2018).

A CNVR_gain_88 (ECA13:136.784–1.438.498), por sua vez, foi identificada exclusivamente nas quatro medidas de altura avaliadas (Tabela 17), indicando um possível papel específico na regulação do crescimento. Dentre os genes presentes nessa região destacam-se o *UNCX* (*UNC Homeobox*) e *FAM20C* (*FAM20C Golgi Associated Secretory Pathway Kinase*). Estes genes têm papel importante no crescimento ósseo, e

mutações nestes genes implicaram a estatura de humanos (ABABNEH et al., 2013; YONEZAWA et al., 2020). Krebs et al. (2023) observaram genes da mesma família do gene *FAM20C* explicando a variação de alturas em equinos da raça Campolina.

A associação da CNVR_gain_53 (ECA7:51.051.845–51.498.135) à altura na cernelha e à altura na garupa pode refletir a relação funcional entre essas duas medidas (Tabela 17). Segundo o regulamento da ABCCCampolina (2024), a diferença entre elas deve ser de, no máximo, 2 cm, o que reforça a possibilidade de influência dessa região no equilíbrio entre os dois segmentos corporais.

A CNVR_gain_69 (ECA10:3.883.036–4.126.007) demonstrou associação tanto com a largura entre as ancas quanto com a largura do peito (Tabela 17), sugerindo envolvimento na proporcionalidade entre o anterior e o posterior do animal, aspectos importantes na conformação morfológica e na biomecânica do movimento. Segundo Krebs (2021), em equinos da raça Campolina, observou-se que a largura entre as ancas é de 14,3% a 42,8% superior à largura do peito, evidenciando que a região posterior é mais desenvolvida que a anterior. Essa característica é explicada pela função propulsora do posterior, responsável por impulsionar o corpo do animal durante o andamento (BACK e CLAYTON, 2013).

Já a CNVR_gain_105 (ECA15:78.346.395–78.346.487) parece estar relacionada à capacidade torácica (Tabela 17), visto que foi significativa tanto para a largura do peito quanto para o perímetro torácico, características que refletem o desenvolvimento do tórax e, consequentemente, a capacidade respiratória e atlética do animal (LUCENA et al., 2015).

Por fim, a CNVR_loss_31 (ECA3:118.588.190–118.611.938) foi identificada como comum ao perímetro da canela e ao perímetro torácico (Tabela 17), indicando um possível papel regulador da medida de perímetro.

Na análise de enriquecimento de QTLs, identificou-se a presença de CNVR em regiões genômicas associadas a características morfométricas, como altura na cernelha e peso corporal, além de outras características funcionais relevantes, como desempenho locomotor (andamentos alternados e performance de corrida), predisposição a fraturas ósseas, osteocondroses e distrofia neuroaxonal equina. Explicando que as CNVR observadas possuem grande probabilidade de serem utilizadas como marcadores genéticos para seleção de medidas morfométricas em equinos da raça Campolina.

Tabela 2. CNVR associadas à altura na cernelha em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_148	25	35967530	39633199	-0.030307	0.00000726	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAP1, KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAP1L1, DPP7, GRIN1, TPRN, APC2, SS1, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFI1B, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i>
CNVR_gain_50	7	795584	3872998	-0.022417	0.000613231	<i>MLLT1, MOB3A, IZUMO4, AP3D1, MED16, MKNK2, R3HDM4, ACER1, SF3A2, DOT1L, AMH, JSRP1, PEAK3, OAZ1, LINGO3, LSM7, SPPL2B, TMPRSS9, LMNB2, NRTN, GADD45B, RANBP3, DIRAS1, RFX2, SLC39A3, ACSBG2, ARID3A, TLE6, ZNF57, SGTA, THOP1, ZNF554, ZNF556, ZNF555, ZNF77, PALM, MISP, PLPPR3, PTBP1, AZU1, PRTN3, CFD, RPS15, APC2, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, MEX3D, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1, KLF16, ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, WDR18, GRIN3B, TMEM259, ABCA7, CNN2, ARHGAP45, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, CBARP, MIDN, ATP5F1D, FAM174C, CIRBP, PWWP3A, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, MATK, TLE2, DOHH, G11, S1PR4, NCLN, CELF5, TEKTIP1, FZRI, MFSD12, TBXA2R, CACTIN, PIP5K1C, APBA3, TJP3, RAX2, ATCAY, EEF2, NMRK2, DAPK3, PIAS4, ZBTB7A, MAP2K2, CREB3L3, SIRT6, EBI3, ANKRD24, SHD, TMIGD2, FSD1, STAP2, MPND, SH3GL1, CHAF1A, UBXN6, HDGFL2, PLIN4, LRG1, PLIN5, SEMA6B,</i>

CNVR_gain_53	7	51051845	51498135	-0.027370	0.006875326	<i>TNFAIP8L1, FEM1A, KDM4B, TICAMI, PLIN3, ARRDC5, UHRF1, PTPRS, SAFB2, SAFB, LONP1, MICOS13, RPL36, HSD11B1L, CATSPERD, ZNRF4, U4, U6, SNORD37, eca-mir-8987, eca-mir-8991, eca-mir-8996, eca-mir-7-2, eca-mir-1905c, eca-mir-8982, EF2, DPP9, ZFR2, NFIC, YJU2</i>
CNVR_gain_138	23	31879053	31882447	-0.102017	0.016194848	<i>OLFM2, UBL5, FBXL12, PIN1, TSPAN16, ELAVL3, PRKCSH, RGL3, EPOR, SWSAP1, KRI1, ATG4D, CDKN2D, S1PR5, KEAP1, PDE4A, CDC37, RAVER1, ZGLP1, TYK2, FDX2, ICAM5, ICAM4, S1PR2, ICAMI, MRPL4, DNMT1, ANGPTL6, PPAN, SHFL, RDH8, COL5A3, DOCK6, ANGPTL8, KANK2, SPC24, LDLR, SMARCA4, YIPF2, C7H19orf38, TMED1, QTRT1, ILF3, SLC44A2, CCDC159, PLPPR2, TMEM205, RAB3D, ACP5, CNN1, ELOF1, ZNF653, ECSIT, SNORD105, SNORD105B, CARM1, DNM2</i>
CNVR_gain_88	13	136784	1438498	-0.020505	0.020816187	<i>SNORA70, U6</i>
CNVR_loss_38	20	40909970	41003596	0.094140	0.027264289	<i>FOXL3, ELFNI, UNCX, MICALL2, MADIL1, FAM20C, TMEM184A, PSMG3, PDGFA, PRKAR1B, DAF5, SUN1, GET4, ADAP1, CYP2W1, ZFAND2A, GPR146, GPER1, MRM2, NUDT1, SNX8, EIF3B, U6, eca-mir-9131, eca-mir-9134, INTS1, C13H7orf50</i>
CNVR_gain_21	2	107216859	107259898	-0.046330	0.030213359	<i>TREM2, TREML2, LRFN2, UNC5CL, TSPO2, OARD1, NFYA, TREML1, 5S_rR, U6, eca-mir-8910, eca-mir-8913</i>
CNVR_gain_85	12	32150003	32860049	-0.023123	0.036951651	<i>NDNF, PRDM5, QRFPR, TNIP3</i>
CNVR_loss_18	6	6313002	6333413	-0.063502	0.037059386	<i>FGF3, MRGPRF, TPCN2, CCND1, LTO1, FGF19, FGF4, GAL, CPT1A, MRPL21, IGHMBP2, ANO1, FADD, PPFIA1, CTTN, SHANK2</i>
CNVR_gain_6	1	125278917	125282861	0.031211	0.042400	<i>PECR, TMEM169, XRCC5, MARCF4, SMARCAL1, RPL37A, IGFBP2, IGFBP5, TNPI1, MREG</i>
CNVR_gain_47	6	25852002	26537869	-0.024932	0.04951717	<i>ITGA11, FEM1B, CORO2B, GLCE, NOX5, SPESPI1, CLN6, U6</i>
						<i>AQP12, BOK, THAP4, ATG4B, NDUFA10, OTOS, OR6B2C, OR9S3, GPC1, ANKMY1, DUSP28, RNPEPL1, CAPN10, ING5, GAL3ST2, NEU4, PDCD1, KIF1A, AGXT, PPP1R7, MTERF4, MAB21L4, CROCC2, SNED1, HDLBP, SEPTIN2, FARP2, STK25, OR9S21, eca-mir-149, eca-mir-8975, D2HGDH, PASK</i>

CNVR_gain_134	21	57575366	58279709	-0.012220	0.050130	<i>SLC9A3, IRX4, NDUFS6, MRPL36, EXOC3, TRIP13, BRD9, TPPP, CEP72, LPCAT1, SLC6A3, CLPTM1L, TERT, SLC6A18, SLC6A19, SLC12A7, NKD2, AHRR, eca-mir-8960</i>
---------------	----	----------	----------	-----------	----------	---

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 3. CNVR associadas à altura na garupa em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_148	25	35967530	39633199	-0.03267	1.07E-06	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAP1, KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAPIL1, DPP7, GRIN1, TPRN, APC2, SS1, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFIIB, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i>
CNVR_gain_50	7	795584	3872998	-0.02337	0.000327	<i>MLLT1, MOB3A, IZUMO4, AP3D1, MED16, MKNK2, R3HDM4, ACER1, SF3A2, DOTIL, AMH, JSRP1, PEAK3, OAZ1, LINGO3, LSM7, SPPL2B, TMPRSS9, LMNB2, NRTN, GADD45B, RANBP3, DIRAS1, RFX2, SLC39A3, ACSBG2, ARID3A, TLE6, ZNF57, SGTA, THOP1, ZNF554, ZNF556, ZNF555, ZNF77, PALM, MISP, PLPPR3, PTBP1, AZU1, PRTN3, CFD, RPS15, APC2, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, MEX3D, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1, KLF16, ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, WDR18, GRIN3B, TMEM259, ABCA7, CNN2, ARHGAP45, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, CBARP, MIDN, ATP5F1D, FAM174C, CIRBP, PWWP3A, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, MATK, TLE2, DOHH, G11, S1PR4, NCLN, CELF5, TEKTIPI1, FZR1, MFSD12, TBXA2R, CACTIN, PIP5K1C, APBA3, TJP3, RAX2, ATCAY, EEF2, NMRK2, DAPK3, PIAS4, ZBTB7A, MAP2K2,</i>

CNVR_gain_47	6	25852002	26537869	-0.03465	0.005889	<i>CREB3L3, SIRT6, EBI3, ANKRD24, SHD, TMIGD2, FSD1, STAP2, MPND, SH3GL1, CHAF1A, UBXN6, HDGFL2, PLIN4, LRG1, PLIN5, SEMA6B, TNFAIP8L1, FEM1A, KDM4B, TICAMI, PLIN3, ARRDC5, UHRF1, PTPRS, SAFB2, SAFB, LONP1, MICOS13, RPL36, HSD11B1L, CATSPERD, ZNRF4, U4, U6, SNORD37, eca-mir-8987, eca-mir-8991, eca-mir-8996, eca-mir-7-2, eca-mir-1905c, eca-mir-8982, EF2, DPP9, ZFR2, NFIC, YJU2</i>
CNVR_loss_38	20	40909970	41003596	0.115732	0.006242	<i>AQP12, BOK, THAP4, ATG4B, NDUFA10, OTOS, OR6B2C, OR9S3, GPC1, ANKMY1, DUSP28, RNPEPL1, CAPN10, ING5, GAL3ST2, NEU4, PDCD1, KIF1A, AGXT, PPP1R7, MTERF4, MAB21L4, CROCC2, SNED1, HDLBP, SEPTIN2, FARP2, STK25, OR9S21, eca-mir-149, eca-mir-8975, D2HGDH, PASK</i>
CNVR_gain_53	7	51051845	51498135	-0.02518	0.01259	<i>TREM2, TREML2, LRFN2, UNC5CL, TSPO2, OARD1, NFYA, TREML1, 5S_rR, U6, eca-mir-8910, eca-mir-8913</i>
CNVR_gain_134	21	57575366	58279709	-0.0154	0.012868	<i>OLFM2, UBL5, FBXL12, PIN1, TSPAN16, ELAVL3, PRKCSH, RGL3, EPOR, SWSAP1, KRII, ATG4D, CDKN2D, S1PR5, KEAP1, PDE4A, CDC37, RAVER1, ZGLP1, TYK2, FDX2, ICAM5, ICAM4, S1PR2, ICAM1, MRPL4, DNMT1, ANGPTL6, PPAN, SHFL, RDH8, COL5A3, DOCK6, ANGPTL8, KANK2, SPC24, LDLR, SMARCA4, YIPF2, C7H19orf38, TMED1, QTRT1, ILF3, SLC44A2, CCDC159, PLPPR2, TMEM205, RAB3D, ACP5, CNN1, ELOF1, ZNF653, ECSIT, SNORD105, SNORD105B, CARM1, DNM2</i>
CNVR_gain_88	13	136784	1438498	-0.019	0.031556	<i>SLC9A3, IRX4, NDUFS6, MRPL36, EXOC3, TRIP13, BRD9, TPPP, CEP72, LPCAT1, SLC6A3, CLPTM1L, TERT, SLC6A18, SLC6A19, SLC12A7, NKD2, AHRR, eca-mir-8960</i>
CNVR_gain_138	23	31879053	31882447	-0.08856	0.036269	<i>FOXL3, ELF1, UNCX, MICALL2, MAD1L1, FAM20C, TMEM184A, PSMG3, PDGFA, PRKAR1B, DAF5, SUN1, GET4, ADAP1, CYP2W1, ZFAND2A, GPR146, GPER1, MRM2, NUDT1, SNX8, EIF3B, U6, eca-mir-9131, eca-mir-9134, INTS1, C13H7orf50</i>
CNVR_loss_30	12	12907785	14753349	0.025994	0.036418	<i>SNORA70, U6</i>
CNVR_gain_78	11	6887196	6946045	-0.03907	0.041387	<i>OR5D14D, OR4A16, OR4A47OP, OR4A47CP, OR5G38P, OR5AL1P, OR5M9RP, OR8U8, OR8K78, OR8J3P, OR5M9M, OR5AP2, OR5G37P, OR5L23P, OR8H1, OR5W1G, OR5D17, OR5L22, OR5I1, eca-mir-9114</i>
						<i>OTOP2, USHIG, GPRC5C, BTBD17, GPR142, KIF19, FDXR, FADS6, GRIN2C, TMEM104, T9, NHERF1, RAB37, CD300E, CD300LB, JPT1,</i>

MYO15B, TSEN54, CASKIN2, TMEM94, MIF4GD, GRB2, MRPS7, GGA3, NUP85, ARMC7, SLC16A5, KCTD2, ATP5PD, MRPL58, CDR2L, HID1, OTOP3, eca-mir-9097, eca-mir-9101, LLGL2, SLC25A19
SH3BP5L, ZNF672, ZNF692, PGBD2, TRIM58, GARIN6, CDK7, CCDC125, KGD4, CENPH, CCNB1, SLC30A5, OR2BB12

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 4. CNVR associadas à altura no dorso em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_148	25	35967530	39633199	-0.03569	4.99E-07	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFMI, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAP1, KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAP1L1, DPP7, GRIN1, TPRN, APC2, SS1, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFI1B, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i>
CNVR_gain_50	7	795584	3872998	-0.02407	0.000499	<i>MLLT1, MOB3A, IZUMO4, AP3D1, MED16, MKNK2, R3HDM4, ACER1, SF3A2, DOT1L, AMH, JSRP1, PEAK3, OAZ1, LINGO3, LSM7, SPPL2B, TMPRSS9, LMNB2, NRTN, GADD45B, RANBP3, DIRAS1, RFX2, SLC39A3, ACSBG2, ARID3A, TLE6, ZNF57, SGTA, THOP1, ZNF554, ZNF556, ZNF555, ZNF77, PALM, MISP, PLPPR3, PTBP1, AZU1, PRTN3, CFD, RPS15, APC2, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, MEX3D, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1, KLF16, ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, WDR18, GRIN3B, TMEM259, ABCA7, CNN2, ARHGAP45, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, CBARP, MIDN, ATP5F1D, FAM174C, CIRBP, PWWP3A,</i>

CNVR_gain_88	13	136784	1438498	-0.02488	0.007846	<i>NDUFS7, GAMT, DAZAP1, MATK, TLE2, DOHH, G11, S1PR4, NCLN, CELF5, TEKTIP1, FZR1, MFSD12, TBXA2R, CACTIN, PIP5K1C, APBA3, TJP3, RAX2, ATCAY, EEF2, NMRK2, DAPK3, PIAS4, ZBTB7A, MAP2K2, CREB3L3, SIRT6, EBI3, ANKRD24, SHD, TMIGD2, FSD1, STAP2, MPND, SH3GL1, CHAF1A, UBXN6, HDGFL2, PLIN4, LRG1, PLIN5, SEMA6B, TNFAIP8L1, FEM1A, KDM4B, TICAM1, PLIN3, ARRDC5, UHRF1, PTPRS, SAFB2, SAFB, LONP1, MICOS13, RPL36, HSD11B1L, CATSPERD, ZNRF4, U4, U6, SNORD37, eca-mir-8987, eca-mir-8991, eca-mir-8996, eca-mir-7-2, eca-mir-1905c, eca-mir-8982, EF2, DPP9, ZFR2, NFIC, YJU2</i>
CNVR_gain_47	6	25852002	26537869	-0.03219	0.016214	<i>FOXL3, ELFN1, UNCX, MICALL2, MAD1L1, FAM20C, TMEM184A, PSMG3, PDGFA, PRKAR1B, DAF5, SUN1, GET4, ADAP1, CYP2W1, ZFAND2A, GPR146, GPER1, MRM2, NUDT1, SNX8, EIF3B, U6, eca-mir-9131, eca-mir-9134, INTS1, C13H7orf50</i>
CNVR_gain_18	2	78778485	78955643	0.103675	0.020847	<i>AQP12, BOK, THAP4, ATG4B, NDUFA10, OTOS, OR6B2C, OR9S3, GPC1, ANKMY1, DUSP28, RNPEPL1, CAPN10, ING5, GAL3ST2, NEU4, PDCD1, KIF1A, AGXT, PPP1R7, MTERF4, MAB21L4, CROCC2, SNED1, HDLBP, SEPTIN2, FARP2, STK25, OR9S21, eca-mir-149, eca-mir-8975, D2HGDH, PASK</i>
CNVR_gain_21	2	1.07E+08	1.07E+08	-0.04936	0.02892	<i>NPY2R, RBM46, MAP9, LRAT, CTSO, TDO2, ASIC5, GUCY1B1, GUCY1A1</i>
CNVR_loss_38	20	40909970	41003596	0.096333	0.032626	<i>NDNF, PRDM5, QRFP, TNIP3</i>
CNVR_gain_82	12	12907785	14856740	0.023112	0.033202	<i>TREM2, TREML2, LRFN2, UNC5CL, TSPO2, OARD1, NFYA, TREML1, 5S_rR, U6, eca-mir-8910, eca-mir-8913</i>
CNVR_loss_24	7	75230733	75634194	0.039018	0.036307	<i>OR5D14D, OR4A16, OR4A47OP, OR4A47CP, OR5G38P, OR5AL1P, OR5M9RP, OR8U8, OR8K78, OR8J3P, OR5M9M, OR5AP2, OR5G37P, OR5L23P, OR8H1, OR5W1G, OR5D17, OR5L22, OR5II, eca-mir-9114</i>

CNVR_gain_84 12 27955419 28030622 -0.09018 0.047055

OR51A3, OR51A5, OR52J3, OR52J3E, OR52J3G, OR52A30, OR52J1, OR52E19E, OR52S30, OR52X6, OR52E19, OR52J15, HBB, ATL3, MACROD1, RTN3, ZFTA, MARK2, RCOR2, A40, OTUB1, FLRT1, STIP1, FERMT3, TRPT1, NUDT22, DJC4, FKBP2, PPP1R14B, PLCB3, BAD, KCNK4, GPR137, CATSPERZ, PRDX5, ESRR4, CCDC88B, SLC22A11, SLC22A12, NRXN2, PLAAT3

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 5. CNVR associadas à altura do costado em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_134	21	57575366	58279709	-0.02494	2.74E-05	<i>SLC9A3, IRX4, NDUFS6, MRPL36, EXOC3, TRIP13, BRD9, TPPP, CEP72, LPCAT1, SLC6A3, CLPTM1L, TERT, SLC6A18, SLC6A19, SLC12A7, NKD2, AHRR, eca-mir-8960</i>
CNVR_gain_148	25	35967530	39633199	-0.02361	0.000187	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAP1, KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAPIL1, DPP7, GRIN1, TPRN, APC2, SSI, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFI1B, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i>
CNVR_gain_24	3	35533253	36631098	-0.02013	0.000307	<i>ZC3H18, ZNF469, ZFPM1, SLC7A5, CA5A, BANP, KLHDC4, IL17C, CYBA, MVD, SI3, CTU2, RNF166, PIEZO1, CDT1, PABPN1L, APRT, GALNS, CBFA2T3, ACSF3, CDH15, ANKRD11, SPG7, RPL13, CPNE7, DPEP1, CHMP1A, CDK10, SPATA2L, VPS9D1, ZNF276, FANCA, SPIRE2, TCF25, TUBB3, DEF8, GAS8, DBNDD1, URAH, MC1R, SNORD68, eca-mir-9074</i>

CNVR_gain_88	13	136784	1438498	-0.02743	0.001556	<i>FOXL3, ELFNI, UNCX, MICALL2, MAD1L1, FAM20C, TMEM184A, PSMG3, PDGFA, PRKAR1B, DAF5, SUN1, GET4, ADAPI, CYP2W1, ZFAND2A, GPR146, GPER1, MRM2, NUDT1, SNX8, EIF3B, U6, eca-mir-9131, eca-mir-9134, INTS1, C13H7orf50</i>
CNVR_gain_12	2	46804200	48668810	-0.01686	0.002159	<i>ACTRT2, GABRD, TP73, WRAP73, TPRG1L, MEGF6, ARHGEF16, PRDM16, PEX10, MMEL1, TTC34, PRXL2B, HES5, PANK4, PLCH2, SKI, C2H1orf174, DFFB, CEP104, CCDC27, FAAP20, PRKCZ, CFAP74, TMEM52, GNB1, DK, SLC35E2, CDK11, MIB2, MMP23, FNDC10, SSU72, ATAD3A, ANKRD65, VWA1, TMEM88B, MXRA8, CCNL2, INTS11, DVL1, PUSL1, CPTP, TAS1R3, ACAP3, UBE2J2, SCNN1D, SDF4, C1QTNF12, TNFRSF4, TTLL10, TNFRSF18, RNF223, C2H1orf159, ISG15, AGRN, NOC2L, HES4, SAMD11, KLHL17, PLEKHN1, eca-mir-551a, eca-mir-200b, eca-mir-429, eca-mir-3548, MORN1</i>
CNVR_gain_168	31	5987525	6001838	-0.1261	0.002499	<i>QKI, PACRG, PRKN</i>
CNVR_gain_146	25	30210397	30325929	-0.1261	0.002499	<i>MAPKAP1, PBX3, GAPVD1, LMX1B, MVB12B, U6</i>
CNVR_gain_30	3	82760502	82831019	-0.1261	0.002499	<i>TEC, TXK, NIPAL1, CNGA1, FRYL, SLC10A4, ZARI, SLAIN2, NFXL1, CORIN, ATP10D, COMMD8, GABRB1</i>
CNVR_gain_76	10	59401133	59448361	-0.1261	0.002499	<i>OSTM1, NR2E1, SNX3, AFG1L, SCML4, FOXO3, ARMC2, SESN1, U6, SEC63</i>
CNVR_gain_6	1	1.25E+08	1.25E+08	0.040483	0.00682	<i>ITGA11, FEM1B, CORO2B, GLCE, NOX5, SPESPI, CLN6, U6</i>
CNVR_gain_89	13	5314362	5358042	-0.07637	0.010612	<i>EIF2AK1, ANKRD61, AIMP2, PMS2, OCM, LMTK2, TECPRI, BAIAP2L1, ZNF853, ZNF316, ZDHHC4, GRID2IP, KDELR2, DAGLB, RAC1, FAM220A, SMIM10L3, CYTH3, USP42, INTS15</i>
CNVR_gain_78	11	6887196	6946045	-0.04709	0.012699	<i>OTOP2, USH1G, GPRC5C, BTBD17, GPR142, KIF19, FDXR, FADS6, GRIN2C, TMEM104, T9, NHERF1, RAB37, CD300E, CD300LB, JPT1, MYO15B, TSEN54, CASKIN2, TMEM94, MIF4GD, GRB2, MRPS7, GGA3, NUP85, ARMC7, SLC16A5, KCTD2, ATP5PD, MRPL58, CDR2L, HID1, OTOP3, eca-mir-9097, eca-mir-9101, LLGL2, SLC25A19</i>
CNVR_gain_167	30	27614198	27721838	-0.10136	0.015376	<i>PTPRC, NEK7, eca-mir-181a-2</i>
CNVR_gain_25	3	42073548	42180964	-0.10136	0.015376	<i>TSPAN5, RAP1GDS1, STPG2</i>
CNVR_gain_85	12	32150003	32860049	-0.02623	0.015972	<i>FGF3, MRGPRF, TPCN2, CCND1, LTO1, FGF19, FGF4, GAL, CPT1A, MRPL21, IGHMBP2, ANO1, FADD, PPFIA1, CTTN, SHANK2</i>

CNVR_gain_47	6	25852002	26537869	-0.02824	0.022282	<i>AQP12, BOK, THAP4, ATG4B, NDUFA10, OTOS, OR6B2C, OR9S3, GPC1, ANKMY1, DUSP28, RNPEPL1, CAPN10, ING5, GAL3ST2, NEU4, PDCD1, KIF1A, AGXT, PPP1R7, MTERF4, MAB21L4, CROCC2, SNED1, HDLBP, SEPTIN2, FARP2, STK25, OR9S21, eca-mir-149, eca-mir-8975, D2HGDH, PASK</i>
CNVR_gain_95	13	42699394	43554626	-0.05493	0.023501	<i>SSTR5, MSLNL, TPSG1, CAC1H, C1QTNF8, SOX8, LMF1, GNG13, CHTF18, RPUSD1, METRN, CCDC78, CIAO3, HAGHL, WDR24, FBXL16, STUB1, RHBDL1, RHOT2, WDR90, METTL26, WFIKKN1, RAB40C, PIGQ, PRR35, CAPN15, RAB11FIP3, DECR2, PGAP6, NME4, MRPL28, AXIN1, ARHGDIG, PDIA2, RGS11, FAM234A, LUC7L, HBQ1, HBZ, RHBDF1, MPG, POLR3K, IL9R, IGFALS, EME2, MAPK8IP3, NME3, NUBP2, SPSB3, MRPS34, JPT2, CRAMP1, IFT140, TMEM204, TELO2, PTX4, CCDC154, CLCN7, PERCC1, TSR3, UNKL, GNPTG, BAIAP3, UBE2I, eca-mir-9140, JMJD8, NPRL3</i>
CNVR_gain_42	4	77533953	77535383	-0.06575	0.026271	<i>CPED1, FAM3C, WNT16, KCND2, TSPAN12, ING3</i>
CNVR_loss_10	3	11601098	11761120	-0.08835	0.037876	<i>SLC38A7, GOT2</i>
CNVR_gain_101	15	3070536	3076865	-0.08629	0.038872	<i>ST6GAL2</i>
CNVR_gain_63	9	20683386	20972619	-0.08629	0.038872	<i>BHLHE22, CYP7B1</i>
CNVR_gain_169	31	10962446	10998573	0.06193	0.039847	<i>ZDHHC14, TMEM242, LDHAL6B, ARID1B</i>
CNVR_gain_13	2	53904651	53967999	-0.08689	0.041199	<i>ADAM7, NEFM, NEFL, DOCK5, GNRH1, KCTD9, CDCA2</i>
CNVR_gain_135	22	39469168	39537257	-0.04779	0.048373	<i>RIPOR3, PTPN1</i>

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 6. CNVR associadas ao comprimento da cabeça em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_56	8	19424487	19467486	-0.08957	0.002472	<i>MED13L, RNFT2, U6</i>
CNVR_gain_148	25	35967530	39633199	-0.01433	0.002703	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAP1, KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2,</i>

							<i>UAP1L1, DPP7, GRIN1, TPRN, APC2, SS1, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFI1B, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i>
CNVR_gain_102	15	27332377	27378353	-0.061	0.003544		<i>LRRTM4 (Leucine Rich Repeat Transmembrane Neuronal 4)</i>
CNVR_gain_47	6	25852002	26537869	-0.02057	0.020157		<i>AQP12, BOK, THAP4, ATG4B, NDUFA10, OTOS, OR6B2C, OR9S3, GPC1, ANKMY1, DUSP28, RNPEPL1, CAPN10, ING5, GAL3ST2, NEU4, PDCD1, KIF1A, AGXT, PPP1R7, MTERF4, MAB21L4, CROCC2, SNED1, HDLBP, SEPTIN2, FARP2, STK25, OR9S21, eca-mir-149, eca-mir-8975, D2HGDH, PASK</i>
CNVR_gain_50	7	795584	3872998	-0.01066	0.020619		<i>MLLT1, MOB3A, IZUMO4, AP3D1, MED16, MKNK2, R3HDM4, ACER1, SF3A2, DOT1L, AMH, JSRP1, PEAK3, OAZ1, LINGO3, LSM7, SPPL2B, TMPRSS9, LMNB2, NRTN, GADD45B, RANBP3, DIRASI, RFX2, SLC39A3, ACSBG2, ARID3A, TLE6, ZNF57, SGTA, THOP1, ZNF554, ZNF556, ZNF555, ZNF77, PALM, MISP, PLPPR3, PTBPI, AZU1, PRTN3, CFD, RPS15, APC2, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, MEX3D, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1, KLF16, ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, WDR18, GRIN3B, TMEM259, ABCA7, CNN2, ARHGAP45, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, CBARP, MIDN, ATP5F1D, FAM174C, CIRBP, PWWP3A, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, MATK, TLE2, DOHH, G11, S1PR4, NCLN, CELF5, TEKTIP1, FZRI, MFSD12, TBXA2R, CACTIN, PIP5K1C, APBA3, TJP3, RAX2, ATCAY, EEF2, NMRK2, DAPK3, PIAS4, ZBTB7A, MAP2K2, CREB3L3, SIRT6, EBI3, ANKRD24, SHD, TMIGD2, FSD1, STAP2, MPND, SH3GL1, CHAF1A, UBXN6, HDGFL2, PLIN4, LRG1, PLIN5, SEMA6B, TNFAIP8L1, FEM1A, KDM4B, TICAMI, PLIN3, ARRDC5, UHRF1, PTPRS, SAFB2, SAFB, LONP1, MICOS13, RPL36, HSD11B1L, CATSPERD, ZNRF4, U4, U6, SNORD37, eca-mir-8987, eca-mir-8991, eca-mir-8996, eca-mir-7-2, eca-mir-1905c, eca-mir-8982, EF2, DPP9, ZFR2, NFIC, YJU2</i>

CNVR_gain_62	9	11397834	11466113	-0.0632	0.033762	<i>HNF4G</i>
CNVR_gain_167	30	27614198	27721838	-0.0629	0.034418	<i>PTPRC, NEK7, eca-mir-181a-2</i>
CNVR_gain_25	3	42073548	42180964	-0.0629	0.034418	<i>TSPAN5, RAP1GDS1, STPG2</i>
CNVR_gain_168	31	5987525	6001838	-0.06284	0.034743	<i>QKI, PACRG, PRKN</i>
CNVR_gain_146	25	30210397	30325929	-0.06284	0.034743	<i>MAPKAP1, PBX3, GAPVD1, LMX1B, MVB12B, U6</i>
CNVR_gain_30	3	82760502	82831019	-0.06284	0.034743	<i>TEC, TXK, NIPAL1, CNGA1, FRYL, SLC10A4, ZAR1, SLAIN2, NFXL1, CORIN, ATP10D, COMMD8, GABRB1</i>
CNVR_gain_76	10	59401133	59448361	-0.06284	0.034743	<i>OSTM1, NR2E1, SNX3, AFGIL, SCML4, FOXO3, ARMC2, SESN1, U6, SEC63</i>
CNVR_gain_42	4	77533953	77535383	-0.04196	0.045969	<i>CPED1, FAM3C, WNT16, KCND2, TSPAN12, ING3</i>

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 7. CNVR associadas ao comprimento do pescoço em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_148	25	35967530	39633199	-0.01808	0.002599	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAPI, KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAP1L1, DPP7, GRIN1, TPRN, APC2, SS1, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFI1B, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i>
CNVR_gain_56	8	19424487	19467486	-0.09344	0.012221	<i>MED13L, RNFT2, U6</i>
CNVR_gain_78	11	6887196	6946045	-0.04007	0.017496	<i>OTOP2, USH1G, GPRC5C, BTBD17, GPR142, KIF19, FDXR, FADS6, GRIN2C, TMEM104, T9, NHERF1, RAB37, CD300E, CD300LB, JPT1, MYO15B, TSEN54, CASKIN2, TMEM94, MIF4GD, GRB2, MRPS7, GGA3,</i>

CNVR_gain_23	3	33124819	33210776	0.086029	0.020792	<i>NUP85, ARMC7, SLC16A5, KCTD2, ATP5PD, MRPL58, CDR2L, HID1, OTOP3, eca-mir-9097, eca-mir-9101, LLGL2, SLC25A19</i>
CNVR_gain_167	30	27614198	27721838	-0.0824	0.027335	<i>ZDHHC7, KIAA0513, CIBAR2, GSE1, COX4I1, IRF8, CRISPLD2, USP10, eca-mir-9068, eca-mir-9069, GINS2, EMC8</i>
CNVR_gain_25	3	42073548	42180964	-0.0824	0.027335	<i>PTPRC, NEK7, eca-mir-181a-2</i>
CNVR_gain_47	6	25852002	26537869	-0.0242	0.029703	<i>TSPAN5, RAP1GDS1, STPG2</i>
						<i>AQP12, BOK, THAP4, ATG4B, NDUFA10, OTOS, OR6B2C, OR9S3, GPC1, ANKMY1, DUSP28, RNPEPL1, CAPN10, ING5, GAL3ST2, NEU4, PDCD1, KIF1A, AGXT, PPP1R7, MTERF4, MAB21L4, CROCC2, SNED1, HDLBP, SEPTIN2, FARP2, STK25, OR9S21, eca-mir-149, eca-mir-8975, D2HGDH, PASK</i>
CNVR_loss_1	1	5605089	5679767	-0.0811	0.031307	<i>CLRN3, FOXI2, NPS, PTPRE, DOCK1, INSYN2A</i>
CNVR_gain_79	11	29111223	29133694	-0.0811	0.031307	<i>KIF2B</i>
CNVR_gain_137	23	30062118	30580010	0.031363	0.031857	<i>PTPRD, U6</i>
CNVR_gain_50	7	795584	3872998	-0.01231	0.033477	<i>MLLT1, MOB3A, IZUMO4, AP3D1, MED16, MKNK2, R3HDM4, ACER1, SF3A2, DOT1L, AMH, JSRP1, PEAK3, OAZ1, LINGO3, LSM7, SPPL2B, TMPRSS9, LMNB2, NRTN, GADD45B, RANBP3, DIRAS1, RFX2, SLC39A3, ACSBG2, ARID3A, TLE6, ZNF57, SGTA, THOP1, ZNF554, ZNF556, ZNF555, ZNF77, PALM, MISP, PLPPR3, PTBPI, AZU1, PRTN3, CFD, RPS15, APC2, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, MEX3D, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1, KLF16, ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, WDR18, GRIN3B, TMEM259, ABCA7, CNN2, ARHGAP45, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, CBARP, MIDN, ATP5F1D, FAM174C, CIRBP, PWWP3A, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, MATK, TLE2, DOHH, G11, S1PR4, NCLN, CELF5, TEKTIP1, FZR1, MFSD12, TBXA2R, CACTIN, PIP5K1C, APBA3, TJP3, RAX2, ATCAY, EEF2, NMRK2, DAPK3, PIAS4, ZBTB7A, MAP2K2, CREB3L3, SIRT6, EBI3, ANKRD24, SHD, TMIGD2, FSD1, STAP2, MPND, SH3GL1, CHAF1A, UBXN6, HDGFL2, PLIN4, LRG1, PLIN5, SEMA6B, TNFAIP8L1, FEM1A, KDM4B, TICAM1, PLIN3, ARRDC5, UHRF1, PTPRS, SAFB2, SAFB, LONP1, MICOS13, RPL36, HSD11B1L, CATSPERD, ZNRF4, U4, U6, SNORD37, eca-mir-8987, eca-mir-8991, eca-mir-8996, eca-mir-7-2, eca-mir-1905c, eca-mir-8982, EF2, DPP9, ZFR2, NFIC, YJU2</i>

CNVR_loss_26	8	68089899	68173653	0.07606	0.041463	<i>SLC14A2, SLC14A1, SIGLEC15, EPG5, PSTPIP2, ATP5F1A, HAUS1, ARK2N, SETBP1</i>
CNVR_gain_48	6	40310819	40353065	0.07606	0.041463	<i>SMIM10L1, TAS2R42, ETV6, TAS2R14, TAS2R7, TAS2R8, TAS2R9</i>
CNVR_loss_24	7	75230733	75634194	0.031079	0.044716	<i>OR52AE15P, OR51AC9P, OR52Z12, OR52AE13, OR52A1J, OR52A5F, OR51E2, OR51F23E, OR51H13P, OR51P1, MMP26, OR52E3, OR51G4, OR51AG1, OR51AA7, OR51AB6, OR51AH3, OR51V25, OR52AE14, OR51V26, OR51V28, OR52A32, OR52A5, OR52A1, OR52Z1, OR52A28, OR52AD3, OR52S29, OR52X3, OR52AB15, OR52S23, OR51L25, OR51L4, OR52Z20, OR51V27, OR52AB16, OR51L24, OR51L23, OR52E1, OR52S1, OR51V1, OR51F23, OR51F1C, OR51F4, OR51F1, OR52R1, OR52R1G, OR51F2D, OR51F2, OR51S1, OR51T6, OR51A7, OR51G2, OR51G1, OR51A3, OR51A5, OR52J3, OR52J3E, OR52J3G, OR52A30, OR52J1, OR52E19E, OR52S30, OR52X6, OR52E19, OR52J15, HBB</i>
CNVR_gain_6	1	1.25E+08	1.25E+08	0.026871	0.046538	<i>ITGA11, FEM1B, CORO2B, GLCE, NOX5, SPESPI, CLN6, U6</i>

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 8. CNVR associadas ao comprimento do dorso-lombo em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_148	25	35967530	39633199	-0.04416	2.83E-08	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAP1, KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAP1L1, DPP7, GRIN1, TPRN, APC2, SSI, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFI1B, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i>

CNVR_gain_50	7	795584	3872998	-0.03411	1.01E-05	<i>MLLT1, MOB3A, IZUMO4, AP3D1, MED16, MKNK2, R3HDM4, ACER1, SF3A2, DOTIL, AMH, JSRP1, PEAK3, OAZ1, LINGO3, LSM7, SPPL2B, TMPRSS9, LMNB2, NRTN, GADD45B, RANBP3, DIRAS1, RFX2, SLC39A3, ACSBG2, ARID3A, TLE6, ZNF57, SGTA, THOP1, ZNF554, ZNF556, ZNF555, ZNF77, PALM, MISP, PLPPR3, PTBPI, AZU1, PRTN3, CFD, RPS15, APC2, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, MEX3D, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1, KLF16, ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, WDR18, GRIN3B, TMEM259, ABCA7, CNN2, ARHGAP45, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, CBARP, MIDN, ATP5F1D, FAM174C, CIRBP, PWWP3A, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, MATK, TLE2, DOHH, G11, S1PR4, NCLN, CELF5, TEKTIP1, FZRI, MFSD12, TBXA2R, CACTIN, PIP5K1C, APBA3, TJP3, RAX2, ATCAY, EEF2, NMRK2, DAPK3, PIAS4, ZBTB7A, MAP2K2, CREB3L3, SIRT6, EBI3, ANKRD24, SHD, TMIGD2, FSD1, STAP2, MPND, SH3GL1, CHAF1A, UBXN6, HDGFL2, PLIN4, LRG1, PLIN5, SEMA6B, TNFAIP8L1, FEM1A, KDM4B, TICAM1, PLIN3, ARRDC5, UHRF1, PTPRS, SAFB2, SAFB, LONP1, MICOS13, RPL36, HSD11B1L, CATSPERD, ZNRF4, U4, U6, SNORD37, eca-mir-8987, eca-mir-8991, eca-mir-8996, eca-mir-7-2, eca-mir-1905c, eca-mir-8982, EF2, DPP9, ZFR2, NFIC, YJU2</i>
CNVR_gain_82	12	12907785	14856740	0.035405	0.003643	<i>OR5D14D, OR4A16, OR4A47OP, OR4A47CP, OR5G38P, OR5AL1P, OR5M9RP, OR8U8, OR8K78, OR8J3P, OR5M9M, OR5AP2, OR5G37P, OR5L23P, OR8H1, OR5W1G, OR5D17, OR5L22, OR5I1, eca-mir-9114</i>
CNVR_gain_12	2	46804200	48668810	-0.01951	0.004509	<i>ACTRT2, GABRD, TP73, WRAP73, TPRG1L, MEGF6, ARHGEF16, PRDM16, PEX10, MMEL1, TTC34, PRXL2B, HES5, PANK4, PLCH2, SKI, C2H1orf174, DFFB, CEP104, CCDC27, FAAP20, PRKCZ, CFAP74, TMEM52, GNB1, DK, SLC35E2, CDK11, MIB2, MMP23, FNDC10, SSU72, ATAD3A, ANKRD65, VWA1, TMEM88B, MXRA8, CCNL2, INTS11, DVL1, PUSL1, CPTP, TAS1R3, ACAP3, UBE2J2, SCNN1D, SDF4, C1QTNF12, TNFRSF4, TTL10, TNFRSF18, RNF223, C2H1orf159, ISG15, AGRN, NOC2L, HES4, SAMD11, KLHL17, PLEKHN1, eca-mir-551a, eca-mir-200b, eca-mir-429, eca-mir-3548, MORN1</i>
CNVR_loss_24	7	75230733	75634194	0.051774	0.013522	<i>OR52AE15P, OR51AC9P, OR52Z12, OR52AE13, OR52A1J, OR52A5F, OR51E2, OR51F23E, OR51H13P, OR51P1, MMP26, OR52E3, OR51G4, OR51AG1, OR51AA7, OR51AB6, OR51AH3, OR51V25, OR52AE14,</i>

CNVR_loss_22	6	73973074	74225417	0.068743	0.019102	<i>OR51V26, OR51V28, OR52A32, OR52A5, OR52A1, OR52Z1, OR52A28, OR52AD3, OR52S29, OR52X3, OR52AB15, OR52S23, OR51L25, OR51L4, OR52Z20, OR51V27, OR52AB16, OR51L24, OR51L23, OR52E1, OR52S1, OR51V1, OR51F23, OR51F1C, OR51F4, OR51F1, OR52R1, OR52R1G, OR51F2D, OR51F2, OR51S1, OR51T6, OR51A7, OR51G2, OR51G1, OR51A3, OR51A5, OR52J3, OR52J3E, OR52J3G, OR52A30, OR52J1, OR52E19E, OR52S30, OR52X6, OR52E19, OR52J15, HBB, OR10P1, OR10P22P, RDH5, TMT1B, ITGA7, MMP19, CD63, GDF11, DJC14, TMEM198B, ORMDL2, OR6C69P, OR6C8C, PYM1, DGKA, PMEL, IKZF4, RPS26, CDK2, SUOX, ERBB3, ESYT1, ZC3H10, OR6C322, OR6C1W, eca-mir-8973, BLOC1S1, SARNP, RAB5B, PA2G4</i>
CNVR_gain_95	13	42699394	43554626	-0.06787	0.020775	<i>SSTR5, MSLNL, TPSG1, CAC1H, C1QTNF8, SOX8, LMF1, GNG13, CHTF18, RPUSD1, METRN, CCDC78, CIAO3, HAGHL, WDR24, FBXL16, STUB1, RHBDL1, RHOT2, WDR90, METTL26, WFIKKNI, RAB40C, PIGQ, PRR35, CAPN15, RAB11FIP3, DECR2, PGAP6, NME4, MRPL28, AXIN1, ARHGDIG, PDIA2, RGS11, FAM234A, LUC7L, HBQ1, HBZ, RHBDL1, MPG, POLR3K, IL9R, IGFALS, EME2, MAPK8IP3, NME3, NUBP2, SPSB3, MRPS34, JPT2, CRAMP1, IFT140, TMEM204, TELO2, PTX4, CCDC154, CLCN7, PERCC1, TSR3, UNKL, GNPTG, BAIAP3, UBE2I, eca-mir-9140, JMJD8, NPRL3</i>
CNVR_gain_113	17	51216713	51368603	0.082723	0.020992	<i>NDFIP2, OBI1, POU4F1, RBM26</i>
CNVR_gain_55	7	61561740	61567563	0.112293	0.026424	<i>EED, ME3, CCDC81, FZD4, PRSS23, HIKESHI, PICALM, CCDC83, SYTL2</i>
CNVR_gain_99	14	56574075	56665465	-0.10922	0.030693	<i>AP3S1, ATG12, CDO1, TICAM2, TMED7, FEM1C, CCDC112, PGGT1B, KCNN2, TRIM36</i>
CNVR_gain_139	23	50360872	50451267	0.109662	0.030822	<i>ROR2, SIGMAR1, MYORG, FAM219A, DII, ENHO, CNTFR, DCTN3, RPP25L, ARID3C, GALT, SPTLC1, UBAP2, DCAF12, UBAP1, KIF24, NUDT2, eca-mir-8948</i>
CNVR_gain_21	2	1.07E+08	1.07E+08	-0.05324	0.036603	<i>NDNF, PRDM5, QRFPR, TNIP3</i>
CNVR_gain_72	10	17757736	17832205	-0.07181	0.046224	<i>AP2S1, NPAS1, ZC3H4, SAE1, CCDC9, C5AR1, DHX34, C5AR2, MEIS3, SLC8A2, KPTN, PA, ZNF541, BICRA, EHD2, NOP53, SELENOW, CRX, SNORD23, ARHGAP35</i>
CNVR_gain_23	3	33124819	33210776	-0.09915	0.050001	<i>ZDHHC7, KIAA0513, CIBAR2, GSE1, COX4II, IRF8, CRISPLD2, USP10, eca-mir-9068, eca-mir-9069, GINS2, EMC8</i>

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 9. CNVR associadas ao comprimento da garupa em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_101	15	3070536	3076865	-0.13937	0.016179	<i>ST6GAL2</i>
CNVR_gain_47	6	25852002	26537869	-0.03962	0.022257	<i>AQP12, BOK, THAP4, ATG4B, NDUFA10, OTOS, OR6B2C, OR9S3, GPC1, ANKMY1, DUSP28, RNPEPL1, CAPN10, ING5, GAL3ST2, NEU4, PDCD1, KIF1A, AGXT, PPP1R7, MTERF4, MAB21L4, CROCC2, SNED1, HDLBP, SEPTIN2, FARP2, STK25, OR9S21, eca-mir-149, eca-mir-8975, D2HGDH, PASK</i>
CNVR_gain_45	5	88429652	88447533	-0.06396	0.028474	<i>PTGER3, CTH, ANKRD13C, SRSF11, LRRC40, LRRC7</i>
CNVR_gain_112	17	50599290	50694289	-0.05715	0.029298	<i>OBII, POU4F1, SLAIN1, EDNRB, SCEL</i>
CNVR_gain_48	6	40310819	40353065	0.120609	0.037954	<i>SMIM10L1, TAS2R42, ETV6, TAS2R14, TAS2R7, TAS2R8, TAS2R9</i>
CNVR_gain_137	23	30062118	30580010	0.046351	0.041888	<i>PTPRD, U6</i>
CNVR_gain_15	2	68220284	68307910	0.040303	0.042564	<i>SPOCK3</i>
CNVR_gain_164	28	15190313	15495093	0.027039	0.046389	<i>C28H12orf50, RLIG1, CEP290, TMTC3, KITLG</i>
CNVR_gain_62	9	11397834	11466113	-0.11436	0.049857	<i>HNF4G</i>

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 10. CNVR associadas ao comprimento da espádua em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_109	17	25618086	25634450	-0.23236	0.001995	<i>GTF2F2, KCTD4, GPALPP1, NUFIP1, TSC22D1, SNORA31, SNORA31B</i>
CNVR_gain_19	2	82796250	82908663	0.038487	0.02272	<i>FHIP1A, SH3D19, PRSS48, RPS3A, LRBA, MAB21L2, DCLK2, SNORD73</i>

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 11. CNVR associadas ao comprimento do corpo em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_148	25	35967530	39633199	-0.03364	0.000101	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAP1, KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19,</i>

						<i>ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAP1L1, DPP7, GRIN1, TPRN, APC2, SS1, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFI1B, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i>
CNVR_gain_85	12	32150003	32860049	-0.0437	0.001846	<i>FGF3, MRGPRF, TPCN2, CCND1, LTO1, FGF19, FGF4, GAL, CPT1A, MRPL21, IGHMBP2, ANO1, FADD, PPFIA1, CTTN, SHANK2</i>
CNVR_gain_55	7	61561740	61567563	0.165526	0.002101	<i>EED, ME3, CCDC81, FZD4, PRSS23, HIKESHI, PICALM, CCDC83, SYTL2</i>
CNVR_gain_134	21	57575366	58279709	-0.02417	0.002206	<i>SLC9A3, IRX4, NDUFS6, MRPL36, EXOC3, TRIP13, BRD9, TPPP, CEP72, LPCAT1, SLC6A3, CLPTM1L, TERT, SLC6A18, SLC6A19, SLC12A7, NKD2, AHRR, eca-mir-8960</i>
CNVR_gain_68	10	2274234	2294955	0.159273	0.003172	<i>URI1, ZNF536</i>
CNVR_gain_50	7	795584	3872998	-0.02404	0.00407	<i>MLLT1, MOB3A, IZUMO4, AP3D1, MED16, MKNK2, R3HDM4, ACER1, SF3A2, DOTIL, AMH, JSRP1, PEAK3, OAZ1, LINGO3, LSM7, SPPL2B, TMPRSS9, LMNB2, NRTN, GADD45B, RANBP3, DIRAS1, RFX2, SLC39A3, ACSBG2, ARID3A, TLE6, ZNF57, SGTA, THOP1, ZNF554, ZNF556, ZNF555, ZNF77, PALM, MISP, PLPPR3, PTBP1, AZUI, PRTN3, CFD, RPS15, APC2, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, MEX3D, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1, KLF16, ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, WDR18, GRIN3B, TMEM259, ABCA7, CNN2, ARHGAP45, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, CBARP, MIDN, ATP5F1D, FAM174C, CIRBP, PWWP3A, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, MATK, TLE2, DOHH, G11, S1PR4, NCLN, CELF5, TEKTIP1, FZR1, MFSD12, TBXA2R, CACTIN, PIP5K1C, APBA3, TJP3, RAX2, ATCAY, EEF2, NMRK2, DAPK3, PIAS4, ZBTB7A, MAP2K2, CREB3L3, SIRT6, EBI3, ANKRD24, SHD, TMIGD2, FSD1, STAP2, MPND, SH3GL1, CHAF1A, UBXN6, HDGFL2, PLIN4, LRG1, PLIN5, SEMA6B, TNFAIP8L1, FEM1A, KDM4B, TICAM1, PLIN3, ARRDC5, UHRF1, PTPRS,</i>

CNVR_gain_138	23	31879053	31882447	-0.14739	0.006284	<i>SAFB2, SAFB, LONP1, MICOS13, RPL36, HSD11B1L, CATSPERD, ZNRF4, U4, U6, SNORD37, eca-mir-8987, eca-mir-8991, eca-mir-8996, eca-mir-7-2, eca-mir-1905c, eca-mir-8982, EF2, DPP9, ZFR2, NFIC, YJU2</i>
CNVR_gain_99	14	56574075	56665465	-0.1362	0.011572	<i>AP3S1, ATG12, CDO1, TICAM2, TMED7, FEM1C, CCDC112, PGGT1B, KCNN2, TRIM36</i>
CNVR_gain_5	1	1.1E+08	1.1E+08	0.129779	0.016315	<i>OTUD7A, CHRFAM7A, MAGEL2, NDN</i>
CNVR_gain_60	8	76129307	76132978	0.129779	0.016315	<i>DYP, C8H18orf54, TCF4, RAB27B, CCDC68</i>
CNVR_gain_51	7	45367871	45370586	-0.11902	0.028072	<i>ADGRE3, ZNF333, CLEC17A, NDUFB7, TECR, PTGER1, DJB1, PKN1, DDX39A</i>
CNVR_gain_16	2	72008095	72876566	0.028242	0.03946	<i>F1, NPY5R, NPY1R, FSTL5, TKTL2, TMA16</i>
CNVR_gain_77	11	1155732	2145371	-0.02158	0.042575	<i>NPTX1, SLC38A10, TEPSIN, CD7, CSNK1D, SLC16A3, RF, CYBC1, HEXD, OGFOD3, UTS2R, CEP131, PVALEF, AATK, BAIAP2, CHMP6, RPTOR, ENDOV, RNF213, PCYT2, NPB, ALYREF, ARHGDIA, MCRIP1, P4HB, PPP1R27, GCGR, CCDC137, SLC25A10, HGS, PDE6G, OXLD1, ARL16, NPLOC4, FAAP100, FSCN2, ACTG1, BAHCCI, FASN, RFNG, DUS1L, GPS1, DCXR, RAC3, LRRC45, CENPX, ASPSCR1, NOTUM, MYADML2, PYCR1, SIRT7, FOXK2, eca-mir-9107, eca-mir-9098, eca-mir-3065, eca-mir-7035, eca-mir-9102, TSPAN10, MRPL12, CCDC57</i>

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 12. CNVR associadas à largura da cabeça em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_47	6	25852002	26537869	-0.01155	0.001995	<i>AQP12, BOK, THAP4, ATG4B, NDUFA10, OTOS, OR6B2C, OR9S3, GPC1, ANKMY1, DUSP28, RNPEPL1, CAPN10, ING5, GAL3ST2, NEU4, PDCD1, KIF1A, AGXT, PPP1R7, MTERF4, MAB21L4, CROCC2, SNED1, HDLBP, SEPTIN2, FARP2, STK25, OR9S21, eca-mir-149, eca-mir-8975, D2HGDH, PASK</i>
CNVR_gain_118	18	3352854	3398717	-0.03408	0.00661	<i>SAP130, AMMECR1L, POLR2D, WDR33, SFT2D3, LIMS2, GPR17, MYO7B, IWS1, PROC, MAP3K2, CYP27C1, BIN1, eca-mir-8932-1, eca-mir-8937-1, ERCC3</i>
CNVR_loss_41	25	27040372	27246325	0.019982	0.025239	<i>OR1B4P, OR1J30, OR1J43, OR1L8, PDCL, RC3H2, OR1J38B, OR1J45B, OR1J42, RABGAP1, ZBTB6, ZBTB26, GPR21, OR1N19, OR12K5, OR1L6E,</i>

OR1J36, OR1N2B, OR1AK3, OR1J1E, OR1J46B, OR1J49B, OR1J51, OR1J48, OR1L22, SNORD90

EXOSC10, SRM, TNFRSF1B, MASP2, TARDBP, MTOR, ANGPTL7, UBIADI, DISP3, FBXO44, NPPB, NPPA, CLCN6, MTHFR, FBXO2, MAD2L2, TNFRSF8, MIIP, MFN2, PLOD1, KIAA2013, U5, eca-mir-9066, VPS13D, FBXO6, DRAXIN

CNVR_gain_9 2 40115632 40184776 -0.02607 0.03821

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 13. CNVR associadas à largura do peito em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_48	6	40310819	40353065	0.089172	0.001984	<i>SMIM10L1, TAS2R42, ETV6, TAS2R14, TAS2R7, TAS2R8, TAS2R9</i>
CNVR_gain_131	21	36780574	36836748	0.08114	0.004985	<i>CDH9</i>
CNVR_gain_105	15	78346395	78346487	0.043944	0.012389	<i>GEN1, SMC6, VSNL1, RAD51AP2, KCNS3, MSGN1</i>
CNVR_gain_72	10	17757736	17832205	-0.05042	0.014351	<i>AP2S1, NPAS1, ZC3H4, SAE1, CCDC9, C5AR1, DHX34, C5AR2, MEIS3, SLC8A2, KPTN, PA, ZNF541, BICRA, EHD2, NOP53, SELENOW, CRX, SNORD23, ARHGAP35</i>
CNVR_gain_8	1	1.58E+08	1.58E+08	0.038551	0.021971	<i>OR4F17, OR11G2G, OR4H12, OR11H5, OR11G2I, OR4F1F, OR4F82, OR4F14, OR4F78, OR4F87, OR4L1, OR4K65, OR11J4, OR11G2D, OR11G7, OR4Q2, OR4N2E</i>
CNVR_gain_127	20	30929162	30986020	-0.04687	0.022547	<i>ABCF1, PPP1R10, MRPS18B, DHX16, NRM, MDC1, TUBB, FLOT1, IER3, VARS2, GTF2H4, DDR1, RPP21, GNL1, PRR3, C20H6orf15, ATAT1, C6orf136, PPP1R18, TRIM39, CDSN, CCHCR1, TCF19</i>
CNVR_gain_6	1	1.25E+08	1.25E+08	0.023259	0.026543	<i>ITGA11, FEM1B, CORO2B, GLCE, NOX5, SPESPI, CLN6, U6</i>
CNVR_gain_69	10	3883036	4126007	0.045374	0.027108	<i>ZNF507, CEBPA, CEP89, RHPN2, FAAP24, WDR88, GPATCH1, DPY19L3, PDCD5, ANKRD27, NUDT19, SLC7A9, LRP3, SLC7A10, CEBPG, PEPD, TDRD12</i>
CNVR_gain_21	2	1.07E+08	1.07E+08	-0.03125	0.032212	<i>NDNF, PRDM5, QRFPR, TNIP3</i>
CNVR_gain_37	4	51107154	51177731	-0.02912	0.047088	<i>HDAC9, TWIST1</i>

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 14. CNVR associadas à largura entre as ancas em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_9	2	40115632	40184776	-0.07811	0.01786	<i>EXOSC10, SRM, TNFRSF1B, MASP2, TARDBP, MTOR, ANGPTL7, UBIAD1, DISP3, FBXO44, NPPB, NPPA, CLCN6, MTHFR, FBXO2, MAD2L2, TNFRSF8, MIIP, MFN2, PLOD1, KIAA2013, U5, eca-mir-9066, VPS13D, FBXO6, DRAXIN</i>
CNVR_gain_78	11	6887196	6946045	-0.03523	0.018462	<i>OTOP2, USH1G, GPRC5C, BTBD17, GPR142, KIF19, FDXR, FADS6, GRIN2C, TMEM104, T9, NHERF1, RAB37, CD300E, CD300LB, JPT1, MYO15B, TSEN54, CASKIN2, TMEM94, MIF4GD, GRB2, MRPS7, GGA3, NUP85, ARMC7, SLC16A5, KCTD2, ATP5PD, MRPL58, CDR2L, HID1, OTOP3, eca-mir-9097, eca-mir-9101, LLGL2, SLC25A19</i>
CNVR_gain_21	2	1.07E+08	1.07E+08	-0.03875	0.019711	<i>NDNF, PRDM5, QRFPR, TNIP3</i>
CNVR_gain_48	6	40310819	40353065	0.074262	0.02459	<i>SMIM10L1, TAS2R42, ETV6, TAS2R14, TAS2R7, TAS2R8, TAS2R9</i>
CNVR_loss_21	6	67220946	67330756	0.036771	0.027107	<i>RND1, CCDC65, FKBP11, WNT10B, WNT1, ZNF641, H1-7P, OR8S2, C12orf54, LALBA, KANSL2, CCNT1, ADCY6, CACNB3, DDX23, DDN, PRKAG1, KMT2D, RHEBL1, LMBR1L, DHH, OR8S24, OR8S33, OR8S34, OR8S15, SNORA2B, SNORA2C, eca-mir-1291a, TUBA1B</i>
CNVR_gain_16	2	72008095	72876566	0.017944	0.03213	<i>F1, NPY5R, NPY1R, FSTL5, TKTL2, TMA16</i>
CNVR_gain_169	31	10962446	10998573	0.049187	0.039288	<i>ZDHHC14, TMEM242, LDHAL6B, ARID1B</i>
CNVR_gain_101	15	3070536	3076865	-0.06804	0.039398	<i>ST6GAL2</i>
CNVR_gain_63	9	20683386	20972619	-0.06804	0.039398	<i>BHLHE22, CYP7B1</i>
CNVR_gain_113	17	51216713	51368603	0.048121	0.040082	<i>NDFIP2, OBI1, POU4F1, RBM26</i>
CNVR_gain_134	21	57575366	58279709	-0.00981	0.043183	<i>SLC9A3, IRX4, NDUFS6, MRPL36, EXOC3, TRIP13, BRD9, TPPP, CEP72, LPCAT1, SLC6A3, CLPTM1L, TERT, SLC6A18, SLC6A19, SLC12A7, NKD2, AHRR, eca-mir-8960</i>
CNVR_loss_7	1	1.58E+08	1.58E+08	-0.04731	0.044061	<i>OR4F17, OR11G2G, OR4H12, OR11H5, OR11G2I, OR4F1F, OR4F82, OR4F14, OR4F78, OR4F87, OR4L1, OR4K65, OR11J4, OR11G2D, OR11G7, OR4Q2, OR4N2E</i>
CNVR_gain_69	10	3883036	4126007	0.047091	0.044446	<i>ZNF507, CEBPA, CEP89, RHPN2, FAAP24, WDR88, GPATCH1, DPY19L3, PDCD5, ANKRD27, NUDT19, SLC7A9, LRP3, SLC7A10, CEBPG, PEPD, TDRD12</i>
CNVR_gain_62	9	11397834	11466113	-0.06546	0.048477	<i>HNF4G</i>

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 15. CNVR associadas ao perímetro torácico em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_138	23	31879053	31882447	-0.26342	0.000474	<i>SNOR470, U6</i>
CNVR_gain_148	25	35967530	39633199	-0.03801	0.001878	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAPI, KCNT1, SOHLHI, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAPIL1, DPP7, GRIN1, TPRN, APC2, SS1, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFI1B, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i>
CNVR_loss_40	23	38717302	38776193	-0.23089	0.002267	<i>RPL26, MLLT3, DENND4C, RPS6, ACER2, SLC24A2</i>
CNVR_gain_31	3	1.19E+08	1.19E+08	0.190819	0.011891	<i>HMX1, LRPAP1, DOK7, HGFAC, RGS12, MSANTD1, HTT, GRK4, U6</i>
CNVR_gain_39	4	59336364	59378632	0.190819	0.011891	<i>TAX1BP1, JAZF1, U6, CREB5</i>
CNVR_gain_105	15	78346395	78346487	0.104537	0.023418	<i>GEN1, SMC6, VSNL1, RAD51AP2, KCNS3, MSGN1</i>
CNVR_gain_6	1	1.25E+08	1.25E+08	0.061893	0.024326	<i>ITGA11, FEM1B, CORO2B, GLCE, NOX5, SPESPI, CLN6, U6</i>
CNVR_gain_85	12	32150003	32860049	-0.04257	0.031747	<i>FGF3, MRGPRF, TPCN2, CCND1, LTO1, FGF19, FGF4, GAL, CPT1A, MRPL21, IGHMBP2, ANO1, FADD, PPFIA1, CTTN, SHANK2</i>
CNVR_loss_8	1	1.62E+08	1.62E+08	0.116994	0.031995	<i>TRAV34, TRAV29DV5, TRAV24, U6</i>
CNVR_gain_55	7	61561740	61567563	0.160536	0.034704	<i>EED, ME3, CCDC81, FZD4, PRSS23, HIKESHI, PICALM, CCDC83, SYTL2</i>

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 16. CNVR associadas ao perímetro da canela em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_50	7	795584	3872998	-0.00836	0.000003	<i>MLLT1, MOB3A, IZUMO4, AP3D1, MED16, MKNK2, R3HDM4, ACER1, SF3A2, DOT1L, AMH, JSRP1, PEAK3, OAZ1, LINGO3, LSM7, SPPL2B, TMPRSS9, LMNB2, NRTN, GADD45B, RANBP3, DIRAS1, RFX2, SLC39A3, ACSBG2, ARID3A, TLE6, ZNF57, SGTA, THOP1, ZNF554, ZNF556, ZNF555, ZNF77, PALM, MISP, PLPPR3, PTBP1, AZU1, PRTN3, CFD, RPS15, APC2, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, MEX3D, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1, KLF16, ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, WDR18, GRIN3B, TMEM259, ABCA7, CNN2, ARHGAP45, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, CBARP, MIDN, ATP5F1D, FAMI174C, CIRBP, PWWP3A, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, MATK, TLE2, DOHH, G11, S1PR4, NCLN, CELF5, TEKTIP1, FZR1, MFSD12, TBXA2R, CACTIN, PIP5K1C, APBA3, TJP3, RAX2, ATCAY, EEF2, NMRK2, DAPK3, PIAS4, ZBTB7A, MAP2K2, CREB3L3, SIRT6, EBI3, ANKRD24, SHD, TMIGD2, FSD1, STAP2, MPND, SH3GL1, CHAF1A, UBXN6, HDGFL2, PLIN4, LRG1, PLIN5, SEMA6B, TNFAIP8L1, FEM1A, KDM4B, TICAM1, PLIN3, ARRDC5, UHRF1, PTPRS, SAFB2, SAFB, LONP1, MICOS13, RPL36, HSD11B1L, CATSPERD, ZNRF4, U4, U6, SNORD37, eca-mir-8987, eca-mir-8991, eca-mir-8996, eca-mir-7-2, eca-mir-1905c, eca-mir-8982, EF2, DPP9, ZFR2, NFIC, YJU2</i>
CNVR_gain_148	25	35967530	39633199	-0.0081	1.49E-05	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAP1, KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAP1L1, DPP7, GRIN1, TPRN, APC2, SSI, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFI1B, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-</i>

CNVR_loss_25	8	6461727	6689480	-0.03723	0.001409	<i>mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i> <i>PRAME, ZNF280B, SLC5A4</i>
CNVR_gain_47	6	25852002	26537869	-0.01086	0.001843	<i>AQP12, BOK, THAP4, ATG4B, NDUFA10, OTOS, OR6B2C, OR9S3, GPC1, ANKMY1, DUSP28, RNPEPL1, CAPN10, ING5, GAL3ST2, NEU4, PDCD1, KIF1A, AGXT, PPP1R7, MTERF4, MAB21L4, CROCC2, SNED1, HDLBP, SEPTIN2, FARP2, STK25, OR9S21, eca-mir-149, eca-mir-8975, D2HGDH, PASK</i>
CNVR_gain_62	9	11397834	11466113	-0.03184	0.006705	<i>HNF4G</i>
CNVR_gain_132	21	37230137	37376904	-0.0312	0.007836	<i>CDH9</i>
CNVR_gain_134	21	57575366	58279709	-0.00454	0.008316	<i>SLC9A3, IRX4, NDUFS6, MRPL36, EXOC3, TRIP13, BRD9, TPPP, CEP72, LPCAT1, SLC6A3, CLPTM1L, TERT, SLC6A18, SLC6A19, SLC12A7, NKD2, AHR, eca-mir-8960</i>
CNVR_gain_82	12	12907785	14856740	0.007402	0.008943	<i>OR5D14D, OR4A16, OR4A47OP, OR4A47CP, OR5G38P, OR5AL1P, OR5M9RP, OR8U8, OR8K78, OR8J3P, OR5M9M, OR5AP2, OR5G37P, OR5L23P, OR8H1, OR5W1G, OR5D17, OR5L22, OR5I1, eca-mir-9114</i> <i>QKI, PACRG, PRKN</i>
CNVR_gain_168	31	5987525	6001838	-0.03068	0.009	<i>MAPKAP1, PBX3, GAPVD1, LMX1B, MVB12B, U6</i>
CNVR_gain_146	25	30210397	30325929	-0.03068	0.009	<i>TEC, TXK, NIPAL1, CNGA1, FRYL, SLC10A4, ZAR1, SLAIN2, NFXL1, CORIN, ATP10D, COMMD8, GABRB1</i>
CNVR_gain_30	3	82760502	82831019	-0.03068	0.009	<i>OSTM1, NR2E1, SNX3, AFG1L, SCML4, FOXO3, ARMC2, SESN1, U6, SEC63</i>
CNVR_loss_38	20	40909970	41003596	0.030545	0.009426	<i>TREM2, TREML2, LRFN2, UNC5CL, TSPO2, OARD1, NFYA, TREML1, 5S_rR, U6, eca-mir-8910, eca-mir-8913</i>
CNVR_gain_24	3	35533253	36631098	-0.00416	0.010337	<i>ZC3H18, ZNF469, ZFPM1, SLC7A5, CA5A, BANP, KLHDC4, IL17C, CYBA, MVD, SI3, CTU2, RNF166, PIEZO1, CDT1, PABPN1L, APRT, GALNS, CBFA2T3, ACSF3, CDH15, ANKRD11, SPG7, RPL13, CPNE7, DPEP1, CHMP1A, CDK10, SPATA2L, VPS9D1, ZNF276, FANCA, SPIRE2, TCF25, TUBB3, DEF8, GAS8, DBNDD1, URAH, MC1R, SNORD68, eca-mir-9074</i> <i>BHLHE22, CYP7B1</i>
CNVR_gain_63	9	20683386	20972619	-0.02716	0.020524	<i>EXOSC10, SRM, TNFRSF1B, MASP2, TARDBP, MTOR, ANGPTL7, UBIAD1, DISP3, FBXO44, NPPB, NPPA, CLCN6, MTHFR, FBXO2,</i>
CNVR_gain_9	2	40115632	40184776	-0.02716	0.020524	

CNVR_gain_89	13	5314362	5358042	-0.01724	0.040544	<i>MAD2L2, TNFRSF8, MIIP, MFN2, PLOD1, KIAA2013, U5, eca-mir-9066, VPS13D, FBXO6, DRAKIN</i>
						<i>EIF2AK1, ANKRD61, AIMP2, PMS2, OCM, LMTK2, TECPR1, BAIAP2L1, ZNF853, ZNF316, ZDHHC4, GRID2IP, KDELR2, DAGLB, RAC1, FAM220A, SMIM10L3, CYTH3, USP42, INTS15</i>
CNVR_gain_18	2	78778485	78955643	0.023515	0.045433	<i>NPY2R, RBM46, MAP9, LRAT, CTSO, TDO2, ASIC5, GUCY1B1, GUCY1A1</i>
CNVR_gain_164	28	15190313	15495093	0.00549	0.045469	<i>C28H12orf50, RLIG1, CEP290, TMTC3, KITLG</i>
CNVR_loss_31	3	1.19E+08	1.19E+08	0.00737	0.047796	<i>HMX1, LRPAPI, DOK7, HGFAC, RGS12, MSANTD1, HTT, GRK4, U6</i>

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

Tabela 17. Comparação entre as CNVR presentes nas medidas morfométricas em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Comparação
CNVR_gain_148	25	35967530	39633199	altura na cernelha, altura do costado, altura no dorso, altura na garupa, comprimento da cabeça, comprimento do corpo, comprimento do dorso-lombo, comprimento do pescoço, perímetro canela, perímetro torácico
CNVR_gain_50	7	795584	3872998	altura na cernelha, altura no dorso, altura na garupa, comprimento da cabeça, comprimento do corpo, comprimento do dorso-lombo, comprimento do pescoço, perímetro canela
CNVR_gain_53	7	51051845	51498135	altura na cernelha, altura na garupa
CNVR_gain_138	23	31879053	31882447	altura na cernelha, altura na garupa, comprimento do corpo, perímetro torácico
CNVR_gain_88	13	136784	1438498	altura na cernelha, altura do costado, altura no dorso, altura na garupa
CNVR_loss_38	20	40909970	41003596	altura na cernelha, altura no dorso, altura na garupa, perímetro canela
CNVR_gain_21	2	1.07E+08	1.07E+08	altura na cernelha, altura no dorso, comprimento do dorso-lombo, largura entre as ancas, largura do peito
CNVR_gain_85	12	32150003	32860049	altura na cernelha, altura do costado, comprimento do corpo, perímetro torácico
CNVR_gain_6	1	1.25E+08	1.25E+08	altura na cernelha, altura do costado, comprimento do pescoço, largura do peito, perímetro torácico
CNVR_gain_47	6	25852002	26537869	altura na cernelha, altura do costado, altura no dorso, altura na garupa, comprimento da cabeça, comprimento da garupa, comprimento do pescoço, largura da cabeça, perímetro canela
CNVR_gain_134	21	57575366	58279709	altura na cernelha, altura do costado, altura na garupa, comprimento do corpo, largura entre as ancas, perímetro canela
CNVR_gain_24	3	35533253	36631098	altura do costado, perímetro canela
CNVR_gain_12	2	46804200	48668810	altura do costado, comprimento do dorso-lombo
CNVR_gain_168	31	5987525	6001838	altura do costado, comprimento da cabeça, perímetro canela
CNVR_gain_146	25	30210397	30325929	altura do costado, comprimento da cabeça, perímetro canela
CNVR_gain_30	3	82760502	82831019	altura do costado, comprimento da cabeça, perímetro canela

CNVR_gain_76	10	59401133	59448361	altura do costado, comprimento da cabeça, perímetro canela
CNVR_gain_89	13	5314362	5358042	altura do costado, perímetro canela
CNVR_gain_78	11	6887196	6946045	altura do costado, altura na garupa, comprimento do pescoço, largura entre as ancas
CNVR_gain_167	30	27614198	27721838	altura do costado, comprimento da cabeça, comprimento do pescoço
CNVR_gain_25	3	42073548	42180964	altura do costado, comprimento da cabeça, comprimento do pescoço
CNVR_gain_95	13	42699394	43554626	altura do costado, comprimento do dorso-lombo
CNVR_gain_42	4	77533953	77535383	altura do costado, comprimento da cabeça
CNVR_gain_101	15	3070536	3076865	altura do costado, comprimento da garupa, largura entre as ancas
CNVR_gain_63	9	20683386	20972619	altura do costado, largura entre as ancas, perímetro canela
CNVR_gain_169	31	10962446	10998573	altura do costado, largura entre as ancas
CNVR_gain_18	2	78778485	78955643	altura no dorso, perímetro canela
CNVR_gain_82	12	12907785	14856740	altura no dorso, comprimento do dorso-lombo, perímetro canela
CNVR_loss_24	7	75230733	75634194	altura no dorso, comprimento do dorso-lombo, comprimento do pescoço
CNVR_gain_56	8	19424487	19467486	comprimento da cabeça, comprimento do pescoço
CNVR_gain_62	9	11397834	11466113	comprimento da cabeça, comprimento da garupa, largura entre as ancas, perímetro canela
CNVR_gain_55	7	61561740	61567563	comprimento do corpo, comprimento do dorso-lombo, perímetro torácico
CNVR_gain_99	14	56574075	56665465	comprimento do corpo, comprimento do dorso-lombo
CNVR_gain_16	2	72008095	72876566	comprimento do corpo, largura entre as ancas
CNVR_gain_9	2	40115632	40184776	comprimento do corpo, largura entre as ancas, largura da cabeça, perímetro canela
CNVR_gain_113	17	51216713	51368603	comprimento do dorso-lombo, largura entre as ancas
CNVR_gain_72	10	17757736	17832205	comprimento do dorso-lombo, largura do peito
CNVR_gain_23	3	33124819	33210776	comprimento do dorso-lombo, comprimento do pescoço
CNVR_gain_48	6	40310819	40353065	comprimento da garupa, comprimento do pescoço, largura entre as ancas, largura do peito
CNVR_gain_137	23	30062118	30580010	comprimento da garupa, comprimento do pescoço
CNVR_gain_164	28	15190313	15495093	comprimento da garupa, perímetro canela
CNVR_gain_69	10	3883036	4126007	largura entre as ancas, largura do peito
CNVR_gain_105	15	78346395	78346487	largura do peito, perímetro torácico
CNVR_loss_31	3	118588190	118611938	perímetro canela, perímetro torácico

CNVR = região CNV, Chr = cromossomo, BP1 = posição inicial, BP2 = posição final

4. CONCLUSÃO

A análise das variações no número de cópias (CNV) em equinos da raça Campolina permitiu identificar múltiplas regiões significativamente associadas às medidas morfométricas, muitas das quais contêm genes candidatos com funções ligadas ao crescimento e desenvolvimento ósseo.

As CNVR exclusivas para determinadas medidas, bem como CNVR compartilhadas entre diferentes características, indicam tanto efeitos específicos quanto pleiotrópicos desses genes. Ressalta-se que às CNVR localizadas nos cromossomos ECA25, ECA13 e ECA15, associadas a várias características, sugerindo sua relevância no controle geral do desenvolvimento corporal.

A presença de genes relacionados a vias de sinalização como MAPK, WNT-PCP e TGF- β , além de genes associados a doenças do crescimento em humanos, reforça a ligação dessas CNVR.

A identificação dessas regiões possibilita estudos futuros para o uso destas como marcadores genéticos na seleção de animais com melhor conformação, contribuindo para o aprimoramento zootécnico da raça Campolina.

Esses achados reforçam a necessidade de investigações adicionais específicas para cada gene candidato, para esclarecer seus possíveis papéis na regulação dessas características.

5. REFERENCIAS

ABABNEH, F. K., ALSWAID, A., YOUSSEF, T., AL AZZAWI, M., CROSBY, A., & ALBALWI, M. A. Hereditary deletion of the entire FAM20C gene in a patient with Raine syndrome. **American Journal of Medical Genetics** Part A, 161(12), 3155-3160, (2013).

ABCCCampolina - **Associação Brasileira dos Criadores do Cavalo Campolina -**
Regulamento Do Serviço Do Registro Genealógico Do Cavalo Campolina – SRGCC;
aprovado pelo MAPA em 17/05/2018; disponível em: <http://www.campolina.org.br>.
Acesso em: 07/11/2023.

ABCCCampolina - **Associação Brasileira dos Criadores do Cavalo Campolina -**
Regulamento Do Serviço Do Registro Genealógico Do Cavalo Campolina – SRGCC;
aprovado pelo MAPA em 03/07/2024; disponível em: <http://www.campolina.org.br>.
Acesso em: 07/04/2025.

ADAMSON AW, DING YC, STEELE L, LEONG LA, MORGAN R,
WAKABAYASHI MT, HAN ES, DELLINGER TH, LIN PS, HAKIM AA,
WILCZYNSKI S, WARDEN CD, TAO S, BEDELL V, CRISTEA MC, NEUHAUSEN
SL. Genomic analyses of germline and somatic variation in high-grade serous ovarian
cancer. **J Ovarian Res.** 2023;16(1):141.

AHMETOV, I.I.; FEDOTOVSKAYA, O.N. Current progress in sports genomics.
Advances in clinical chemistry, v. 70, p. 247-314, 2015.

ahn h, seo gh, oh a, et al. Diagnosis of Schaaf-Yang syndrome in Korean children
with developmental delay and hypotonia. **Medicine** 2020; 99: e23864.

AL ABRI MA, POSBERGH C, PALERMO K, SUTTER NB, EBERTH J, HOFFMAN
GE, BROOKS SA. Genome-wide scans reveal a quantitative trait locus for withers
height in horses near the ANKRD1 gene. **Journal of Equine Veterinary Science**
60,67–73.e1., 2018. doi:10.1016/j.jevs.2018.05.008.

ALGHAMDI, J.; PADMANABHAN, S. **Fundamentals of complex trait genetics and association studies.** Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine. v. 1, p. 235-257, 2014.

BACK, W., CLAYTON, H. M. **Equine Locomotion.** Elsevier Health Sciences, 2013.

BAI, S., LI, D., XU, L., DUAN, H., YUAN, J., & WEI, M. Recombinant mouse periostin ameliorates coronal sutures fusion in Twist1^{+/−} mice. **Journal of Translational Medicine**, 16(1), 103, (2018). <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1454-2>

BALDESSARI, D., BADALONI, A., LONGHI, R., ZAPPAVIGNA, V., & CONSALEz, G. G. MAB21L2, a vertebrate member of the Male-abnormal 21 family, modulates BMP signaling and interacts with SMAD1. **BMC cell biology**, 5, 1-13, (2004).

BASTOS MS, SOLAR DIAZ IDP, ALVES JS, DE OLIVEIRA LSM, DE ARAÚJO DE OLIVEIRA CA, DE GOD OI FN, et al. Genomic association using principal components of morphometric traits in horses: identification of genes related to bone growth. **Animal Biotechnology** 34(1), 1–6. (2023)
doi:10.1080/10495398.2023.2209795

BANSAL V, HALPERN AL, AXELROD N, BAFNA V. An MCMC algorithm for haplotype assembly from whole-genome sequence data. **Genome Research**, v.18, p.1336–1346, 2008.

BENFICA, L. F., BRITO, L. F., DO BEM, R. D., DE OLIVEIRA, L. F., MULIM, H. A., BRAGA, L. G., ... & MERCADANTE, M. E. Z. Detection and characterization of copy number variation in three differentially-selected Nellore cattle populations. **Frontiers in Genetics**, 15, 1377130, 2024. doi.org/10.3389/fgene.2024.1377130

BEKIROV, I. H., NEEDLEMAN, L. A., ZHANG, W., & BENSON, D. L. Identification and localization of multiple classic cadherins in developing rat limbic system. **Neuroscience**, 115(1), 213-227. (2002).

BELAYA, Z. E., GREBENNIKOVA, T. A., MELNICHENKO, G. A., NIKITIN, A. G., SOLODOVNIKOV, A. G., BROVKINA, O. I., ... DEDOV, I. I. Effects of endogenous hypercortisolism on bone mRNA and microRNA expression in humans. **Osteoporosis International** (London), 29(1), 211–221. (2018). <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4241-7>

BENTIRES-ALJ M, KONTARIDIS MI, NEEL BG. Stops along the RAS pathway in human genetic disease. **Nat Med** 2006;12(3):283-5.

BOUCHENAFA, R., JOHNSON DE SOUSA BRITO, F. M., & PIRÓG, K. A. Involvement of kinesins in skeletal dysplasia: a review. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, 327(2), C278-C290. (2024).

BREYER, M. D., JACOBSON, H. R. & BREYER, R. M. Functional and molecular aspects of renal prostaglandin receptors. **J Am Soc Nephrol**. 7, 8–17 (1996).

CHENG A, UETANI N, SIMONCIC PD, CHAUBEY VP, LEE-LOY A, MCGLADE CJ, KENNEDY BP, TREMBLAY ML: Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B. **Dev Cell**. 2002, 2: 497-503. 10.1016/S1534-5807(02)00149-1

CHEYSSAC, C., LECOEUR, C., DECHAUME, A., BIBI, A., CHARPENTIER, G., BALKAU, B., ... & VAXILLAIRE, M. Analysis of common PTPN1 gene variants in type 2 diabetes, obesity and associated phenotypes in the French population. **BMC Medical Genetics**, 7, 1-10, (2006).

CLEAVER, J. E. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. **Nat. Rev. Cancer** 5, 564–573. (2005)

CLEAVER, J. E., E. T. LAM AND I. REVET Disorders of nucleotide excision repair: the genetic and molecular basis of heterogeneity. **Nat. Rev. Genet.** 10, 756–768. (2009)

CORBI-BOTTO, C. M., MORALES-DURAND, H., ZAPPA, M. E., SADABA, S. A., PERAL-GARCÍA, P., GIOVAMBATTISTA, G., & DÍAZ, S. Genomic structural diversity in Criollo Argentino horses: Analysis of copy number variations. **Gene**, 695, 26-31, 2019.

COTE JF, MOTOYAMA AB, BUSH JA, VUORI K. A novel and evolutionarily conserved PtdIns(3,4,5)P3-binding domain is necessary for DOCK180 signaling. **Nat Cell Biol** 7:797–807 (2005)

DAUBER A, YU Y, TURCHIN MC, CHIANG CW, MENG YA, DEMERATH EW, PATEL SR, RICH SS, ROTTER JI, SCHREINER PJ, et al: Genome-wide association of copynumber variation reveals an association between short stature and the presence of low-frequency genomic deletions. **Am J Hum Genet**, 89(6):751–759, 2011.

DENAYER E, LEGIUS E. What's new in the neurocardio-facial-cutaneous syndromes? **Eur J Pediatr** 2007;166(11):1091-8

DENTICI ML, SARKOZY A, PANTALEONI F, CARTA C, LEPRI F, FERESE R, et al. Spectrum of MEK1 and MEK2 gene mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome and genotype-phenotype correlations. **Eur J Hum Genet** 2009;17(6):733-40.

DI GERLANDO, R.; MASTRANGELO, S.; TOLONE, M.; RIZZUTO, I.; SUTERA, A.M.; MOSCARELLI, A.; PORTOLANO, B.; SARDINA, M.T. Identification of Copy Number Variations and Genetic Diversity in Italian Insular Sheep Breeds. **Animals**, v.12, p.217, 2022.

DOAN, R.; COHEN, N.; HARRINGTON, J.; VEAZY, K.; JURAS, R.; COTHRAN, G.; MCCUE, ME; SKOW, L.; DINDOT, SV. Identificação de variantes de número de cópias em cavalos. **Genoma Res.**, v.22, p.899–907, 2012.

DOMINGO-GALLEGOS, A., FURLANO, M., PYBUS, M., BARRACA, D., MARTÍNEZ, A. B., MORA MUÑOZ, E., ... & ARS, E. (2019). Novel homozygous OSGEP gene pathogenic variants in two unrelated patients with Galloway-Mowat syndrome: case report and review of the literature. **BMC nephrology**, 20, 1-8.

EquCab3.0 – disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000002305.2/, acesso: 20 fev 2021.

FAN L. AND DUPREZ K. T., XPB: an unconventional SF2 DNA helicase, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. (2015) 117, no. 2-3, 174-181,
<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2014.12.005>, 2-s2.0-84938971533.

FAN, J., PAN, J., ZHANG, X., CHEN, Y., ZENG, Y., HUANG, L., ... & FAN, W. (2022). A peptide derived from the N-terminus of charged multivesicular body protein 6 (CHMP6) promotes the secretion of gene editing proteins via small extracellular vesicle production. **Bioengineered**, 13(3), 4702-4716.

FARRAR JE, NATER M, CAYWOOD E, MCDEVITT MA, KOWALSKI J, TAKEMOTO CM, TALBOT CC JR., MELTZER P, ESPOSITO D, BEGGS AH, SCHNEIDER HE, GRABOWSKA A, and others. 2008. Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond– Blackfan anemia. **Blood** 112:1582–1592

FONSECA, P. A., SUAREZ-VEGA, A., MARRAS, G., & CÁNOVAS, Á. GALLO: An R package for genomic annotation and integration of multiple data sources in livestock for positional candidate loci. **GigaScience**, 9(12), giaa149, 2020.

FUSS J. O. AND TAINER J. A., XPB and XPD helicases in TFIIH orchestrate DNA duplex opening and damage verification to coordinate repair with transcription and cell cycle via CAK kinase, **DNA Repair**. (2011) 10, no. 7, 697–713,
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2011.04.028>, 2-s2.0-79960377998.

GAZDA HT, SHEEN MR, VLACHOS A, CHOESMEL V, O'DONOHUE MF, SCHNEIDER H, DARRAS N, HASMAN C, SIEFF CA, NEWBURGER PE, BALL SE, NIEWIADOMSKA E, and others. 2008. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond–Blackfan anemia patients. **Am J Hum Genet** 83:769–780

GAZDA, H. T., PRETI, M., SHEEN, M. R., O'DONOHUE, M.-F., VLACHOS, A., DAVIES, S. M., ... BEGGS, A. H. (2012). Frameshift mutation in p53 regulatorRPL26is associated with multiple physical abnormalities and a specific pre-ribosomal RNA processing defect in diamond-blackfan anemia. **Human Mutation**, 33(7), 1037–1044. doi:10.1002/humu.22081

GHOSH, S., QU, Z., DAS, P. J., FANG, E., JURAS, R., COTHRAN, E. G., ... & RAUDSEPP, T. Copy number variation in the horse genome. **PLoS Genetics**, 10(10), e1004712, 2014.

GOLDSTEIN BJ, BITTNER-KOWALCZYK A, WHITE MF, HARBECK M: Tyrosine dephosphorylation and deactivation of insulin receptor substrate-1 by protein-tyrosine phosphatase 1B. Possible facilitation by the formation of a ternary complex with the Grb2 adaptor protein. **J Biol Chem**. 2000, 275: 4283-9. 10.1074/jbc.275.6.4283.

GRIMSLEY, C.M. · KINCHEN, J.M. · TOSELLLO-TRAMPONT, A.C. ...Dock180 and ELMO1 proteins cooperate to promote evolutionarily conserved Rac-dependent cell migration **J. Biol. Chem.** 2004; 279:6087-6097

GUMIENNY, T.L. · BRUGNERA, E. · TOSELLLO-TRAMPONT, A.C. ...CED-12/ELMO, a novel member of the CrkII/Dock180/Rac pathway, is required for phagocytosis and cell migration **Cell**. 2001; 107:27-41

GUPTA, S. & KAPLAN, M. J. 2021. Bite of the wolf: innate immune responses propagate autoimmunity in lupus. **J. Clin. Invest.** 131:e144918.

GURYEV V, SAAR K, ADAMOVIC T, VERHEUL M, VAN HEESCH SA, COOK S, PRAVENEK M, AITMAN T, JACOB H, SHULL JD, et al.. Distribution and functional impact of DNA copy number variation in the rat. **Nat Genet**, v.40, p. 538–545, 2008.

HAMLET, S. M., LEE, R. S. B., MOON, H., ALFARSI, M. A., & IVANOVSKI, S. (2019). Hydrophilic titanium surface-induced macrophage modulation promotes pro-osteogenic signalling. **Clinical Oral Implants Research**. doi:10.1111/clr.13522

HENDERSON SR, F. C., AUSTIN, C., BENZEL, E., BOLOGNESE, P., ELLENBOGEN, R., FRANCOMANO, C. A., ... & VOERMANS, N. C. (2017, March). Neurological and spinal manifestations of the Ehlers–Danlos syndromes. In **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics** (Vol. 175, No. 1, pp. 195-211).

HENRICHSEN, C.N.; CHAIGNAT, E.; REYMOND, A. Copy number variants, diseases and gene expression. **Human Molecular Genetics**, v.18, p.R1-8, 2009. Disponível em : < <http://doi.org/10.1093/hmg/ddp011> >

HIRST, C. E., NG, E. S., AZZOLA, L., VOSS, A. K., THOMAS, T., STANLEY, E. G., & ELEFANTY, A. G. (2006). Transcriptional profiling of mouse and human ES cells identifies SLAIN1, a novel stem cell gene. **Developmental biology**, 293(1), 90-103.

HONG, J. K., LEE, J. B., RAMAYO-CALDAS, Y., KIM, S. D., CHO, E. S., KIM, Y. S., ... & PARK, H. B. (2020). Single-step genome-wide association study for social genetic effects and direct genetic effects on growth in Landrace pigs. **Scientific reports**, 10(1), 14958.

HÄGGLUND, M. G., SREEDHARAN, S., NILSSON, V. C., SHAIK, J. H., ALMKVIST, I. M., BÄCKLIN, S., ... & FREDRIKSSON, R. (2011). Identification of SLC38A7 (SNAT7) protein as a glutamine transporter expressed in neurons. **Journal of Biological Chemistry**, 286(23), 20500-20511.

IHA, H., PELOPONESE, J. M., VERSTREPEN, L. Et al. . 2008. Inflammatory cardiac valvulitis in TAX1BP1-deficient mice through selective NF- κ B activation. **EMBO J.** 27:629.

JURIAANS AF, KERKHOF GF, HOKKEN-KOELEGA ACS. The spectrum of the Prader-Willi-like pheno- and genotype: A review of the literature. **Endocr Rev** 2022; 43: 1–18.

KADER A, LI Y, DONG K, IRWIN DM, ZHAO Q, HE X, et al. Population variation reveals independent selection toward small body size in Chinese Deba pony. **Genome Biology and Evolution** 8(1), 42–50, 2016. doi:10.1093/gbe/evv245

KANDASAMY, P., GYIMESI, G., KANAI, Y. & HEDIGER, M. A. Amino acid transporters revisited: New views in health and disease. **Trends Biochem. Sci.** 43, 752–789. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.05.003> (2018).

KATOH, M., & KATOH, M. (2005). Comparative genomics on ROR1 and ROR2 orthologs. **Oncology Reports**. doi:10.3892/or.14.5.1381

KAUL, A., GORDON, C., CROW, M. K. et al. . 2016. Systemic lupus erythematosus. **Nat. Rev. Dis. Primers** 2:16039.

KAZANOPoulos, N., SIDERIS, C. D., XU, Y., KONSTANTONIS, D., VASTARDIS, H., BALMAYOR, E. R., ... & APEL, C. (2025). Identification of Salivary Exosome-Derived miRNAs as Potential Biomarkers of Bone Remodeling During Orthodontic Tooth Movement. **International Journal of Molecular Sciences**, 26(3), 1228.

KIM, J. H., HU, H. J., YIM, S. H., BAE, J. S., KIM, S. Y., & CHUNG, Y. J. (2012). CNVRuler: a copy number variation-based case–control association analysis tool. **Bioinformatics**, 28(13), 1790-1792.

KREBS, L.C. Estudo das Características Morfométricas e da Associação Genômica Ampla (GWAS) em Equinos da Raça Campolina. 2021. N. 117p. Dissertação de mestrado. Pós-Graduação em Zootecnia, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2021.

KREBS, L. C., DE MORAES SANTOS, M. M., SIQUEIRA, M. C., DE ARAUJO, B. P. G., DIAZ, I. D. P. S., COSTA, R. B., ... & DE GODOI, F. N. Candidate genes for height measurements in Campolina horses. **Animal Production Science**, 64(1), 2023.

LABRECQUE MP, BROWN LG, COLEMAN IM, LAKELY B, BRADY NJ, LEE JK, NGUYEN HM, LI D, HANRATTY B, HAFFNER MC, RICKMAN DS, TRUE LD, LIN DW, LAM HM, ALUMKAL JJ, COREY E, NELSON PS, MORRISSEY C. RNA splicing factors SRRM3 and SRRM4 distinguish molecular phenotypes of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. **Can Res.** 2021;81(18):4736–50.

LANAHAN AA, LECH D, DUBRAC A, ZHANG J, ZHUANG ZW, EICHMANN A, SIMONS M. PTP1b is a physiologic regulator of vascular endothelial growth factor signaling in endothelial cells. **Circulation** 2014 130 902–909.
(doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009683)

LASECA, N., MOLINA, A., VALERA, M., ANTONINI, A., & DEMYDA-PEYRÁS, S. Copy number variation (CNV): a new genomic insight in horses. **Animals**, 12(11), 1435, 2022.

LAURELL, T.; LUNDIN, J.; ANDERLID, B.M.; GORSKI, J.L.; GRIGELIONIENE, G.; KNIGHT, S.J.L.; KREPISCHI, A.C.V.; NORDENSKJÖLD, A.; PRICE, S.M.; ROSENBERG, C. et al. Molecular and clinical delineation of the 17q22 microdeletion phenotype Eur. **J. Hum. Genet.**, 21 (2013), pp. 1085-1092.

LAURÉN, J. · AIRAKSINEN, M.S. · SAARMA, M. ... A novel gene family encoding leucine-rich repeat transmembrane proteins differentially expressed in the nervous system. **Genomics**. 2003; 81:411-421

LAURIN, M., FRADET, N., BLANGY, A., HALL, A., VUORI, K., & CÔTÉ, J. F. (2008). The atypical Rac activator Dock180 (Dock1) regulates myoblast fusion in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 105(40), 15446-15451.

LEE S, KOZLOV S, HERNANDEZ L, et al. Expression and imprinting of MAGEL2 suggest a role in Prader-willi syndrome and the homologous murine imprinting phenotype. **Hum Mol Genet** 2000; 9: 1813–9.

LEMBERTAS AV, PERUSSE L, CHAGNON YC, FISLER JS, WARDEN CH, PURCELL DA-HUYNH, DIONNE FT, GAGNON J, NADEAU A, LUSIS AJ,

BOUCHARD C: Identification of an obesity quantitative trait locus on mouse chromosome 2 and evidence of linkage to body fat and insulin on the human homologous region 20q. **J Clin Invest.** 1997, 100: 1240-7.

LI, X. · GAO, X. · LIU, G. ... Netrin signal transduction and the guanine nucleotide exchange factor DOCK180 in attractive signaling **Nat. Neurosci.** 2008; 11:28-35

LUCENA, J. E. C., DE BARROS VIANNA, S. A., NETO, F. B., SALES FILHO, R. L. M., DINIZ, W. J. S. Estudo comparativo das proporções morfométricas entre garanhões e castrados da raça Campolina. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, n. 1, p. 353-366, 2015.

MAK, S.; SUN, H.; ACEVEDO, F.; SHIMMIN, L.C.; ZHAO, L.; TENG, B.-B.; HIXSON, J.E. Differential expression of genes in the calcium-signaling pathway underlies lesion development in the LDb mouse model of atherosclerosis. **Atherosclerosis**, 213 (2010), pp. 40-51

MAKVANDI-NEJAD, S., HOFFMAN, G. E., ALLEN, J. J., CHU, E., GU, E., CHANDLER, A.M., LOREDO, A.I., BELLONE, R.R., MEZEY, J.G., BROOKS, S.A., SUTTER, N.B. Four loci explain 83% of size variation in the horse. **PLoS One**, v. 7, n. 7, p. e39929, 2012.

MALHOTRA, R., SHARMA, M., DWIVEDI, A., & KALRA, S. (2021). A case of schimke immunoosseous dysplasia caused by Large deletion of SMARCAL1 gene. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, 25(4), 358-360.

MANNING, A. L., GANEM, N. J., BAKHOUM, S. F., WAGENBACH, M., WORDEMAN, L., & COMPTON, D. A. (2007). The kinesin-13 proteins Kif2a, Kif2b, and Kif2c/MCAK have distinct roles during mitosis in human cells. **Molecular biology of the cell**, 18(8), 2970-2979.

MAROFI, F., HASSANZADEH, A., SOLALI, S., VAHEDI, G., MOUSAVI ARDEHAIE, R., SALARINASAB, S., ... FARSHDOUSTI HAGH, M. (2019). Epigenetic mechanisms are behind the regulation of the key genes associated with the

osteoblastic differentiation of the mesenchymal stem cells: The role of zoledronic acid on tuning the epigenetic changes. **Journal of Cellular Physiology**.
doi:10.1002/jcp.28152

MATSUMURA T, NAKAMURA-ISHIZU A, TAKAOKA K, MAKI H, MUDDINENI S, WANG CQ, et al. TUBB1 dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability. **Br J Haematol**. 2019;185(5):888–902.

MATSUSHITA, N., SUZUKI, M., IKEBE, E. et al. . 2016. Regulation of B cell differentiation by the ubiquitin-binding protein TAX1BP1. **Sci. Rep.** 6:31266.

MCCLAIN, W. D., GUNN, S. R., BOLLA, A. R., BARRON, L. L., GORRE, M. E., BAHLER, D. W., ... & ROBETORYE, R. S. (2008). Array CGH Analysis of Chronic Lymphocytic Leukemia Reveals Frequent Cryptic Monoallelic and Biallelic Deletions of Chromosome 22q11. **Blood**, 112(11), 1050.

MEIRA, C.T., FARAH, M.M., FORTES, M.R., MOORE, S.S., PEREIRA, G.L., SILVA, J.A.I.V., CURI, R.A. A genome-wide association study for morphometric traits in quarter horse. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 34, n. 8, p. 1028-1031, 2014.

MENG, Q., WANG, K., LIU, X., ZHOU, H., XU, L., WANG, Z., & FANG, M. (2016). Identification of growth trait related genes in a Yorkshire purebred pig population by genome-wide association studies. **Asian-Australasian journal of animal sciences**, 30(4), 462.

METZGER, J.; SCHRIMPF, R.; PHILIPP, U.; DISTL, O. Expression levels of LCORL are associated with body size in horses. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p. e56497, 2013a.

METZGER, J., PHILIPP, U., LOPES, M. S., DA CAMARA MACHADO, A., FELICETTI, M., SILVESTRELLI, M., & DISTL, O. (2013b). Analysis of copy number variants by three detection algorithms and their association with body size in horses. **BMC genomics**, 14, 1-15.

MIKI, H., SETOU, M., KANESHIRO, K., & HIROKAWA, N. (2001). All kinesin superfamily protein, KIF, genes in mouse and human. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 98(13), 7004-7011.

MIRSAIDI, A., TIADEN, A. N., & RICHARDS, P. J. (2017). Prostaglandin E2 inhibits matrix mineralization by human bone marrow stromal cell-derived osteoblasts via Epac-dependent cAMP signaling. **Scientific reports**, 7(1), 2243.

MIRSAIDI, A.; TIADEN, A.N.; RICHARDS, P.J. Prostaglandin E2 inhibits matrix mineralization by human bone marrow stromal cell-derived osteoblasts via Epac-dependent cAMP signaling. *Scientific Reports* (2017), p. 7

MORITA K, CHOW KL, UENO N: Regulation of body length and male tail ray pattern formation of *Caenorhabditis elegans* by a member of the TGF- β pathway. **Development**. 1999, 126: 1337-1347.

MRAZ, M., & POSPISILOVA, S. (2019). Detection of a deletion at 22q11 locus involving ZNF280A/ZNF280B/PRAME/GGTL2 in B-cell malignancies: simply a consequence of an immunoglobulin lambda light chain rearrangement. **British Journal of Haematology**. doi:10.1111/bjh.15922

NAJAFI, S., HASHEMI-GORJI, F., ROUDGARI, H., GOUDARZI, M., JAFARZADEGAN, A. M., & SHEYKHBAHAEI, N. (2024). Genetic change investigation in DOCK1 gene in an Iranian family with signs and symptoms of temporomandibular joint disorder (TMD). **Clinical Oral Investigations**, 28(8), 432.

NAVA C, HANNA N, MICHOT C, PEREIRA S, POUVREAU N, NIIHORI T, et al. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. **J Med Genet** 2007;44 (12):763-71.

NCBI – National Center for Biotechnology Information, **disponível:**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000002305.2/, acesso: 20 ago 2019.

NING, Y., WANG, X., ZHANG, P., ANATOLY, S. V., PRAKASH, N. T., LI, C., ... & GUO, X. (2018). Imbalance of dietary nutrients and the associated differentially expressed genes and pathways may play important roles in juvenile Kashin-Beck disease. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, 50, 441-460.

OHTA, S., SHIMEKAKE, Y., & NAGATA, K. (1996). Molecular cloning and characterization of a transcription factor for the C-type natriuretic peptide gene promoter. **European Journal of Biochemistry**, 242(3), 460-466.

PAJCINI KV, POMERANTZ JH, ALKAN O, DOYONNAS R, BLAU HM (2008) Myoblasts and macrophages share molecular components that contribute to cell-cell fusion. **J Cell Biol** 180:1005–1019.

PETERSON, K. A., KING, B. L., HAGGE-GREENBERG, A., ROIX, J. J., BULT, C. J., & O'BRIEN, T. P. (2002). Functional and comparative genomic analysis of the piebald deletion region of mouse chromosome 14. **Genomics**, 80(2), 172-184.

POPOVIC D, AKUTSU M, NOVAK I, HARPER J W, BEHRENDS C, DIKIC I (2012) Rab GTPase-activating proteins in autophagy: Regulation of endocytic and autophagy pathways by direct binding to human ATG8 modifiers. **Molecular and Cellular Biology** 32,1733-44.

POWELL WT, SCHAAF CP, RECH ME, WREDE J. Polysomnographic characteristics and sleep-disordered breathing in Schaaf-Yang syndrome. **Pediatr Pulmonol** 2020; 55: 3162–7.

PURCELL, S. (2012). **PLINK (1.07)**. Documentation.

QIAN, T., HUO, B., DENG, X., SONG, X., JIANG, Y., YANG, J., & HAO, F. (2023). Decreased TAX1BP1 participates in systemic lupus erythematosus by regulating monocyte/macrophage function. **International Immunology**, 35(10), 483-495.

QIN Z, REN F, XU X, REN Y, LI H, WANG Y, ZHAI Y, CHANG Z. ZNF536, a novel zinc finger protein specifically expressed in the brain, negatively regulates neuron

differentiation by repressing retinoic acid-induced gene transcription. **Mol Cell Biol.** 2009;29(13):3633–43.

QIU, Y.; DING, R.; ZHUANG, Z.; WU, J.; YANG, M.; ZHOU, S.; YE, Y.; GENG, Q.; XU, Z.; HUANG, S.; et al. Genome-wide detection of CNV regions and their potential association with growth and fatness traits in Duroc pigs. **BMC Genom.** 2021, 22, 332.

RAMAYO-CALDAS, Y., CASTELLÓ, A., PENA, R. N., ALVES, E., MERCADÉ, A., SOUZA, C. A., ... & FOLCH, J. M. (2010). Copy number variation in the porcine genome inferred from a 60 k SNP BeadChip. **BMC genomics**, 11, 1-10.

RAMOS JW. The regulation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in mammalian cells. **Int J Biochem Cell Biol** 2008;40(12):2707-19.

RAWLINGS, J. S., ROSLER, K. M., AND HARRISON, D. A. (2004). The JAK/STAT signaling pathway. **J. Cell Sci.** 117, 1281–1283. doi: 10.1242/jcs.00963

REDON, R.; ISHIKAWA, S., FITCH, K. R.; FEUK, L.; PERRY, G. H.; ANDREWS, T. D.; FIEGLER, H.; SHAPERO, M. H.; CARSON, A. R.; CHEN, W.; CHO, E. K.; DALLAIRE, S.; FREEMAN, J. L.; GONZÁLEZ, J. R.; GRATACÓS, M.; HUANG, J.; KALAITZOPOULOS, D.; KOMURA, D.; MACDONALD, J. R.; MARSHALL, C. R.; MEI, R.; MONTGOMERY, L.; NISHIMURA, K.; OKAMURA, K.; SHEN, F.; SOMERVILLE, M. J.; TCHINDA, J.; VALSESIA, A.; WOODWARK, C.; YANG, F.; ZHANG, J.; ZERJAL, T.; ZHANG, J.; ARMENGOL, L. L.; CONRAD, D. F.; ESTIVILL, X.; TYLER-SMITH, C.; CARTER, N. P.; ABURATANI, H.; LEE, C.; JONES, K. W.; SCHERER, S. W.; HURLES, M. E. Global variation in copy number in the human genome. **Nature**, v. 444, p. 444-454, 2006. Disponível em: < <https://www.doi.org/10.1038/nature05329>>.

RYSKALIN, L., LIMANAQI, F., FRATI, A., BUSCETI, C. L. & FORNAI, F. mTOR-related brain dysfunctions in neuropsychiatric disorders. **Int. J. Mol. Sci.** <https://doi.org/10.3390/ijms19082226> (2018).

SANEMATSU, F. · HIRASHIMA, M. · LAURIN, M. ... DOCK180 is a Rac activator that regulates cardiovascular development by acting downstream of CXCR4 **Circ. Res.** 2010; 107:1102-1105

SCHAAF CP, MARBACH F. **Schaaf-Yang Syndrome.** In: MP Adam, J Feldman, GM Mirzaa, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2021.

SCHUBERT, T., & SCHAAF, C. P. (2025). MAGEL2 (patho-) physiology and Schaaf-Yang syndrome. **Developmental Medicine & Child Neurology**, 67(1), 35-48.

SCHURINK, A.; DA SILVA, V.H.; VELIE, B.D.; DIBBITS, B.W.; CROOIJMANS, R.P.M.A.; FRANÇOIS, L.; JANSSENS, S.; STINCKENS, A.; BLOTT, S.; BUYS, N.; et al. Copy number variations in Friesian horses and genetic risk factors for insect bite hypersensitivity. **BMC Genet.** 2018, 19, 49.

SEBASTIAN, A., MCCOOL, J. L., HUM, N. R., MURUGESH, D. K., WILSON, S. P., CHRISTIANSEN, B. A., & LOOTS, G. G. (2021). Single-cell RNA-seq reveals transcriptomic heterogeneity and post-traumatic osteoarthritis-associated early molecular changes in mouse articular chondrocytes. **Cells**, 10(6), 1462.

SEELY BL, STAUBS PA, REICHART DR, BERHANU P, MILARSKI KL, SALTIEL AR, KUSARI J, OLEFSKY JM: Protein tyrosine phosphatase 1B interacts with the activated insulin receptor. **Diabetes**. 1996, 45: 1379-85.

SENNA, N.A., MOSTAFA, M.B., ABU-SEIDA, A.M., ELEMMAWY, Y.M. Evaluation of limb conformation in jumping thoroughbred horses. **Asian Journal of Animal Sciences**, v. 9, n. 5, p. 208-216, 2015.

SEROUSSI E, GLICK G, SHIRAK A, YAKOBSON E, WELLER JI, EZRA E, ZERON Y: Analysis of copy loss and gain variations in Holstein cattle autosomes using BeadChip SNPs. **BMC Genomics**. 2010, 11: 673-10.1186/1471-2164-11-673.

SHAH, Y. B., LIN, P., CHEN, S., ZHENG, A., ALCARAZ, W., TOWNE, M. C., ... & BABUSHOK, D. V. (2023). Inherited bone marrow failure with macrothrombocytopenia due to germline tubulin beta class I (TUBB) variant. **British journal of haematology**, 200(2), 222-228.

SHANGGUAN, A., XIANG, C., DENG, Z., ZHANG, N., YU, M., ZHANG, F., ... & XIONG, Q. (2024). Genome-wide association study of growth and reproductive traits based on low-coverage whole-genome sequencing in a Chubao black-head goat population. **Gene**, 931, 148891.

SHARMA, P., GUPTA, N., CHOWDHURY, M. R., SAPRA, S., GHOSH, M., GULATI, S., & KABRA, M. (2016). Application of chromosomal microarrays in the evaluation of intellectual disability/global developmental delay patients—A study from a tertiary care genetic centre in India. **Gene**, 590(1), 109-119.

SCHURINK, A.; DA SILVA, V.H.; VELIE, B.D.; DIBBITS, B.W.; CROOIJMANS, R.P.M.A.; FRANÇOIS, L.; JANSSENS, S.; STINCKENS, A.; BLOTT, S.; BUYS, N.; et al. Copy number variations in Friesian horses and genetic risk factors for insect bite hypersensitivity. **BMC Genet**. 2018, 19, 49.

SIGNER-HASLER, H., FLURY, C., HAASE, B., BURGER, D., SIMIANER, H., LEEB, T., RIEDER, S. A genome-wide association study reveals loci influencing height and other conformation traits in horses. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e37282, 2012.

SOLÉ, M., ABLONDI, M., BINZER-PANCHAL, A., VELIE, B. D., HOLLFELDER, N., BUYS, N., ... & LINDGREN, G. Inter-and intra-breed genome-wide copy number diversity in a large cohort of European equine breeds. **BMC genomics**, 20(1), 1-12, 2019.

STEVENS, A., MURRAY, P., WOJCIK, J., RAEISON, J., KOLEDOVA, E., CHATELAIN, P., ... & PREDICT Investigator Group. (2016). Validating genetic markers of response to recombinant human growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome: the PREDICT validation study. **European Journal of Endocrinology**, 175(6), 633-643.

TACER KF, POTTS PR. Cellular and disease functions of the Prader-Willi Syndrome gene MAGEL2. **Biochem J** 2017; 474: 2177–90.

TAMHANKAR, P. M., VASUDEVAN, L., KONDURKAR, S., AGARWALLA, S. K., NAIR, M., TV, R., ... & CHENNURI, V. S. (2014). Identification of novel ROR2 gene mutations in Indian children with Robinow syndrome. **Journal of clinical research in pediatric endocrinology**, 6(2), 79.

TETENS, J., WIDMANN, P., KÜHN, C., THALLER, G. A genome-wide association study indicates LCORL/NCAPG as a candidate locus for withers height in German Warmblood horses. **Animal Genetics**, v. 44, n. 4, p. 467-471, 2013.

TIAN Y, XU J, CHU Q, DUAN J, ZHANG J, BAI H, YANG Z, FANG W, CAI L, WAN R, FEI K, HE J, GAO S, ZHANG L, WANG Z, WANG J. A novel tumor mutational burden estimation model as a predictive and prognostic biomarker in NSCLC patients. **BMC Med**. 2020;18(1):232.

TOZAKI, T., SATO, F., ISHIMARU, M., KIKUCHI, M., KAKOI, H., HIROTA, K.I., NAGATA, S.I. Sequence variants of BIEC2-808543 near LCORL are associated with body composition in Thoroughbreds under training. **Journal of Equine Science**, v. 27, n. 3, p. 107-114, 2016.

TUMBARELLO, D. A., MANNA, P. T., ALLEN, M., BYCROFT, M., ARDEN, S. D., KENDRICK-JONES, J., & BUSS, F. (2015). The autophagy receptor TAX1BP1 and the molecular motor myosin VI are required for clearance of salmonella typhimurium by autophagy. **PLoS pathogens**, 11(10), e1005174.

URQUÍ, A. C., SIGUERO, J. P. L., & ZUBICARAY, B. E. (2014). Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan. Consensos de los Grupos de trabajo **SEEP**, 12.

VADO, Y., ERREA-DORRONSORO, J., LLANO-RIVAS, I., GORRIA, N., PEREDA, A., GENER, B., ... & PEREZ DE NANCLARES, G. (2018). Cri-du-chat syndrome

mimics Silver-Russell syndrome depending on the size of the deletion: a case report.
BMC medical genomics, 11, 1-7.

VERARDO, L. L., E SILVA, F. F., MACHADO, M. A., DO CARMO PANETTO, J. C., DE LIMA REIS FAZA, D. R., OTTO, P. I., ... & DA SILVA, M. V. G. B. (2021). Genome-wide analyses reveal the genetic architecture and candidate genes of indicine, taurine, synthetic crossbreds, and locally adapted cattle in Brazil. **Frontiers in Genetics**, 12, 702822.

VEYSSIERE, M., RODRIGUEZ ORDONEZ, M. D. P., CHALABI, S., MICHOU, L., CORNELIS, F., BOLAND, A., ... & CHAUDRU, V. (2024). MYLK* FLNB and DOCK1* LAMA2 gene–gene interactions associated with rheumatoid arthritis in the focal adhesion pathway. **Frontiers in genetics**, 15, 1375036.

VODOPIUTZ, J., SEIDL, R., PRAYER, D., KHAN, MI, MAYR, JA, STREUBEL, B., STEISSL, J.-O., HAHN, A., CSAICSICH, D., CASTRO, C., ASSOUM, M., MUELLER, T. e outros 11. Mutações no gene WDR73 causam neurodegeneração infantil e doença renal glomerular variável. **Hum. Mutat.** 36: 1021-1028, 2015.

VOGELSTEIN, B. & K. W. KINZLER (2002) The Genetic Basis of Human Cancer. McGraw-Hill, **Medical Pub. Division**, New York, NY.

WANG, K., M. LI, D. HADLEY, R. LIU, J. GLESSNER, S. F. A. GRANT, H. HAKONARSON, AND M. BUCAN. PennCNV: An integrated hidden Markov model designed for high-resolution copy number variation detection in whole-genome SNP genotyping data. **Genome Res.** 17:1665–1674, 2007.
<https://doi.org/10.1101/gr.6861907>.

WANG, W., WANG, S., HOU, C., XING, Y., CAO, J., WU, K., ... & ZHOU, H. Genome-wide detection of copy number variations among diverse horse breeds by array CGH. **PLoS one**, 9(1), e86860, 2014.

WHANG, M. I., TAVARES, R. M., BENJAMIN, D. I. et al. . 2017. The ubiquitin binding protein TAX1BP1 mediates autophagosome induction and the metabolic transition of activated T cells. **Immunity** 46:405.

WHITE, J., SUKLABAIDYA, S., VO, M. T. et al. . 2022. Multifaceted roles of TAX1BP1 in autophagy. **Autophagy** 19:44.

WICIK, Z., NETO, L. H. J., GUZMAN, L. E., PAVAO, R., TAKAYAMA, L., CAPARBO, V. F., ... & PEREIRA, R. M. (2021). The crosstalk between bone metabolism, lncRNAs, microRNAs and mRNAs in coronary artery calcification. **Genomics**, 113(1), 503-513.

WICKHAM, H., & SIEVERT, C. (2009). **ggplot2: elegant graphics for data analysis** (Vol. 10, pp. 978-0). New York: Springer.

WIT, J., O'SULLIVAN, M. L., SAVAS, J. N., CONDOMITTI, G., CACCESE, M. C., VENNEKENS, K. M., ... & GHOSH, A. (2013). Unbiased discovery of glypican as a receptor for LRRTM4 in regulating excitatory synapse development. **Neuron**, 79(4), 696-711.

WU, X., FANG, M., LIU, L., WANG, S., LIU, J., DING, X., ... & SUN, D. (2013). Genome wide association studies for body conformation traits in the Chinese Holstein cattle population. **BMC genomics**, 14, 1-10.

XU N, SHI W, CAO X, et al. Preimplantation genetic testing (PGT) and prenatal diagnosis of Schaaf-Yang Syndrome: A report of three families and a research on genotype-phenotype correlations. **J Clin Med Res** 2023; 12: 1688.

YANG, L.; NIU, Q.; ZHANG, T.; ZHAO, G.; ZHU, B.; CHEN, Y.; ZHANG, L.; GAO, X.; GAO, H.; LIU, G.E.; et al. Genomic sequencing analysis reveals copy number variations and their associations with economically important traits in beef cattle. **Genomics** 2021, 113, 812–820.

YONEZAWA, Y., GUO, L., KAKINUMA, H., OTOMO, N., YOSHINO, S., TAKEDA, K., ... & IKEGAWA, S. (2020). Identification of a Functional Susceptibility Variant for Adolescent Idiopathic Scoliosis that Upregulates Early Growth Response 1 (EGR1)-Mediated UNCX Expression. **Journal of Bone and Mineral Research**, 38(1), 144-153.

YORIKAWA C, SHIBATA H, WAGURI S, et al. Human CHMP6, a myristoylated ESCRT-III protein, interacts directly with an ESCRT-II component EAP20 and regulates endosomal cargo sorting. **Biochem J.** 2005;387(Pt1):17–26.
<https://doi.org/10.1042/bj20041227>.

YOUNG JM, ENDICOTT RM, PARGHI SS, WALKER M, KIDD JM, TRASK BJ: Extensive copy-number variation of the human olfactory receptor gene family. **Am J Hum Genet.** 2008, 83 (2): 228-242. 10.1016/j.ajhg.2008.07.005.

ZABOLOTNY JM, BENCE-HANULEC KK, STRICKER-KRONGRAD A, HAJ F, WANG Y, MINOKOSHI Y, KIM YB, ELMQUIST JK, TARTAGLIA LA, KAHN BB, NEEL BG: PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo. **Dev Cell.** 2002, 2: 489-95. 10.1016/S1534-5807(02)00148-X.

ZENG, L., ZHANG, L., YIN, C., CHEN, X., CHEN, X., SUN, L., & SUN, J. (2024). Characterization of zinc finger protein 536, a neuroendocrine regulator, using pan-cancer analysis. **European Journal of Medical Research**, 29(1), 273.

ZHANG, F.; GU, W.; HURLES, M.E.; LUPSKI, J.R. Copy Number Variation in Human Health, Disease, and Evolution. **Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.** 2009, 10, 451–481.

ZHANG, K., QIU, W., LI, H., LI, J., WANG, P., CHEN, Z., ... & QIAN, A. (2023). MACF1 overexpression in BMSCs alleviates senile osteoporosis in mice through TCF4/miR-335-5p signaling pathway. **Journal of Orthopaedic Translation**, 39, 177-190.

CAPÍTULO II

**Análise de Associação de todo o genoma revela Regiões com Variações
no Número de Cópias (CNVR) Associadas a Pontuações de Morfologia
e de Marcha em equinos da Raça Campolina**

Análise de Associação de todo o genoma revela Regiões com Variações no Número de Cópias (CNVR) Associadas a Pontuações de Morfologia e de Marcha em equinos da Raça Campolina

RESUMO

A avaliação da locomoção e da morfologia em equinos é fundamental, pois revela o potencial zootécnico do animal e desempenha um papel importante nos processos de seleção e melhoramento genético. Esses aspectos influenciam diretamente o desempenho em diferentes modalidades equestres, além de estarem relacionados à conformação do animal. A raça Campolina, conhecida por sua estrutura robusta, aptidão para sela e andamento marchado, tem despertado crescente interesse em estudos genéticos. Dentre as abordagens genômicas mais recentes, a análise de Variações no Número de Cópias (CNV) tem se destacado como uma ferramenta promissora na identificação de regiões genômicas associadas a características quantitativas. Diante disto, objetiva-se realizar uma análise de associação genômica ampla (GWAS) utilizando CNVR para identificar regiões do genoma associadas às pontuações morfológicas e de marcha em equinos da raça Campolina. Foram analisados dados fenotípicos de nove pontuações de 240 equinos da raça Campolina, fornecidos pela ABCCCampolina. O DNA foi extraído a partir de amostras de bulbo capilar, e a genotipagem foi realizada com o chip *Equine Plus Illumina-70K*, da NEOGEN. Para garantir a qualidade dos dados, foram removidos outliers fenotípicos e genótipos com *call rate* <95%, resultando em um conjunto final de número de animais diferente para cada característica e 56.364 SNPs. A detecção de CNV foi conduzida com o software PennCNV e as CNVR foram identificadas por meio do programa CNVRuler, considerando apenas regiões com pelo menos três SNPs, MAF superior a 0,02, CNVR separadas por ganho e perdas de alelos, e taxa de recorrência de 0,1. O modelo estatístico utilizado foi regressão linear e incluiu os efeitos de sexo, idade ao registro e estado de nascimento dos animais. A anotação gênica, enriquecimento de QTL foi realizado com o pacote GALLO em R e enriquecimento funcional no programa VarEllect das CNVR ($p<0,05$). Foram detectadas 384 CNVs nos equinos da raça Campolina, distribuídas em diferentes quantidades de CNVR para cada característica. Para a pontuação de altura, 12 CNVR foram significativamente associadas, das quais quatro foram exclusivas para esta medida, contendo o gene candidato *SMAD5* (ECA14) e *MPV17* (ECA15). Na pontuação de temperamento, foram identificadas 14 CNVR associadas, com cinco CNVR específicas para essa característica, que abriga os genes *GRIK2* (ECA10), *SCARB1* (ECA8), *MAGEL2* (ECA1), *BCHE* e *GAP43* (ECA19). Já na pontuação de qualidade, seis CNVR mostraram associação significativa, entre as quais três foram exclusivas desta medida, contendo os genes candidatos *MAP2K5* (ECA1) e *PDCD1* (ECA6) e *PLXDC2* (ECA29). Para a pontuação de proporções, oito CNVR foram associadas, sendo os genes candidatos identificados *NEFL* e *GNRH1* (ECA2). Em relação pontuação de cabeça, sete CNVR foram associadas, sendo os genes candidatos *STK11* e *MAP2K2* (ECA7). Na pontuação de pescoço, 15 CNVR apresentaram associação, das quais cinco foram específicas, contendo os genes *CAMKMT* (ECA15), *SENP6* (ECA10), *NYAP2* (ECA6), *TMERM216* (ECA12) e *U1 snRNA* (ECA27). Para pontuação do tronco, seis CNVR foram associadas, com três CNVR exclusivas contendo os genes *TARDBP* (ECA2), *CHRM3* (ECA1) e *ZFP42* (ECA27). Na pontuação de membros, oito CNVR foram identificadas, das quais duas foram únicas, com os genes *KEAP1* (ECA7) e *TXNL4A* (ECA8). Por fim, a pontuação de marcha apresentou seis CNVR associadas, sendo duas específicas, contendo os genes *ACTG1* (ECA11) e *BICD2* (ECA27). Conclui-

se que as CNVR influenciam as pontuações avaliadas de equinos da raça Campolina, sugerindo a existência de regiões genômicas envolvidas no crescimento e desenvolvimento ósseo, formação muscular, morfogênese embrionária, regulação comportamental e locomoção. Além disso, evidencia-se a importância de estudos futuros, direcionados individualmente a cada gene candidato, a fim de esclarecer seus potenciais papéis na regulação das características estudadas.

Palavras-chave: andamento, conformação, *Equus caballus*, melhoramento genético, temperamento

Genome-Wide Association Analysis Reveals Copy Number Variation Regions (CNVR) Associated with Morphology and Gait Scores in Campolina Horses

ABSTRACT

The evaluation of locomotion and morphology in horses is fundamental, as it reveals the animal's zootechnical potential and plays an important role in selection and genetic improvement processes. These aspects directly influence performance in different equestrian disciplines and are closely related to conformation. The Campolina breed, known for its robust structure, aptitude for saddle, and smooth gait, has attracted growing interest in genetic studies. Among the most recent genomic approaches, the analysis of Copy Number Variations (CNVs) has emerged as a promising tool for identifying genomic regions associated with quantitative traits. Therefore, this study aimed to perform a genome-wide association study (GWAS) using CNVRs to identify genomic regions associated with morphometric and gait scores in Campolina horses. Phenotypic data from nine scores of 240 Campolina horses, provided by ABCCCampolina, were analyzed. DNA was extracted from hair bulb samples, and genotyping was performed using the Equine Plus Illumina-70K chip (NEOGEN). To ensure data quality, phenotypic outliers and genotypes with a call rate <95% were removed, resulting in a final dataset with a varying number of animals per trait and 56,364 SNPs. CNV detection was performed using PennCNV, and CNVRs were identified with CNVRuler, considering only regions with at least three SNPs, minor allele frequency (MAF) > 0.02, CNVRs separated by gain and loss events, and a recurrence rate of 0.1. The statistical model was linear regression, including the effects of sex, age at registration, and state of birth. Gene annotation, QTL enrichment were performed using the GALLO package in R, and functional enrichment was carried out with VarElect for CNVRs ($p < 0.05$). A total of 384 CNVs were detected in Campolina horses, distributed in different numbers of CNVRs per trait. For the height score, 12 CNVRs were significantly associated, with four exclusive to this measure, containing the candidate genes SMAD5 (ECA14) and MPV17 (ECA15). For temperament, 14 CNVRs were associated, with five being specific, harboring genes such as GRIK2 (ECA10), SCARB1 (ECA8), MAGEL2 (ECA1), BCHE, and GAP43 (ECA19). Regarding quality score, six CNVRs showed significant associations, with three being exclusive, containing candidate genes MAP2K5 (ECA1), PDCD1 (ECA6), and PLXDC2 (ECA29). For proportion score, eight CNVRs were associated, with candidate genes including NEFL and GNRH1 (ECA2). For head score, seven CNVRs were associated, highlighting candidate genes STK11 and MAP2K2 (ECA7). Neck score showed 15 associated CNVRs, five of which were specific, containing genes such as CAMKMT (ECA15), SENP6 (ECA10), NYAP2 (ECA6), TMEM216 (ECA12), and U1 snRNA (ECA27). For trunk score, six CNVRs were associated, three of them being exclusive, harboring the genes TARDBP (ECA2), CHRM3 (ECA1), and ZFP42 (ECA27). For limbs score, eight CNVRs were identified, two of which were unique, with genes KEAP1 (ECA7) and TXNL4A (ECA8). Finally, the gait score showed six associated CNVRs, two of which were specific, containing the genes ACTG1 (ECA11) and BICD2 (ECA27). It is concluded that CNVRs influence the evaluated scores in Campolina horses, suggesting the existence of genomic regions involved in bone growth and development, muscle formation, embryonic morphogenesis, behavioral regulation, and locomotion. Furthermore, the importance of future studies focused on each candidate gene is emphasized to clarify their potential roles in the regulation of the studied traits.

Keywords: conformation, *Equus caballus*, gait, genetic improvement, temperament

1. INTRODUÇÃO

A marcha é um tipo de andamento natural, simétrico e intermediário característico de determinadas raças de equídeos, sendo definida pela presença de quatro tempos, com apoios bipedais alternados por tríplices apoios e ausência de fases de suspensão ou apoio monopedal (BACK E CLAYTON, 2013). Esse padrão locomotor constitui uma das principais características funcionais e econômicas das raças marchadoras brasileiras, como a Campolina, estando diretamente relacionado ao valor zootécnico e comercial dos animais.

A avaliação da marcha, no contexto do registro genealógico e das competições promovidas pelas associações de criadores, é realizada por técnicos especializados, que atribuem escores a diferentes componentes do andamento, tais como dissociação, diagrama e gesto de marcha; comodidade; estilo; regularidade e desenvolvimento global do animal (ABCCCAMPOLINA, 2018; ABCCMM, 2019; BUSSIMAN et al, 2024). Esses escores também orientam decisões seletivas, visto que os campeões morfológicos das exposições frequentemente tornam-se reprodutores de elite, influenciando significativamente o progresso genético da tropa nacional (BUSSIMAN et al, 2024).

Além da marcha, os escores morfológicos constituem outro critério essencial nos processos de registro e seleção dos equinos da raça Campolina. Essa avaliação contempla aspectos como harmonia e proporcionalidade corporal, qualidade da cabeça, tronco e membros, bem como a conformação geral do animal (HOLMSTRÖM E BACK, 2013). Tais características são avaliadas subjetivamente por técnicos credenciados, tanto no momento da inscrição dos animais quanto durante os julgamentos em exposições (HOLMSTRÖM E BACK, 2013).

Apesar da relevância fenotípica e zootécnica desses escores, ainda não existem estudos que explorem a base genética dessas características por meio de Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS) com o uso de variações no número de cópias (Copy Number Variations – CNVs), em particular as Regiões com Variações no Número de Cópias (CNVR). Até o momento, as investigações com CNVR em equinos têm se concentrado predominantemente em características como resistência a doenças, desempenho atlético, adaptações ambientais e conformação geral, especialmente medidas de tamanho corporal (DOAN et al., 2012; DAUBER et al., 2011; METZGER et al., 2013;

GHOSH et al., 2014; WANG et al., 2014; KADER et al., 2016; SCHURINK et al., 2018; CORBI-BOTTO et al., 2019; SOLÉ et al., 2019; LASECA et al., 2022).

Diante disto, este estudo teve como objetivos: detectar variações no número de cópias (CNV) e regiões de CNV (CNVR) em equinos da raça Campolina; realizar uma análise de associação genômica ampla (GWAS) utilizando CNVR; mapear geneticamente essas regiões; e conduzir análises de enriquecimento e de função gênica, com foco na identificação de regiões genômicas associadas às pontuações de morfologia e de marcha.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Dados Fenotípicos e Genotípicos

Os dados fenotípicos, foram fornecidos pela Associação Brasileira dos Criadores de Cavalo Campolina (ABCCCampolina). Os fenótipos avaliados no estudo foram realizados por técnicos de registro da ABCCCampolina. No total foram utilizadas nove medidas de pontuações que estão de acordo com o regulamento da ABCCCampolina (2018): pontuação de altura, pontuação de temperamento, pontuação de qualidade, pontuação de proporções, pontuação de cabeça, pontuação de pescoço, pontuação de tronco, pontuação de membros e pontuação de marcha. Cada uma destes fenótipos está descrito na tabela 1.

Para a genotipagem dos equinos foram coletadas amostras de bulbo capilar da cauda de 240 equinos da raça Campolina, originados de todo o Brasil, oriundos de exposições da ABCCCampolina e fazendas. Os critérios de seleção destes animais foram serem registrados na ABCCCampolina, serem de diferentes localidades do Brasil, possuírem fenótipos e terem maior número de filhos registrados, filhos de pais com registros ou não serem irmãos completos. O DNA foi extraído de amostras do bulbo capilar utilizando o kit NucleospinTissue (50), Fabricante Macherey Nagel, modelo 50PREPS, de acordo com as instruções do fabricante. As análises de extração de DNA foram realizadas no Laboratório de Biologia Molecular da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Posteriormente, o DNA extraído (mínimo 12 µL de gDNA na concentração de 50 ng/µL) foi enviado para a empresa NEogen DO BRASIL, em Pindamonhangaba/SP,

onde foi realizada a genotipagem das 240 amostras utilizando o chip Equine Plus Illumina-70K (utilizando o genoma referência EquCab 3.0).

Tabela 1. Descrição de como é pontuada cada uma das características avaliadas de acordo com o regulamento da ABCCCampolina (2018)

Característica	Intervalo de Pontuação	Mínimo para Registro	Componentes Avaliados (Intervalo)
Altura	0–10	5	—
Temperamento	0–10	5	—
Qualidade	0–5	2.5	—
Proporções	0–10	5	—
Cabeça	0–70	35	Forma (0–12), Orelhas (0–10), Frente (0–7), Ganachas (0–7), Olhos (0–7), Narinas (0–7), Boca (0–7), Perfil (0–13)
Pescoço	0–30	15	Borda superior (0–6), Borda inferior (0–6), Ligaçāo (0–6), Inserçāo (0–6), Dimensões (0–6)
Dorso e lombo	0–40	20	Conformação (0–15), Desenvolvimento (0– 10), Inserçāo (0–15)
Garupa	0–40	20	Conformação (0–15), Desenvolvimento (0– 10), Inserçāo (0–15)
Membros	0–50	25	Dianteiros (0–25), Posteriores (0–25) Comodidade (0–60), Estilo (0–40),
Marcha	0–200	100	Regularidade (0–30), Desenvolvimento (0– 30) e Dissociação (0–40)

2.2. Controle de Qualidade

A partir dos dados fenotípicos disponibilizados pela ABCCCampolina foram selecionadas as características apenas 240 animais genotipados. Para o controle de qualidade dos dados, foram removidos animais com valores outliers ou que não possuíam registro para medida a ser analisada. Ao final, diferentes números de animais foram utilizados, para cada uma das nove pontuações, nas análises posteriores. A Tabela 2 apresenta a análise de estatística descritiva dos equinos da raça Campolina utilizados nesse estudo

Os dados de genônicos tiveram o controle de qualidade realizado no programa PLINK 1.07 (PURCELL, 2012), os marcadores com SNP *call rate* inferior a 0,95 e não pertenciam aos cromossomos autossônicos foram removidos, resultando em um arquivo contendo 56.364 SNPs.

Tabela 2. Análise descritiva das pontuações avaliadas nos equinos da raça Campolina utilizados nesse estudo

Característica	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo
pontuação de altura	164	8.01	8	6	10
pontuação de temperamento	162	8.21	8	6	10
pontuação de qualidade	188	3.79	4	2	5
pontuação de proporções	183	7.92	8	6	10
pontuação de cabeça	187	45.04	46	33	61.5
pontuação de pescoço	183	33.35	34	21	42
pontuação de tronco	178	60.31	60.75	51	75
pontuação de membros	182	72.7	73	60	89
pontuação de marcha	130	147.74	148	120	179

N= número de animais; sd= desvio padrão

2.3. Detecção de CNV

O software PennCNV (WANG et al., 2007) foi usado para identificar CNVs incorporando dados da razão Log R Ratio (LRR – intensidade do sinal) e B Allele Frequency (BAF – proporção do alelo B) por amostra em um modelo oculto de Markov para determinar o número de cópias e genótipos de cada CNV. Estas informações foram extraídas do arquivo Final Report gerado pela genotipagem. A frequência populacional do alelo B (PFB) foi construída a partir do arquivo Final Report usando o valor BAF de cada SNP em todas as amostras. Além disso, um procedimento de ajuste de ondas genômicas foi conduzido usando a opção -gcmodel no PennCNV, ou seja, uma correção feita para reduzir a ondulação causada pela correlação entre LRR e o conteúdo de GC, que pode interferir na detecção de CNVs. O PennCNV foi executado de acordo com os critérios padrão (Illumina) usando a linha de comando perl detect_cnv.pl -test -hmm example.hmm -pfb pfbfile.pfb -listfile lis_tfile.txt -gcmodel gc_fim.txt -lastchr 31 -out all.adjusted.rawcnv -log all.adjusted.log. CNVs brutas que atenderam aos critérios de amostras com LRR < 0,3, desvio BAF < 0,01, fator de onda GC de LRR < 0,04, SNPs consecutivos ≥ 3 foram retidos para definição subsequente de regiões com variações no número de cópias (CNVR) (WANG et al., 2007; METZGER et al., 2013b; BENFICA et al., 2024).

2.4. Estudo de Associação Genômica Ampla

As regiões de CNV (CNVR) foram determinadas pela fusão de CNVs sobrepostos identificados em duas ou mais amostras, ou seja, CNVs que se sobrepuiseram em pelo menos 1 pb (REDON et al., 2006). Elas foram inferidas pelo CNVRuler (KIM et al., 2012). Para minimizar a possibilidade de superestimar o tamanho das CNVRs, as regiões de baixa densidade foram removidas: áreas que continham menos de 10% do total de CNVs contribuindo para determinada CNVR foram excluídas utilizando a opção de recorrência. CNVR com frequência alélica inferior (MAF) a 2% também não foram incluídos nas análises de associação. Foram utilizadas somente CNV com mais de 3 SNP, e dois tipos de CNVR foram definidos separadamente em perda ou ganho (SCHURINK et al., 2018; QIU et al., 2021).

O estudo de associação foi realizado para cada uma das nove pontuações separadamente, utilizando o software CNVRuler v1.3.3.2 (KIM et al., 2012). Foram utilizados, neste estudo, os animais genotipados que permaneceram após o controle de qualidade fenotípico, conforme indicado na Tabela 2, considerando cada característica separadamente. A regressão linear foi utilizada para determinar associações entre os CNVR e os fenótipos (KIM et al., 2012), utilizamos os efeitos de sexo, idade de registro e estado de nascimento. As CNVR que possuíam P valor <0,05 foram consideradas como uma associação potencialmente significativa.

Os gráficos do tipo Manhattan plot e de distribuição de CNV foram construídos utilizando script próprio, com o pacote ggplot2 R® (WICKHAM e SIEVER, 2009).

2.5. Anotação gênica e enriquecimento funcionais

O pacote R GALLO v. 1.3 (FONSECA et al., 2020) foi usado para determinar os genes presentes em cada CNVR significativa, considerando $\pm 500\text{Kb}$ da posição inicial e final da CNVR, utilizando o EquCab3.0 como referência. Também foi utilizado este pacote para analisar o efeito das CNVR em loci de características quantitativas (QTL), esta análise exige um arquivo gff do banco de dados AnimalQTL, que contém as posições dos loci de características quantitativas do equino (EquCab3.0). A função `find_genes_qtls_around_markers` do pacote foi usada para anotar a CNVR nos loci de características quantitativas (FONSECA et al., 2020).

Após foi utilizado o pacote biomaRt em R® para criar os genes ortólogos humanos para posteriormente utilizar essa lista na ferramenta VarElect. Para a enriquecimento funcional, a ferramenta VarElect foi usada para determinar quais genes no banco de dados GeneCards (<https://ve.genecards.org/>) estão associados às palavras-chave de acordo com cada pontuação pesquisada. Para isso foram utilizadas as palavras-chave: pontuação da altura (*height OR stature OR score*), pontuação do temperamento (*temperament OR behavior OR score*), pontuação de qualidade (*quality OR conformation OR morphology OR score*), pontuação das proporções (*proportions OR symmetry OR score*), pontuação da cabeça (*head OR morphology OR score*), pontuação do pescoço (*neck OR conformation OR score*), pontuação do tronco (*body OR score OR conformation OR morphology*), pontuação dos membros (*limbs OR conformation OR score*) e pontuação da marcha (*gait OR locomotion OR score*).

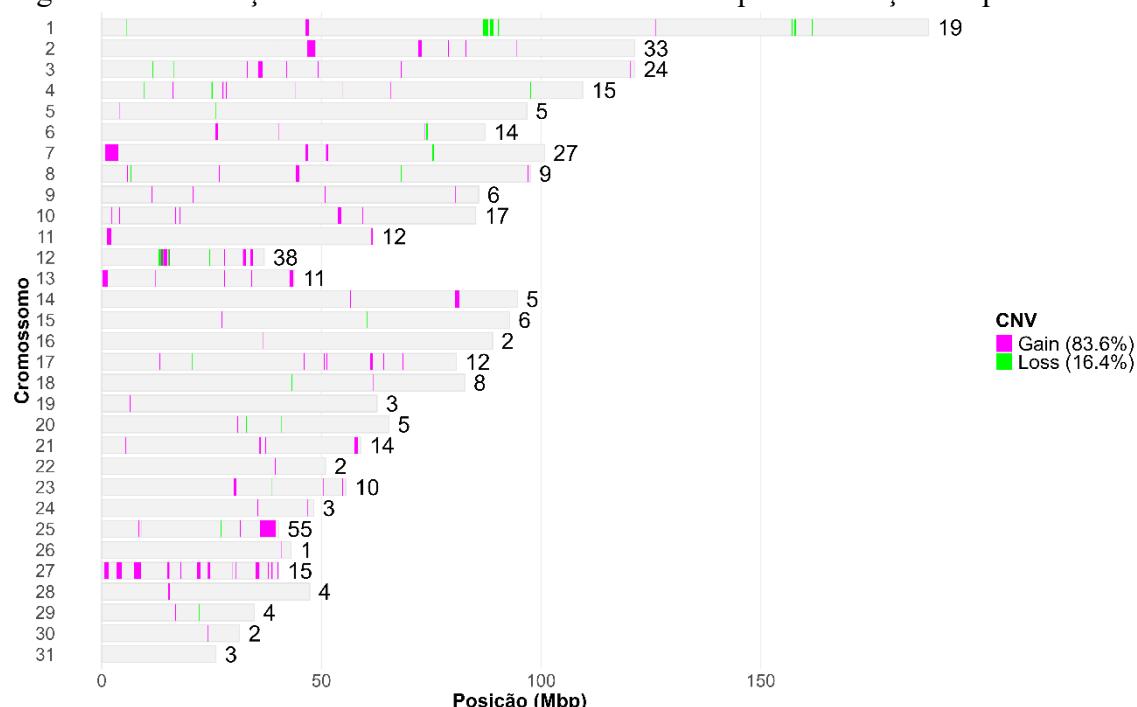
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foi possível detectar, em 239 equinos da raça Campolina 384 Variações no Número de Cópias (CNV), com uma média de 3,2 CNV por indivíduo. As CNV apresentaram tamanhos variando entre 13 Kb e 3,6 Mb, com média de 556,9 Kb e mediana de 160,8 Kb. A distribuição dos tipos de variação indicou predominância de ganhos (83%) em relação às perdas (17%). O número de SNPs por CNV variou de 3 a 84, com média de 14,6 SNPs. A maior concentração de CNV foi observada no cromossomo ECA25 (55 CNV), seguido do ECA12 (38 CNV). Destaca-se uma região no cromossomo ECA2 (posição 47.300.556–48.668.810) como a mais recorrente, presente em 21,3% dos indivíduos avaliados (Figura 1).

Ao analisar os dados do estudo de Schurink et al. (2018), realizado com 222 equinos da raça Friesian utilizando um painel de alta densidade (670.796 SNPs), observa-se que foram detectadas 15.041 CNV, o que evidencia que a densidade do painel de SNP influencia diretamente na quantidade de CNV identificadas. No entanto, as características estruturais dessas variações permaneceram semelhantes, apresentando 85,5% de CNV do tipo ganho e 14,5% de perdas, com tamanhos variando de 1 Kb a 2,73 Mb. Esses resultados indicam que, embora o número de CNV aumente com o uso de painéis mais densos, as métricas relacionadas à proporção entre ganhos e perdas e ao tamanho das CNV não sofrem alterações significativas.

Conforme observado por Metzger et al. (2013), a quantidade de CNVs por cromossomo pode variar de acordo com o método utilizado na análise, bem como com a população estudada. Utilizando o algoritmo PennCNV, os autores verificaram maior concentração e enriquecimento de CNVs nos cromossomos ECA12, ECA1 e, especialmente, ECA13. Outros estudos também detectaram maior concentração de CNV nos ECA1, 12 e 20 (DUPUIS et al., 2013; DOAN et al., 2012; GOSH et al., 2014; WANG et al., 2014; SCHURINK et al., 2018).

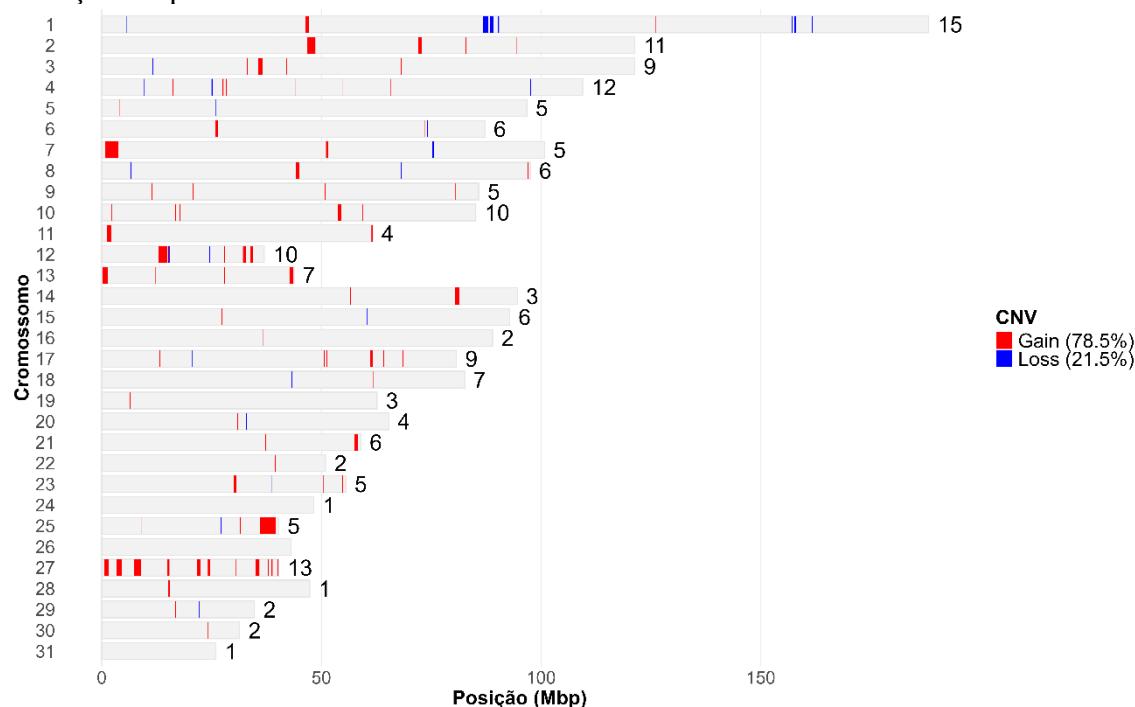
Figura 1. Distribuição das CNV nos cromossomos dos equinos da raça Campolina



*Números na frente de cada barra do cromossomo representam o total de CNV por cromossomo. As barras na cor magenta representam as CNV de ganho, na cor verde as CNV de perdas. e em cinza são as regiões dos cromossomos que não foram detectadas CNV. A barra completa na cor cinza em cada cromossomo representa o tamanho do cromossomo equino (EquCab 3.0).

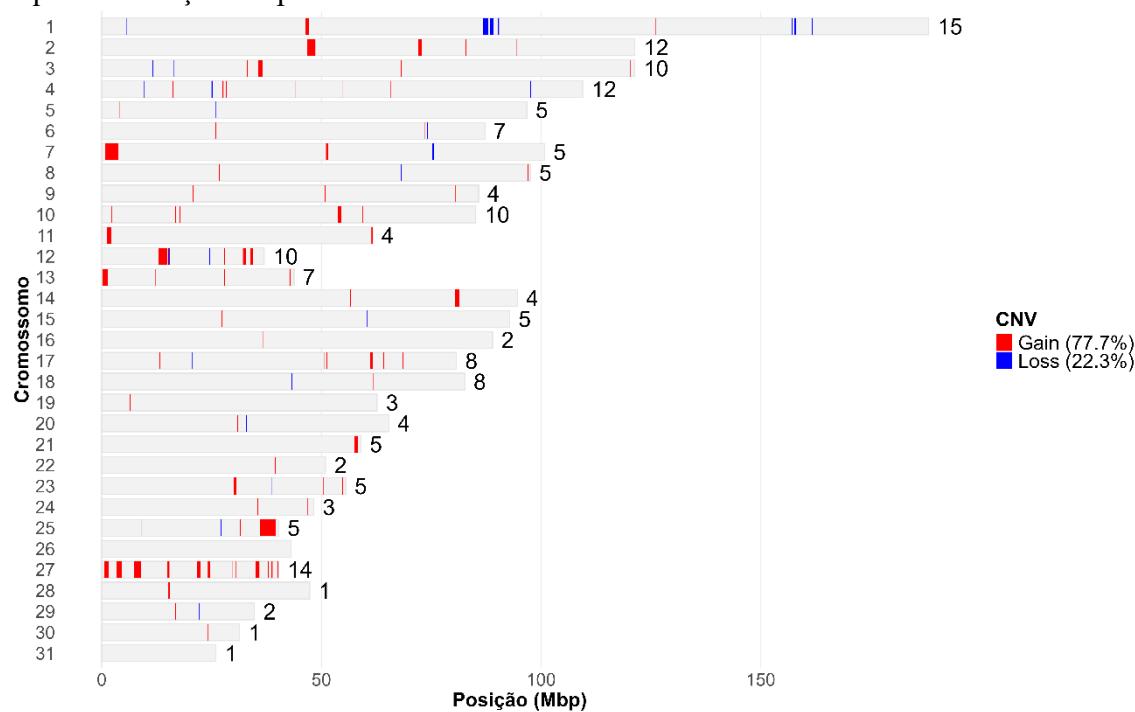
Com relação às pontuações morfológicas e de marcha, diferentes quantidades de regiões de CNV (CNVR) foram identificadas e no ECA26 não foram detectadas nenhuma CNVR para todas as características avaliadas (Figuras 2-9). Para a pontuação de altura, foram observadas 178 CNVR; para temperamento, 180; para qualidade, 196; e para proporção, cabeça e pescoço, 195 CNVR. A pontuação do tronco apresentou 190 CNVR, membros 192 CNVR, e marcha 142 CNVR. Esses números diferentes de CNVR formadas são devido a quantidade de animais com fenótipos utilizada para cada característica.

Figura 2. Distribuição das CNVR para pontuação de altura nos cromossomos dos equinos da raça Campolina



*Números na frente de cada barra do cromossomo representam o total de CNVR por cromossomo. As barras na cor vermelha representam as CNVR de ganho, na cor azul as CNVR de perdas. e em cinza são as regiões dos cromossomos que não foram detectadas CNVR. A barra completa na cor cinza em cada cromossomo representa o tamanho do cromossomo equino (EquCab 3.0).

Figura 3. Distribuição das CNVR para pontuação de temperamento nos cromossomos dos equinos da raça Campolina

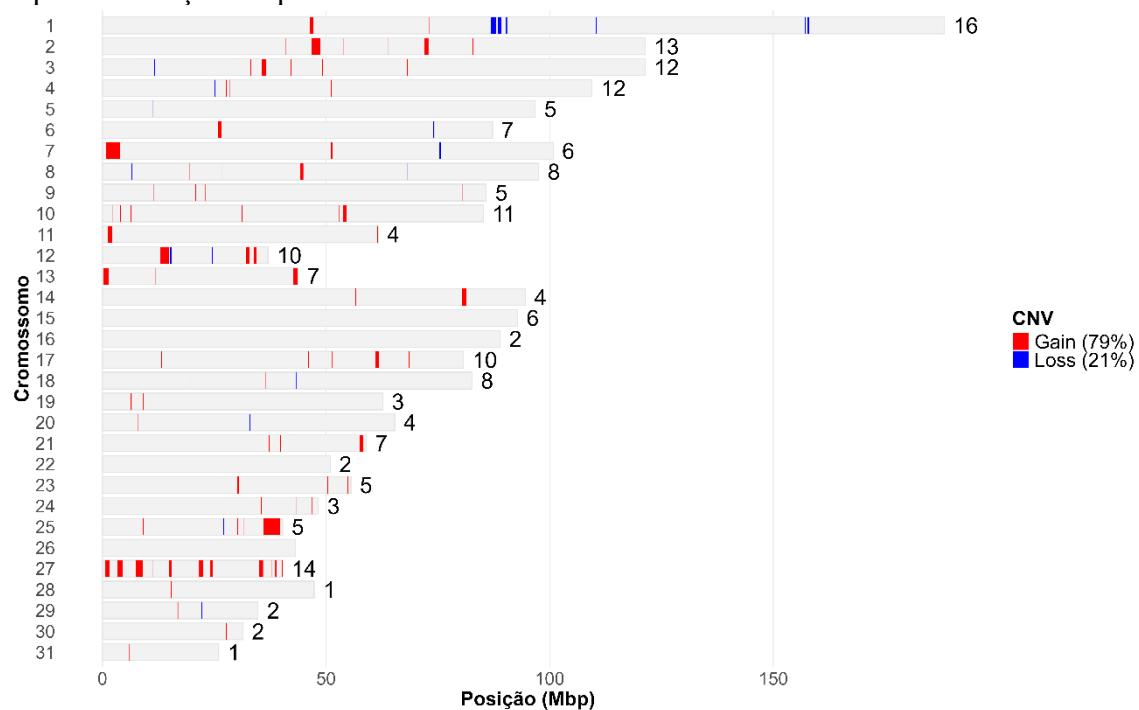


*Números na frente de cada barra do cromossomo representam o total de CNVR por cromossomo. As barras na cor vermelha representam as CNVR de ganho, na cor azul as CNVR de perdas. e em cinza são as regiões

dos cromossomos que não foram detectadas CNVR. A barra completa na cor cinza em cada cromossomo representa o tamanho do cromossomo equino (EquCab 3.0).

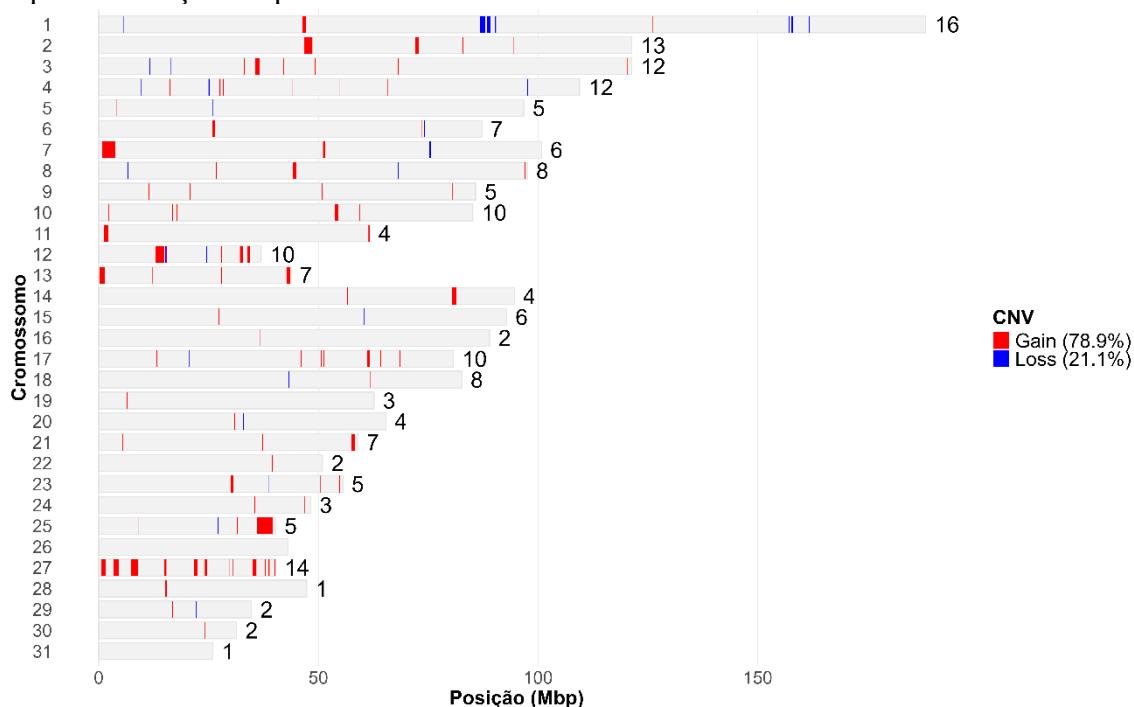
Comparando as CNVR detectadas nos escores avaliados percebe-se que mesmo possuindo quantidade diferentes quantidade de indivíduos sendo utilizados, as CNVR detectadas nos ECA12, ECA16, ECA19 e ECA28 não modificaram. E as que mais se modificaram foram nos ECA3 e ECA8 (Figuras 2-9). Confirmando que na presença de mais animais sendo avaliados há um maior número de detecção, já que para que seja considerada uma CNVR, neste estudo, há uma necessidade de ocorrência em pelo menos 2% da população.

Figura 4. Distribuição das CNVR para pontuação de qualidade nos cromossomos dos equinos da raça Campolina



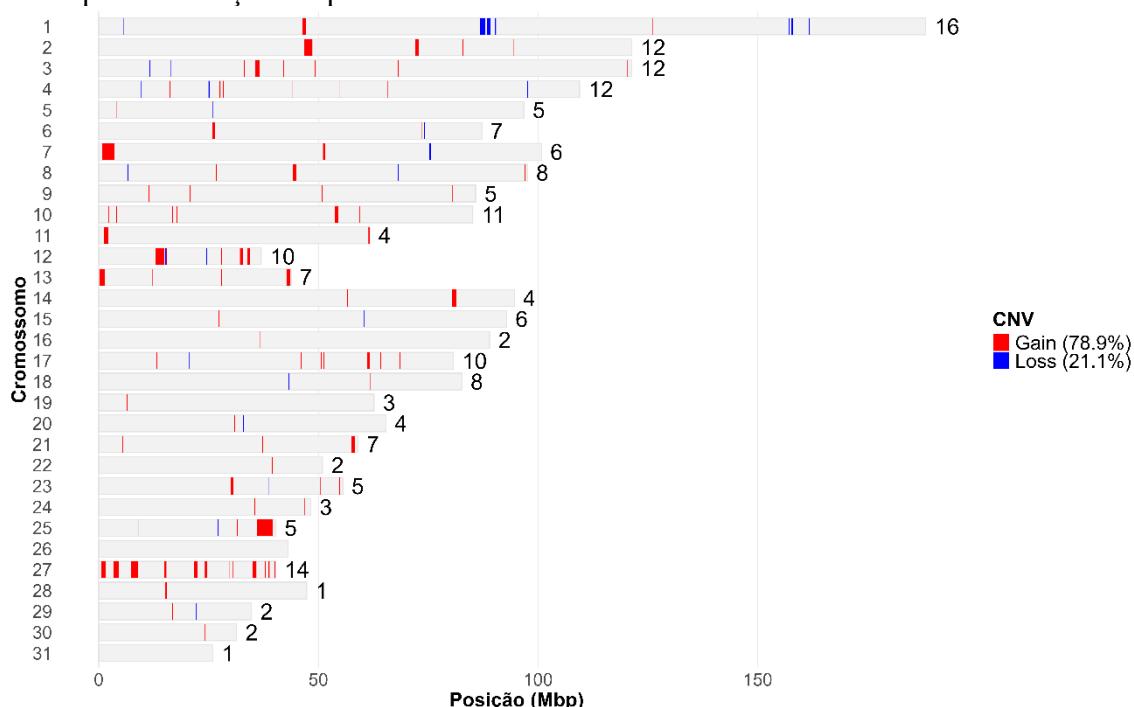
*Números na frente de cada barra do cromossomo representam o total de CNVR por cromossomo. As barras na cor vermelha representam as CNVR de ganho, na cor azul as CNVR de perdas. e em cinza são as regiões dos cromossomos que não foram detectadas CNVR. A barra completa na cor cinza em cada cromossomo representa o tamanho do cromossomo equino (EquCab 3.0).

Figura 5. Distribuição das CNVR para pontuação de proporções nos cromossomos dos equinos da raça Campolina



*Números na frente de cada barra do cromossomo representa o total de CNVR por cromossomo. As barras na cor vermelha representam as CNVR de ganho, na cor azul as CNVR de perdas. e em cinza são as regiões dos cromossomos que não foram detectadas CNVR. A barra completa na cor cinza em cada cromossomo representa o tamanho do cromossomo equino (EquCab 3.0).

Figura 6. Distribuição das CNVR para pontuação de cabeça e pescoço nos cromossomos dos equinos da raça Campolina



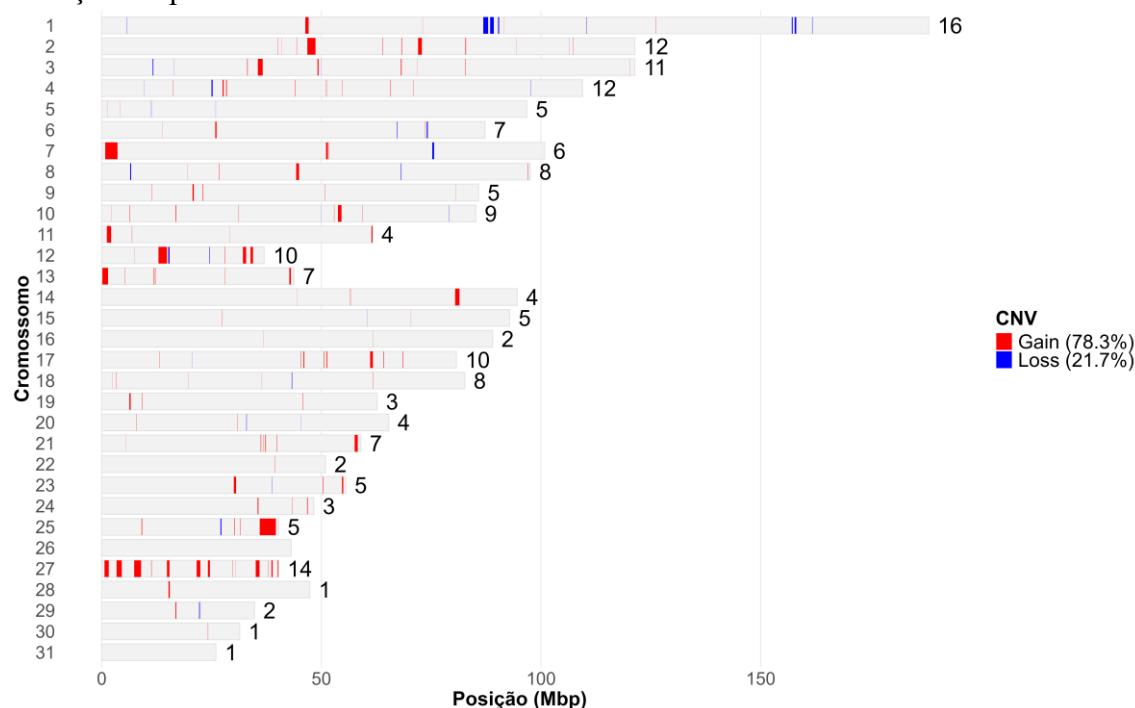
*Números na frente de cada barra do cromossomo representa o total de CNVR por cromossomo. As barras na cor vermelha representam as CNVR de ganho, na cor azul as CNVR de perdas. e em cinza são as regiões

dos cromossomos que não foram detectadas CNVR. A barra completa na cor cinza em cada cromossomo representa o tamanho do cromossomo equino (EquCab 3.0).

Estudos anteriores apontaram maior cobertura de CNVRs nos cromossomos ECA12, ECA17 e ECA26 (DOAN et al., 2012; GOSH et al., 2014; WANG et al., 2014; SCHURINK et al., 2018). No presente estudo, entretanto, o ECA1 apresentou maior cobertura, possivelmente devido à diferença racial entre os animais analisados, já que os estudos anteriores envolveram múltiplas raças de cavalos.

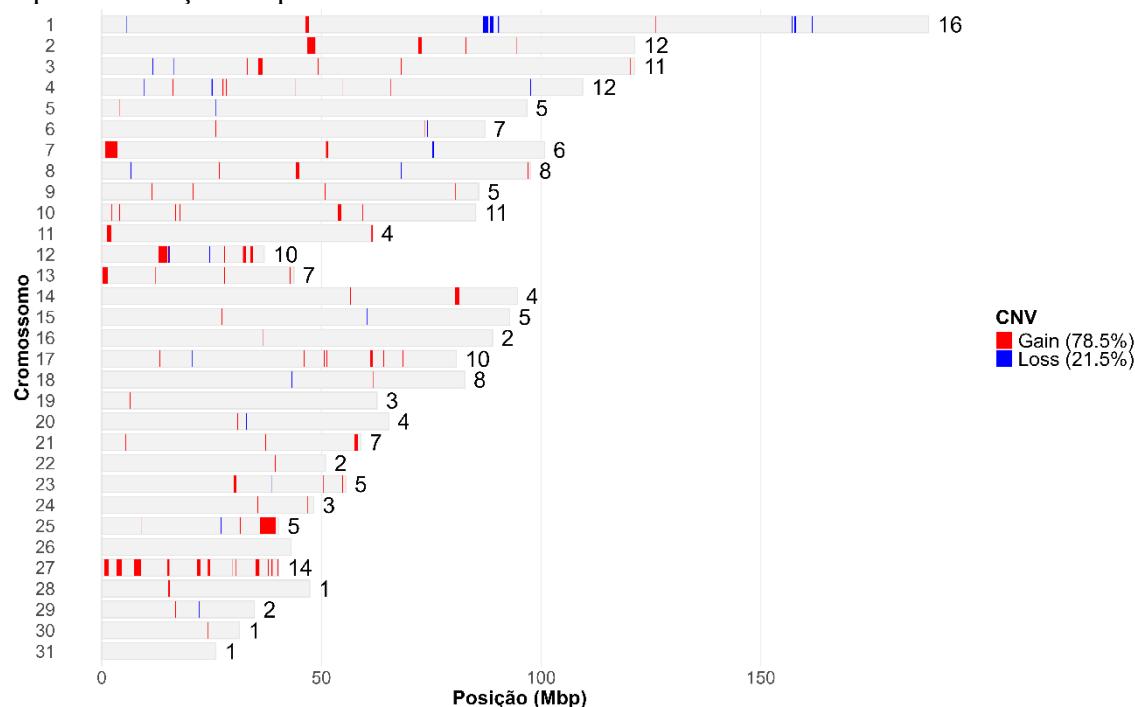
Acrescenta-se que, fatores como consanguinidade, distância genética e diversidade entre as raças avaliadas podem influenciar a presença de variantes associadas a adaptações específicas ou a características selecionadas em diferentes sistemas de criação (SCHURINK et al., 2018), o que pode explicar as variações observadas nas CNVs, CNVRs e suas respectivas métricas.

Figura 7. Distribuição das CNVR para pontuação de tronco nos cromossomos dos equinos da raça Campolina



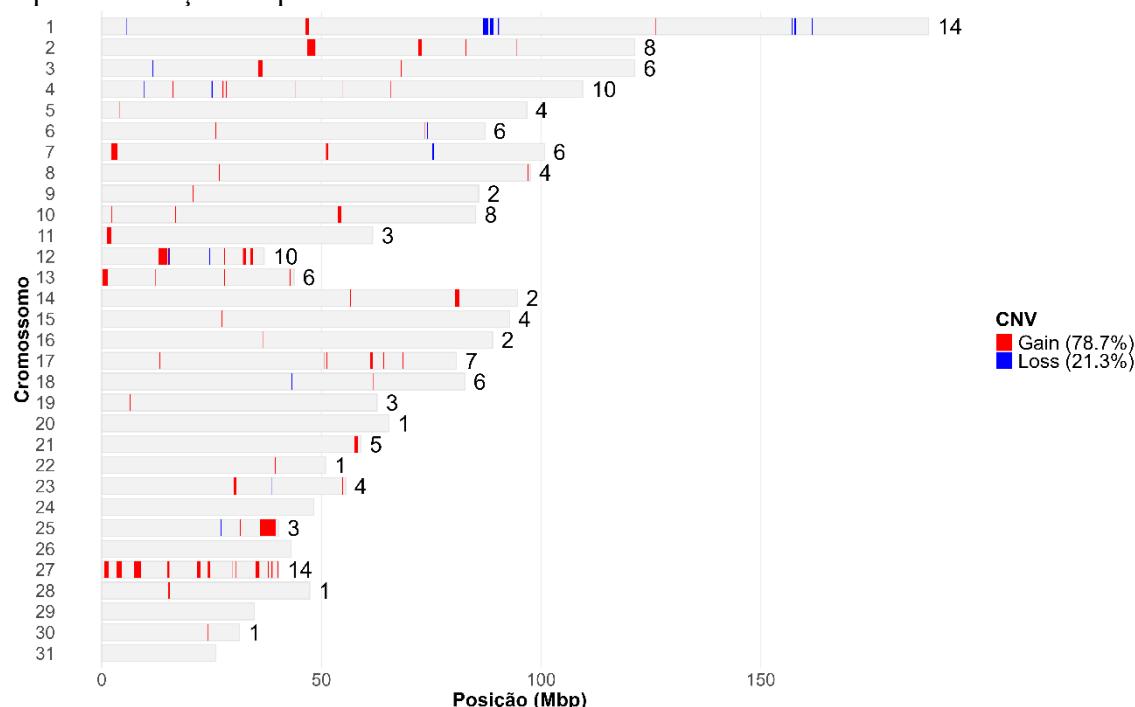
*Números na frente de cada barra do cromossomo representam o total de CNVR por cromossomo. As barras na cor vermelha representam as CNVR de ganho, na cor azul as CNVR de perdas. e em cinza são as regiões dos cromossomos que não foram detectadas CNVR. A barra completa na cor cinza em cada cromossomo representa o tamanho do cromossomo equino (EquCab 3.0).

Figura 8. Distribuição das CNVR para pontuação de membros nos cromossomos dos equinos da raça Campolina



*Números na frente de cada barra do cromossomo representam o total de CNVR por cromossomo. As barras na cor vermelha representam as CNVR de ganho, na cor azul as CNVR de perdas. e em cinza são as regiões dos cromossomos que não foram detectadas CNVR. A barra completa na cor cinza em cada cromossomo representa o tamanho do cromossomo equino (EquCab 3.0).

Figura 9. Distribuição das CNVR para pontuação de marcha nos cromossomos dos equinos da raça Campolina



*Números na frente de cada barra do cromossomo representam o total de CNVR por cromossomo. As barras na cor vermelha representam as CNVR de ganho, na cor azul as CNVR de perdas. e em cinza são as regiões

dos cromossomos que não foram detectadas CNVR. A barra completa na cor cinza em cada cromossomo representa o tamanho do cromossomo equino (EquCab 3.0).

No que diz respeito à associação entre CNVR e a pontuação de altura, foram detectadas 12 regiões significativamente associadas, todas correspondentes a duplicações. Dentre essas, três CNVR estiveram relacionadas à redução do escore morfológico dos cavalos Campolina. Quatro dessas regiões foram exclusivas dessa característica, podendo contribuir de forma mais específica para a explicação da variação fenotípica observada. As CNVR exclusivas foram: CNVR_gain_78 (ECA14:39.190.213–39.196.856), CNVR_gain_27 (ECA4:28.319.273–28.471.827), CNVR_gain_23 (ECA3:71.810.834–71.860.286) e CNVR_gain_84 (ECA15:70.386.925–70.413.235). Os genes presentes nessas regiões e apontados como possíveis candidatos para esse fenótipo foram: *SMAD5* (ECA14), *PCLO* (ECA4), *TECRL* (ECA3) e *MPV17* (ECA15) (Tabela 3 e Figura 10).

Em relação aos genes que foram associados a pontuação de altura dois deles se destacam por serem relatados anteriormente com baixa estatura, são o *SMAD5* (*SMAD Family Member 5*) e *MPV17* (*Mitochondrial Inner Membrane Protein MPV17*). Embora o *PCLO* (*Piccolo Presynaptic Cytomatrix Protein*) e *TECRL* (*Trans-2,3-Enoyl-CoA Reductase Like*) não apresentarem funções diretas no desenvolvimento e formação óssea, eles podem estar agindo de forma indireta (FENSTER e GARNER, 2002; DEVALLA et al., 2016). O gene *SMAD5* é um mediador intracelular da sinalização BMP, que atua como regulador da placa de crescimento durante a ossificação endocondral (processo de formação óssea a partir de cartilagem) (MASSAGE et al., 2005; RETTING et al., 2009). Além disto, este gene aumenta a expressão de *ALG5* para melhorar a diferenciação osteogênica (LI et al., 2025). Já o gene *MPV17* está associado a ocorrência de Síndromes de depleção de DNA mitocondrial hepatocerebral em humanos, que um dos fenótipos característicos é o retardo no crescimento, este gene codifica uma proteína da membrana interna mitocondrial com função ainda desconhecida na manutenção do DNA mitocondrial (UUSIMAA et al., 2014).

Este escore está relacionado a avaliação da medida de altura na cernelha, se o animal possui altura mínima aos 36 meses para os machos igual a 1,52m, fêmeas de 1,45m e castrados de 1,50m (ABCCCAMPOLINA, 2018). Portanto, os genes candidatos para explicar a variação desta característica possuem relação com o crescimento.

Para a pontuação de temperamento, foram identificadas 14 CNVR significativamente associadas a esse fenótipo, das quais apenas uma corresponde a uma deleção (CNVR_loss). A maioria dessas regiões contribui para o aumento do escore de

temperamento. Cinco CNVR foram exclusivas dessa característica: CNVR_gain_57 (ECA10: 52875688–52932179), CNVR_gain_45 (ECA8:26.731.345–26.804.076), CNVR_loss_5 (ECA1:110.384.039–110.459.469), CNVR_gain_101 (ECA19:9.108.960–9.187.235) e CNVR_gain_102 (ECA19:45.762.742–45.847.302). Os genes candidatos relacionados a essas regiões foram *GRIK2* (ECA10), *SCARB1* (ECA8), *MAGEL2* (ECA1), *BCHE* e *GAP43* (ECA19) (Tabela 4 e Figura 10).

O gene *GRIK2* (*Glutamate Ionotropic Receptor Kainate Type Subunit 2*), codifica uma subunidade de receptores de glutamato, que atua em transmissão sináptica excitatória, plasticidade neuronal e regulação de comportamentos emocionais e cognitivos (MOTAZACKER et al., 2007; XU et al., 2021). Este gene está associado à deficiência intelectual autossômica recessiva, diminuição do medo e da memória, ansiedade, desespero, domesticação, interação social, comportamento esportivo, temperamento (KASAI et al., 2003; MOTAZACKER et al., 2007; SHALTIEL et al., 2008; KAMPRATH et al., 2010; CARNEIRO et al., 2014; XU et al., 2021; CHEN et al., 2023).

Para o gene *SCARB1* (*Scavenger Receptor Class B Member 1*) existe estudo em bovinos envolvendo este gene ao temperamento (LITTLEJOHN et al., 2020). É um gene que codifica um receptor de membrana plasmática e medeia a captação de colesterol, mutações neste gene podem estar relacionadas a causar uma forma atípica de síndrome de Rett que possui como sintomas convulsões, distúrbios motores graves, comportamento semelhante ao autismo (ACTON et al., 1996; LYST e BIRD, 2015; IWAMA et al., 2019; NUOTTAMO et al., 2022).

O gene *MAGEL2* (*MAGE Family Member L2*) é expresso no hipotálamo, e relacionado à regulação do ritmo circadiano, alimentação, comportamento social e neurodesenvolvimento (Moore et al., 2002). Alterações neste gene causam a Síndrome de Prader-Willi e formas de deficiência intelectual com alterações comportamentais graves (GUNAY-AYGUN et al., 2001; EIHOLZER e WHITMAN, 2004; GOLDSTONE, 2004; MERCER et al., 2009). Em bovinos este gene está associado ao temperamento (COSTILLA et al., 2020).

O gene *BCHE* (*Butyrylcholinesterase*) codifica a enzima butirilcolinesterase (BChE). Indivíduos com deficiências na BChE são geralmente assintomáticos, porém foi observado uma sensibilidade aumentada ao relaxante muscular suxametônio (LI et al., 2006). Pesquisas indicam que esta enzima possui papéis específicos tanto na neurotransmissão quanto na desintoxicação (MASSON e LOCKRIDGE, 2010). Está

presente no hipocampo, amígdala e tálamo, onde pode complementar ou até substituir a função da acetilcolinesterase (LI et al., 2000; MESULAM et al., 2002; DARVESH et al., 1998; DARVESH e HOPKINS, 2003). Além disso, sugere uma atuação ativa no controle da transmissão colinérgica e possivelmente na plasticidade sináptica e funções cognitivas (MESULAM, 2000; AULD e ROBITAILLE, 2003). A presença abundante de BChE possui papel como enzima de desintoxicação, atuando na neutralização de organofosforados, alcaloides vegetais e outras toxinas ambientais (LOCKRIDGE e MASSON, 2000; SAXENA et al., 2006).

O gene *GAP43* (*Growth Associated Protein 43*) codifica uma proteína expressa durante o crescimento axonal e plasticidade sináptica, que é importante para a formação da memória, aprendizagem e adaptação ao ambiente (DE LA MONTE et al., 1995). Em humanos, alterações neste gene estão relacionadas à deficiência intelectual (DI), distúrbios do neurodesenvolvimento, baixa estatura e anormalidades esqueléticas, já em animais afeta a capacidade de aprendizagem e memória espacial (PASCALE et al., 2004; NODA et al., 2024).

O escore de temperamento, segundo a ABCCCampolina (2018), avalia as características do equino de ser um animal dócil, ativo de fácil manejo e equitação. Portanto, os genes candidatos descritos, por possuírem funções voltadas para a parte comportamental e neurológicas são capazes de explicar esta pontuação.

A pontuação de qualidade revelou seis CNVR significativamente associadas ao fenótipo, sendo duas delas regiões de perda alélica. A presença de duas dessas CNVR resultou em diminuição do escore avaliado. Três CNVR foram exclusivas dessa característica: CNVR_gain_5 (ECA1: 126089428–126160051), CNVR_loss_16 (ECA6: 26076249–26081303) e CNVR_gain_136 (ECA25: 35967530-39633199). Os genes apontados como candidatos nessas regiões foram *MAP2K5* (ECA1), *PDCD1* (ECA6) e *PLXDC2* (ECA29) (Tabela 5 e Figura 10).

De acordo com o preconizado pela ABCCCampolina (2018) a qualidade é uma característica em que o cavalo será avaliado por apresentar-se sadio, com bom desenvolvimento muscular, mas sem exageros, ossatura forte e sem calosidades ou desvios, possuir pelos brilhantes e pouco tecido conjuntivo entre a pele e os músculos e ossos. Portanto é um fenótipo que está relacionado a uma avaliação do equino como um todo, ou seja, ossatura, musculatura, saúde, aparência.

O gene *MAP2K5* (*Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 5*) é uma proteína quinase de especificidade dupla que pertence à família da quinase MAP, é expressa

abundantemente no coração e músculos esqueléticos, possuindo papel importante na diferenciação das células musculares, além da neuroproteção de neurônios dopaminérgico (ZHOU et al., 1995; DINEV et al., 2001; CAVANAUGH et al., 2006; WINKELMANN et al., 2007). Mutações neste gene estão associadas a síndrome das pernas inquietas (Kang et al., 2018), regulação do sistema adiposo (CHEN et al., 2014), esclerose lateral amiotrófica (JO et al., 2017) e risco de obesidade (LV et al., 2015). E conforme já elucidado sobre a função do gene *MAP2K2*, e por pertencer a mesma família, o gene *MAP2K5*, possuindo, então, relação com o crescimento embrionário, morfogênese de tecidos, processo de ativação de fatores de crescimento (RAMOS, 2008; URQUÍ et al., 2014). Além dessas associações, um gene da mesma família, também já foi associado ao crescimento em suínos (MENG et al., 2016).

O gene *PDCD1* (*Programmed Cell Death 1*) codifica uma proteína de membrana de superfície celular da superfamília de imunoglobulinas, portanto atua majoritariamente no sistema imune, atua também como regulador negativo primário da função efetora de células T anticâncer (GREENWALD et al., 2005; OKAZAKI e HONJO, 2006; SHARPE et al., 2007; AHMADZADEH et al., 2009). Além de estar associado a diferentes tipos de câncer humanos (MIAO et al., 2020), em equinos está relacionado a persistência a longo prazo do vírus da arterite equina (CAROSSINO et al., 2019).

O gene *PLXDC2* (*Plexin Domain Containing 2*) codifica proteínas de domínio transmembrana da superfície celular e conferem ligação à superfície celular com o PEDF (CHENG et al., 2014). Aumentam em expressão durante a senescência celular, negativamente relacionado com a transformação de células malignas em tumores, orientação de axônio, marcadores de células-tronco adultas, mitógeno para neuroprogenitores, relacionado também ao crescimento, proliferação, transformação e morte celular (SCHWARZE et al., 2005; NOH, 2006; HALLSTROM et al., 2008; MCMURRAY et al., 2008; MILLER-DELANEY et al., 2011). Em ovelhas foram associados ao peso corporal pós-desmame (ALMASI et al., 2021). E em aves ao tamanho do corpo de médio porte (LUO et al., 2024). Portanto, como essa pontuação engloba a avaliação de distintas regiões do corpo, estes genes candidatos por terem funções divergentes podem explicar a complexidade desta característica.

Na análise da pontuação de proporções, foram detectadas oito CNVR associadas a essa característica, todas correspondentes a regiões de ganho, ou seja, duplicações alélicas. No entanto, apenas três dessas CNVR contribuíram para o aumento do escore. Embora nenhuma CNVR tenha sido exclusiva dessa medida, destaca-se uma região no

cromossomo ECA2, que apresentou relevância particular. Os genes candidatos localizados nessa região foram *NEFL* e *GNRHI* (Tabela 6 e Figura 10).

O gene *NEFL* (*Neurofilament Light Chain*) codifica uma proteína do núcleo do neurofilamento que fornece estabilidade estrutural aos neurônios (ZHU et al., 1997; STONE et al, 2021). Está associada a muitos distúrbios neurodegenerativos como lesão do neurônio motor mediada por autoimunidade, esclerose lateral amiotrófica, doença de Charcot-Marie-Tooth, atrofia muscular espinhal relacionada ao 5q, paraplegia espástica, doença de Alzheimer e de Parkinson (LIU et al., 2009; PERROT e EYER, 2009; HAWLEY et al., 2019). Em estudo com suíno mostrou que este gene desempenha papel importante no desenvolvimento do músculo esquelético e na morfogênese embrionária (YUAN et al., 2021).

O gene *GNRHI* (*Gonadotropin Releasing Hormone 1*) é responsável por codificar o pré-pró-hormônio que é processado para produzir o hormônio GnRH (CHAN et al., 2009). Mutações neste gene estão associadas ao hipogonadismo hiogonadotrófico idiopático, caracterizada pela incapacidade de atingir a puberdade (CHAN et al., 2009). Já em ovinos este gene está relacionado as características de crescimento na maturidade sexual (ALJUBOURI et al., 2020).

A avaliação de proporções é realizada para definir se diferentes partes do corpo estão balanceadas, ou seja, se a relação entre os comprimentos da cabeça, pescoço e espádua tem medidas aproximadas; entre comprimento dorso-lombo e garupa e largura da garupa dimensões próximas, além de serem ligeiramente inferiores ao comprimento da cabeça; a altura na cernelha e comprimento do corpo, altura de costados e vazio sub-esternal precisam ter medidas equivalentes (ABCCCAMPOLINA, 2018). Desta forma, esses dois genes são capazes de explicar a variação deste escore, pois possuem funções relacionadas com a morfogênese embrionária, ao desenvolvimento muscular e ao crescimento.

Para explicar a pontuação de cabeça, foram identificadas sete CNVR associadas, das quais apenas uma corresponde a uma região de perda alélica. A presença dessas CNVR está relacionada à diminuição do escore. Não foram observadas CNVR exclusivas para essa característica, porém a região localizada no ECA7 apresentou o maior pico no gráfico de Manhattan. Os genes candidatos associados a esse fenótipo foram *STK11* e *MAP2K2* (Tabela 7 e Figura 10).

O gene *STK11* (*Serine/Threonine Kinase 11*), também chamado de *LKB1*, participa da cascata da proteína quinase ativada por AMP, regulando positivamente sua

expressão, sendo capaz de atenuar o efeito pró-adipogênico do miR-424, e assim, em bovinos, tem potencial para a regulação da adipogênese (WANG et al., 2020). Está envolvida na regulação de vários processos biológicos, como metabolismo energético, apoptose, biossíntese de ácidos graxos, proliferação e polaridade do ciclo celular, regulação e desenvolvimento celular (TIAINEN et al., 1999; KARUMAN et al., 2001; HAWLEY et al., 2003; THOMSON et al., 2007; FIGUEROA-GONZÁLEZ et al., 2020). Mutações neste gene estão relacionadas a ocorrência de síndrome de Peutz-Jeghers (HUANG et al., 2015), pode estar envolvida na progressão de hiperplasia glandular endocervical lobular para adenocarcinoma de desvio mínimo (TAKATSU et al., 2013). Ou seja, possui padrão pleiotrópico.

Já o gene *MAP2K2* (*Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 2*), assim como descrito no capítulo 1, está envolvido no processo de crescimento ósseo. Mutações deste gene foram associadas a displasias esqueléticas, caracterizada por formação, crescimento e remodelações anormais da cartilagem e/ou osso (SONG e MAHER, 2007), em humanos e bovinos. Mutações neste gene causam crescimento retardado, dimorfismos esqueléticos, incluindo face longa e estreita e encurtamento da coluna vertebral (JACINTO et al., 2021), câncer de cabeça e pescoço, que afeta diferentes áreas como cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe (LEEMANS et al., 2011; FIGUEROA-GONZÁLEZ et al., 2020). Um gene da mesma família já foi associado ao crescimento em suínos (MENG et al., 2016).

Este escore é avaliado, como descrito no material e métodos, como um somatório de várias regiões da cabeça, então se ela é harmoniosa e proporcional ao comprimento, largura e altura. Se possui contornos ósseos nítidos e suaves. Devendo possuir características que respeitem o dimorfismo sexual. Forma trapezoidal, possuindo a distância da parte caudal maior que a parte rostral. O perfil deve ser retilíneo na frente e suavemente convexilíneo no chanfro. As orelhas devem ter textura delicada, tamanho e afastamento proporcionais às dimensões da cabeça. Já a frente tem que ser ampla e plana. As ganachas precisam estar bem definidas e apresentar dimorfismo sexual. Os olhos devem ser afastados, elípticos, móveis e expressivos. As narinas precisam ser amplas, flexíveis e afastadas. E a boca, de abertura média com lábios móveis, firmes e justapostos (ABCCAMPOLINA, 2018). Desta forma, os genes descritos por estarem envolvidos em processos ligados a desenvolvimento da parte da cabeça são fortes candidatos a esta característica.

Em relação à pontuação de pescoço, foram necessárias 14 CNVR, incluindo duas regiões de perda alélica. Destaca-se que três dessas variações estão associadas ao aumento do escore. Foram identificadas cinco CNVR exclusivas para essa característica: CNVR_gain_91 (ECA15: 54770726–54776010), CNVR_gain_64 (ECA10:31.175.282–31.239.758), CNVR_gain_40 (ECA6:13.865.696–13.881.828), CNVR_loss_30 (ECA12:24.501.162–24.597.498) e CNVR_gain_144 (ECA27:30.534.181–30.565.449). Os genes candidatos presentes nessas regiões foram *CAMKMT* (ECA15), *SENP6* (ECA10), *NYAP2* (ECA6), *TMEM216* (ECA12) e *U1 snRNA* (ECA27) (Tabela 8 e Figura 10).

O gene *CAMKMT* (*Calmodulin-Lysine N-Methyltransferase*) participa do ciclo celular e do desenvolvimento, através da regulação da produção de calmodulina, também desempenha papel na via de sinalização dependente de cálcio e modificações pós-transcricionais (MAGNANI et al., 2010). Está envolvida nas atividades das células musculares que são reguladas pela ligação de cálcio (HILLIER et al., 2005) Além disso, está correlacionada a área de superfície óssea e a adesão de células lisas vasculares (ABDELMOHSEN et al., 2009). Foi associado a características de crescimento e ganho de peso pós-desmame de ovelhas (ZHANG et al. 2013; MA et al., 2016). Um estudo relatou que um fenótipo intermediário à síndrome de hipotonia-cistinúria e à síndrome de deleção 2p21, caracterizadas por hipotonia neonatal e infantil, atraso de crescimento e deficiência no hormônio do crescimento foi causado por deleções neste gene (BARTHOLDI et al. 2013).

O gene *SENP6* (*SUMO Specific Peptidase 6*) é uma protease de sumoilação (SUMO) que atua como um regulador do envelhecimento e desenvolvimento esquelético (Li et al., 2018). Foi associado a longevidade em bovinos (ZHANG et al., 2021), tamanho de ninhada das ovelhas (SALEHIAN-DEHKORDI et al., 2021) e osteoartrite grave em humanos (ZEGGINI et al., 2012)

O gene *NYAP2* (*Neuronal Tyrosine-Phosphorylated Phosphoinositide-3-Kinase Adaptor 2*) é expresso predominantemente em neurônios em desenvolvimento, medeia a remodelação do citoesqueleto da actina após ativação por PIP3 e Rac1 (YOKOYAMA et al., 2011). Em suínos foi associado ao crescimento (Meng et al., 2016), este gene também está relacionado ao tamanho do cérebro, alongamento dos neuritos e a morfogênese cerebral (YOKOYAMA et al., 2011).

O gene *TMEM216* (*Transmembrane Protein 216*) codifica uma pequena proteína transmembrana tetraspan não caracterizada, e mutações neste gene ocasionam defeito da

ciliogênese (VALENTE et al., 2010). Possui associação com a Síndrome de Joubert que caracteriza-se por anomalias variáveis, como atraso no desenvolvimento, ataxia, respiração anormal, hipotonia, malformações do crânio, entre outras (MARIA et al., 1999; VALENTE et al., 2010). Também está relacionado a Síndrome de Meckel-Gruber, na qual um dos fenótipos pode incluir o pescoço curto, displasia esquelética, incluindo retardo de crescimento intrauterino ou arqueamento dos ossos longos (BRUGMANN et al., 2010; VALENTE et al., 2010).

É importante destacar o papel dos RNA não codificantes, incluindo pequenos RNAs (snRNAs), na regulação da expressão gênica (KWEK et al., 2002). Um estudo revelou que o U1 snRNA atua na regulação da transcrição da RNA polimerase II, além do seu papel no processamento do RNA (KWEK et al., 2002). Portanto, esse snRNA presente nesta CNVR pode estar atuando na regulação da expressão dos genes que atuam na variação da pontuação do pescoço.

O escore de pescoço, foi gerado conforme descrito na seção anterior como o somatório de distintas regiões que o compõem, e segundo a ABCCCampolina (2018), deve ter direção oblíqua, ser leve e musculado, além de apresentar características que respeitem o dimorfismo sexual. Em relação a borda superior deve ser ligeiramente convexilíneo e sem acúmulo exagerado de tecido adiposo. A borda inferior deve ser ligeiramente côncava tendendo a retilínea. Deve possuir ligação harmoniosa e definida à cabeça e a inserção nos terços médio e superior do tronco. Além de ter dimensões proporcional à cabeça, espádua, dorso-lombo e garupa. Portanto, devido as funções descritas de cada gene candidato, é possível aturem na formação do pescoço.

Para a pontuação de tronco, seis CNVR foram significativamente associadas, sendo apenas uma delas uma região de perda alélica. Metade dessas regiões contribuíram para o aumento do escore. Três CNVR foram exclusivas dessa característica: CNVR_gain_9 (ECA2:40.954.244–40.982.197), CNVR_gain_2 (ECA1:73.030.922–73.062.549) e CNVR_loss_39 (ECA27:22.760.413–22.760.425). Os genes presentes nessas regiões e considerados candidatos para esse fenótipo foram *TARDBP* (ECA2), *CHRM3* (ECA1) e *ZFP42* (ECA27) (Tabela 9 e Figura 10).

O gene *TARDBP* (*TAR DNA Binding Protein*) codifica a proteína de ligação ao DNA TAR (TDP)-43, a principal proteína das inclusões ubiquitinadas (UBIs) (CORRADO et al., 2009), está envolvido no processo de metabolismo lipídico, transporte molecular e bioquímica de pequenas moléculas, desenvolvimento celular,

crescimento/proliferação e função/manutenção e ligado também ao metabolismo lipídico em bovinos (LINDHOLM-PERRY et al., 2020).

O gene *CHRM3* (*Cholinergic Receptor Muscarinic 3*) codifica os receptores muscarínicos M3 que são expressos em regiões do cérebro que regulam a homeostase da insulina (WESTON-GREEN et al., 2012). Em iaques está presente em regiões de CNVs associadas a qualidade da carne e crescimento (ZHANG et al., 2016; GOSHU et al., 2020). Além disso, ganho de número de cópias do gene *CHRM3* está significativamente associado com maior peso corporal, comprimento, altura e circunferência torácica (GOSHU et al., 2020).

O gene *ZFP42* (*ZFP42 Zinc Finger Protein*) é expresso em células-tronco F9, e a proteína codificada funciona como uma reguladora transcrecional (HOSLER et al., 1989). Está relacionado com o processo de diferenciação e especificação celular embrionário (THOMPSON e GUDAS, 2002).

A avaliação do tronco envolve a observações específicas das partes que o compõe como cernelha, peito, costelas, dorso, lombo, flancos, ventre, ancas e cauda. O tronco do equino da raça Campolina deve ter boas proporções lineares entre as suas partes e bom equilíbrio entre a região anterior e posterior. A cernelha precisa ser longa, larga, bem definida e musculada. O peito deve ser amplo e musculoso. As costelas precisam ser arqueadas e longas, gerando um tórax amplo e profundo. O dorso deve ser bem direcionado, ter comprimento médio, sustentado e musculado, tendo proporção e harmoniosamente ligado à cernelha e lombo. Este deve ser curto, sustentado, bem direcionado e musculado, sendo proporcional e harmoniosamente ligado ao dorso e garupa. Os flancos precisam ser curtos, harmoniosos e bem cobertos. O ventre deve possuir forma arredondada, harmoniosa e pouco levantado na parte posterior. As ancas necessitam ser simétricas e bem cobertas de musculatura. Por fim, a cauda deve ter inserção média, bem implantada e dirigida para baixo (ABCCCAMPOLINA, 2018).

Conforme descrito nos genes candidatos, as funções ligadas ao crescimento, diferenciação celular, desenvolvimento esquelético e muscular, estão relacionadas a composição de características necessárias para uma boa pontuação de tronco. Para a pontuação de membros, oito CNVR foram responsáveis por explicar esse fenótipo, todas correspondentes a regiões de duplicação alélica. Dentre elas, cinco estão associadas ao aumento do escore. Duas CNVR foram exclusivas dessa característica: CNVR_gain_45 (ECA7:51.766.607–51.806.187) e CNVR_gain_52 (ECA8:96.972.189–97.051.716). Os

genes associados a essas regiões foram *KEAP1* (ECA7) e *TXNL4A* (ECA8) (Tabela 10 e Figura 10).

O gene *KEAP1* (*Kelch Like ECH Associated Protein 1*) é um controlador negativo do fator de transcrição NRF2, a via de sinalização KEAP1/NRF2 é considerada como um regulador de genes citoprotetores, incluindo os osteoblastos e osteoclastos. Este gene já foi associado por ocasionar a diminuição da formação óssea, osteopenia em camundongos, ao metabolismo ósseo, tamanho ósseo e densidade óssea (ALAM et al., 1999; SUN et al., 2015; WINKEL et al., 2015; YOSHIDA et al., 2018; YIN et al., 2020).

O gene *TXNL4A* (*Thioredoxin Like 4A*) codifica proteínas associadas ao complexo U5 do spliceossomo (WIECZOREK et al., 2014). Mutações neste gene estão relacionadas com a ocorrência da Síndrome Treacher Collins que apresentam como principais fenótipos anomalias craniofaciais e também podem apresentar defeitos nos membros (WIECZOREK, 2013).

Vale ressaltar que em bovinos, o gene *ZNF521* (*Zinc Finger Protein 521*) foi associado ao escore de vista lateral da perna posterior (WU et al., 2013). Genes da mesma família foram observados neste estudo pertencendo a CNVR_gain_42.

Quando se avalia o escore de membros, é um somatório de características relacionadas as espáduas, braços, codilhos, antebraços, joelhos, garupa, coxas, pernas, jarretes, canelas, boletos, quartelas e cascos. Desta forma, os membros precisam apresentar boas qualidades de proporção entre os diferentes seguimentos ósseos, boa angulação, apresentar bom equilíbrio entre a parte anterior e posterior do tronco, aprumados, boa musculatura e serem bem articulados (ABCCCAMPOLINA, 2018). Os genes listados acima devido as funções previamente descritas possuem capacidade de explicar a funcionalidade das distintas regiões dos membros.

Em relação à pontuação de marcha, foram detectadas seis CNVR significativamente associadas, sendo todas do tipo ganho, embora duas apresentem também perda de alelos. Apenas duas CNVR contribuem para o aumento do escore. Duas dessas regiões foram exclusivas dessa característica: CNVR_gain_49 (ECA11:1.155.732–21.01.380) e CNVR_gain_94 (ECA23:54.693.757–54.989.051). Os genes candidatos identificados foram *ACTG1* (ECA11) e *BICD2* (ECA27) (Tabela 11 e Figura 10).

O gene *ACTG1* (*Actin Gamma 1*) codifica a proteína γ -actina, encontrada no citoesqueleto de todas as células dos mamíferos (LEE et al., 2018). Está relacionado a doença de Parkinson (SAYAD et al., 2024), síndrome cerebrofrontofacial de Baraitser-

Winter (DI DONATO et al., 2016), patogenias que estão relacionadas a problemas na coordenação motora e desenvolvimento locomotor.

O gene *BICD2* (*BICD Cargo Adaptor 2*) desempenha papel fundamental no transporte intracelular de cargas ao atuar como uma proteína adaptadora, ou seja, conecta citoplasmic dynein e kinesina-1 às estruturas celulares que devem ser transportadas ao longo do citoesqueleto de microtúbulos (BAENS e MARYNEN, 1997; HOOGENRAAD e AKHMANOVA, 2016). Atuando no tráfego intracelular de organelas e no posicionamento do aparelho de Golgi, especialmente em neurônios motores (MARTINEZ CARRERA et al., 2018). Está relacionado com a doença de Atrofia Muscular espinhal caracterizada por fraqueza e atrofia muscular desenvolvendo até a perda dos neurônios motores, existe uma variante que acomete mais os membros inferiores, causando fraqueza/atrofia dos pés e pernas (KOBOLDT et al., 2020). Moscas Drosophila com mutações neste gene apresentam defeitos locomotores (MARTINEZ CARRERA et al., 2018).

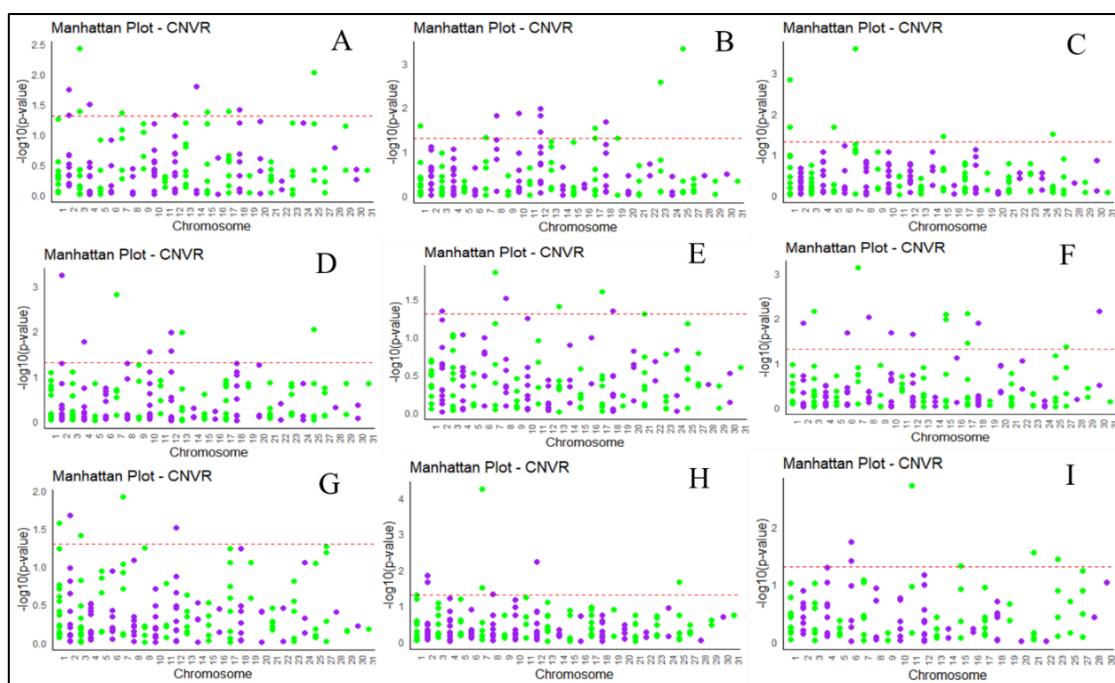
Na avaliação do escore de marcha é verificado se a marcha é natural com deslocamentos nitidamente dissociados a olho nu, com ocorrência de tríplices apoios, é um andamento cômodo, equilibrado, elegante, regular e desenvolta. E para isto são avaliados pontos específicos como a dissociação, diagrama e gesto de marcha; comodidade; estilo; regularidade; e desenvolvimento (ABCCAMPOLINA, 2018). Os genes candidatos descritos acima possuem funções neuro motoras, principalmente, que são essenciais para coordenar todas essas características que compõem a marcha do equino da raça Campolina.

Ao comparar as CNVR em comum entre as diferentes características, observou-se que quatro CNVR são compartilhadas entre as pontuações de cabeça e pescoço (Tabela 12). Esse achado pode estar relacionado ao fato de que é necessário proporção, equilíbrio e harmonia entre essas duas regiões nos equinos (LESBRE, 1920; ABCCAMPOLINA, 2018). A cabeça, sendo a parte mais pesada do corpo, exige um pescoço estruturado para sustentá-la, além de ambas influírem diretamente na locomoção do animal (BACK e CLAYTON, 2013).

Outra CNVR de destaque foi aquela comum às pontuações de pescoço e marcha (Tabela 12). Sabe-se que o movimento do cavalo se inicia pela movimentação do pescoço, e estudos indicam que essa movimentação tem impacto direto na qualidade do andamento (BACK e CLAYTON, 2013).

Na análise de enriquecimento de QTL, identificou-se que diversas CNVR estão localizadas em regiões genômicas previamente associadas a características importantes, como andamentos alternados, osteocondrose, peso corporal, altura na cernelha, desempenho em corrida, fraturas ósseas e distrofia neuroaxonal equina. Esses resultados indicam que as CNVR detectadas podem estar envolvidas em vias biológicas relevantes para a performance, saúde e conformação dos equinos, reforçando a importância dessas CNVR como potenciais marcadores genéticos para seleção das pontuações estudadas.

Figura 10. Gráfico Manhattan das pontuações, com base em um estudo de associação genômica ampla baseado em CNVR em equinos da raça Campolina



A linha pontilhada em vermelho representa o nível de significância ($p<0,05$). **A.** pontuação de altura, **B.** pontuação de temperamento, **C.** pontuação de qualidade, **D.** pontuação de proporções, **E.** pontuação de cabeça, **F.** pontuação de pescoço, **G.** pontuação de tronco, **H.** pontuação de membros e **I.** pontuação de marcha

Tabela 3. CNVR associadas a pontuação de altura em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p value	Genes
CNVR_gain_22	3	68096131	68256654	1.515044	0.003851	<i>TMPRSS11E, TMPRSS11B, TMPRSS11F, TMPRSS11A, YTHDC1, U6</i>
CNVR_gain_122	25	35967530	39633199	0.555279	0.009482	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAP1, KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAP1L1, DPP7, GRINI, TPRN, APC2, SS1, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFI1B, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i>
CNVR_gain_78	14	39190213	39196856	1.795345	0.015984	<i>SLC25A48, IL9, TRPC7, SMAD5, TGFBI, LECT2, FBXL21, Vault</i>
CNVR_gain_10	2	46804200	48668810	0.406451	0.018247	<i>ACTRT2, GABRD, TP73, WRAP73, TPRG1L, MEGF6, ARHGEF16, PRDM16, PEX10, MMEL1, TTC34, PRXL2B, HES5, PANK4, PLCH2, SKI, C2H1orf174, DFFB, CEP104, CCDC27, FAAP20, PRKCZ, CFAP74, TMEM52, GNB1, DK, SLC35E2, CDK11, MIB2, MMP23, FNDC10, SSU72, ATAD3A, ANKRD65, VWA1, TMEM88B, MXRA8, CCNL2, INTS11, DVL1, PUSL1, CPTP, TAS1R3, ACAP3, UBE2J2, SCNN1D, SDF4, C1QTNF12, TNFRSF4, TTLL10, TNFRSF18, RNF223, C2H1orf159, ISG15, AGRN, NOC2L, HES4, SAMD11, KLHL17, PLEKHN1, eca-mir-551a, eca-mir-200b, eca-mir-429, eca-mir-3548, MORN1</i>
CNVR_gain_27	4	28319273	28471827	-1.32531	0.031395	<i>SEMA3E, PCLO, SEMA3A</i>
CNVR_gain_100	18	61797547	61844107	-1.09197	0.03864	<i>ZNF804A</i>

CNVR_gain_89	17	25618086	25634450	2.140983	0.0414	<i>GTF2F2, KCTD4, GPALPP1, NUFIP1, TSC22D1, SNORA31, SNORA31B</i>
CNVR_gain_23	3	71810834	71860286	-2.13624	0.042149	<i>TECRL</i>
CNVR_gain_84	15	70386925	70413235	2.126896	0.042745	<i>CGREF1, EIF2B4, PPM1G, ZNF513, SNX17, TRIM54, UCN, SLC30A3, CAD, ATRAID, SLC5A6, TCF23, PRR30, ABHD1, KHK, AGBL5, EMILIN1, TMEM214, DPYSL5, CENPA, SLC35F6, CIB4, KCNK3, DRC1, SELENOI, ADGRF3, HADHB, HADHA, PREB, MPV17, GTF3C2, OTOF</i>
CNVR_gain_41	7	45367871	45370586	2.116185	0.043632	<i>ADGRE3, ZNF333, CLEC17A, NDUFB7, TECR, PTGER1, DJB1, PKN1, DDX39A</i>
CNVR_gain_68	12	27955419	28030622	2.096383	0.047901	<i>ATL3, MACROD1, RTN3, ZFTA, MARK2, RCOR2, A40, OTUB1, FLRT1, STIP1, FERMT3, TRPT1, NUDT22, DJC4, FKBP2, PPP1R14B, PLCB3, BAD, KCNK4, GPR137, CATSPERZ, PRDX5, ESRRA, CCDC88B, SLC22A11, SLC22A12, NRXN2, PLAAT3</i>
<u>CNVR gain 11</u>	<u>2</u>	<u>53904651</u>	<u>53967999</u>	<u>2.108311</u>	<u>0.048395</u>	<u>ADAM7, NEFM, NEFL, DOCK5, GNRH1, KCTD9, CDCA2</u>

CNVR = região com variações no número de cópias; Chr= cromossomo; BP1= posição inicial; BP2= posição final

Tabela 4. CNVR associadas a pontuação de temperamento em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_122	25	35967530	39633199	0.684268	0.000477	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAP1, KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAPIL1, DPP7, GRIN1, TPRN, APC2, SS1, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSCI, GFIIB, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038,</i>

CNVR_gain_112	23	30062118	30580010	1.618611	0.002714	<i>eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i>
CNVR_gain_68	12	32150003	32860049	0.667751	0.010903	<i>PTPRD, U6, FGF3, MRGPRF, TPCN2, CCND1, LTO1, FGF19, FGF4, GAL, CPT1A, MRPL21, IGHMBP2, ANO1, FADD, PPFIA1, CTTN, SHANK2</i>
CNVR_gain_57	10	52875688	52932179	-2.28884	0.013859	<i>SIM1, GRIK2, ASCC3</i>
CNVR_gain_65	12	12907785	14856740	-0.66028	0.015165	<i>OR5D14D, OR4A16, OR4A47OP, OR4A47CP, OR5G38P, OR5AL1P, OR5M9RP, OR8U8, OR8K78, OR8J3P, OR5M9M, OR5AP2, OR5G37P, OR5L23P, OR8H1, OR5W1G, OR5D17, OR5L22, OR5I1, eca-mir-9114</i>
CNVR_gain_45	8	26731345	26804076	-2.25844	0.015482	<i>TMEM132B, SCARB1, DHX37, BRI3BP, DH10, ZNF664, RFL, NCOR2, eca-mir-9006, AAC8</i>
CNVR_gain_99	18	61797547	61844107	1.247358	0.021083	<i>ZNF804A</i>
CNVR_loss_5	1	1.1E+08	1.1E+08	-0.94937	0.025758	<i>OTUD7A, CHRFAM7A, MAGEL2, NDN</i>
CNVR_gain_90	17	51216713	51368603	2.028901	0.029631	<i>NDFIP2, OBI1, POU4F1, RBM26</i>
CNVR_gain_66	12	15425074	15441333	-1.39657	0.03571	<i>OR4A16, OR4A47OP, OR5T32P, OR4A47CP, OR4B1J, OR8J3H, OR5L1, OR4C202, OR5AS1</i>
CNVR_gain_40	7	795584	3872998	0.354409	0.047975	<i>MLLT1, MOB3A, IZUMO4, AP3D1, MED16, MKNK2, R3HDM4, ACER1, SF3A2, DOT1L, AMH, JSRP1, PEAK3, OAZ1, LINGO3, LSM7, SPPL2B, TMPRSS9, LMNB2, NRTN, GADD45B, RANBP3, DIRAS1, RFX2, SLC39A3, ACSBG2, ARID3A, TLE6, ZNF57, SGTA, THOP1, ZNF554, ZNF556, ZNF555, ZNF77, PALM, MISP, PLPPR3, PTBP1, AZU1, PRTN3, CFD, RPS15, APC2, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, MEX3D, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1, KLF16, ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, WDR18, GRIN3B, TMEM259, ABCA7, CNN2, ARHGAP45, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, CBARP, MIDN, ATP5F1D, FAM174C, CIRBP, PWWP3A, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, MATK, TLE2, DOHH, G11, S1PR4, NCLN, CELF5, TEKTIP1, FZR1, MFSD12, TBXA2R, CACTIN, PIP5K1C, APBA3, TJP3, RAX2, ATCAY, EEF2, NMRK2, DAPK3, PIAS4, ZBTB7A, MAP2K2, CREB3L3, SIRT6, EBI3, ANKRD24, SHD, TMIGD2, FSD1, STAP2, MPND, SH3GL1, CHAF1A, UBXN6, HDGFL2, PLIN4, LRG1, PLIN5, SEMA6B, TNFAIP8L1, FEM1A, KDM4B, TICAM1, PLIN3, ARRDC5, UHRF1, PTPRS, SAFB2, SAFB, LONP1, MICOS13, RPL36, HSD11B1L, CATSPERD, ZNRF4, U4, U6, SNORD37, eca-mir-8987, eca-</i>

mir-8991, eca-mir-8996, eca-mir-7-2, eca-mir-1905c, eca-mir-8982, EF2, DPP9, ZFR2, NFIC, YJU2

CNVR_gain_101	19	9108960	9187235	1.832148	0.050289	<i>BCHE, SLTRK3</i>
CNVR_gain_102	19	45762742	45847302	1.832148	0.050289	<i>GAP43</i>
CNVR_gain_92	17	64123495	64226309	1.832148	0.050289	<i>GPC6, DCT, TGDS, GPR180, SOX21, U3</i>

CNVR = região com variações no número de cópias; Chr= cromossomo; BP1= posição inicial; BP2= posição final

Tabela 5. CNVR associadas a pontuação de qualidade em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_44	8	19424487	19467486	-0.45268	0.000264	<i>MED13L, RNFT2, U6</i>
CNVR_gain_5	1	1.26E+08	1.26E+08	1.097134	0.001471	
CNVR_loss_16	6	26076249	26081303	1.625255	0.021054	<i>AQPI2, BOK, THAP4, ATG4B, NDUFA10, OTOS, OR6B2C, OR9S3, GPC1, ANKMY1, DUSP28, RNPEPL1, CAPN10, ING5, GAL3ST2, NEU4, PDCD1, KIF1A, AGXT, PPP1R7, MTERF4, MAB21L4, CROCC2, SNED1, HDLBP, SEPTIN2, FARP2, STK25, OR9S21, eca-mir-149, eca-mir-8975, D2HGDH, PASK</i>
CNVR_loss_8	1	1.62E+08	1.62E+08	1.625255	0.021054	<i>TRAV34, TRAV29DV5, TRAV24, U6</i>
CNVR_gain_136	29	16755766	16941397	-0.28823	0.03228	
CNVR_gain_94	17	64123495	64226309	0.893533	0.036084	<i>GPC6, DCT, TGDS, GPR180, SOX21, U3</i>

CNVR = região com variações no número de cópias; Chr= cromossomo; BP1= posição inicial; BP2= posição final

Tabela 6. CNVR associadas a pontuação de proporções em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_12	2	53904651	53967999	-2.12774	0.000576	<i>ADAM7, NEFM, NEFL, DOCK5, GNRH1, KCTD9, CDCA2</i>
CNVR_gain_45	7	45367871	45370586	1.925793	0.001554	<i>ADGRE3, ZNF333, CLEC17A, NDUFB7, TECR, PTGER1, DJB1, PKNI, DDX39A</i>
CNVR_gain_135	25	35967530	39633199	0.314715	0.009209	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAP1,</i>

CNVR_gain_79	13	5314362	5358042	-1.11783	0.01074	<i>KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAPIL1, DPP7, GRIN1, TPRN, APC2, SSI, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFI1B, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4, EIF2AK1, ANKRD61, AIMP2, PMS2, OCM, LMTK2, TECPRI, BAIAP2L1, ZNF853, ZNF316, ZDHHC4, GRID2IP, KDELR2, DAGLB, RAC1, FAM220A, SMIM10L3, CYTH3, USP42, INTS15, OR5D14D, OR4A16, OR4A47OP, OR4A47CP, OR5G38P, OR5AL1P, OR5M9RP, OR8U8, OR8K78, OR8J3P, OR5M9M, OR5AP2, OR5G37P, OR5L23P, OR8H1, OR5W1G, OR5D17, OR5L22, OR5I1, eca-mir-9114, CPED1, FAM3C, WNT16, KCND2, TSPAN12, ING3</i>
CNVR_gain_73	12	12907785	14856740	-0.45097	0.010752	<i>OR5D14D, OR4A16, OR4A47OP, OR4A47CP, OR5G38P, OR5AL1P, OR5M9RP, OR8U8, OR8K78, OR8J3P, OR5M9M, OR5AP2, OR5G37P, OR5L23P, OR8H1, OR5W1G, OR5D17, OR5L22, OR5I1, eca-mir-9114, CPED1, FAM3C, WNT16, KCND2, TSPAN12, ING3</i>
CNVR_gain_37	4	77533953	77535383	1.032023	0.017108	

CNVR_gain_74	12	15425074	15441333	-0.95827	0.027726	<i>OR4A16, OR4A47OP, OR5T32P, OR4A47CP, OR4B1J, OR8J3H, OR5L1, OR4C202, OR5AS1</i>
CNVR_gain_63	10	17757736	17832205	-0.95545	0.028316	<i>AP2S1, NPAS1, ZC3H4, SAE1, CCDC9, C5AR1, DHX34, C5AR2, MEIS3, SLC8A2, KPTN, PA, ZNF541, BICRA, EHD2, NOP53, SELENOW, CRX, SNORD23, ARHGAP35</i>

CNVR = região com variações no número de cópias; Chr= cromossomo; BP1= posição inicial; BP2= posição final

Tabela 7. CNVR associadas a pontuação de cabeça em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_43	7	795584	3581259	-2.3817	0.014165	<i>MLLT1, MOB3A, IZUMO4, AP3D1, MED16, MKNK2, R3HDM4, ACER1, SF3A2, DOT1L, AMH, JSRP1, PEAK3, OAZ1, LINGO3, LSM7, SPPL2B, TMPRSS9, LMNB2, NRTN, GADD45B, RANBP3, DIRAS1, RFX2, SLC39A3, ACSBG2, ARID3A, TLE6, ZNF57, SGTA, THOP1, ZNF554, ZNF556, ZNF555, ZNF77, PALM, MISP, PLPPR3, PTBP1, AZU1, PRTN3, CFD, RPS15, APC2, PCSK4, REEP6, ADAMTS5, MEX3D, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1, KLF16, ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, WDR18, GRIN3B, TMEM259, ABCA7, CNN2, ARHGAP45, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, CBARP, MIDN, ATP5F1D, FAM174C, CIRBP, PWWP3A, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, MATK, TLE2, DOHH, G11, SIPR4, NCLN, CELF5, TEKTIPI, FZRI, MFSD12, TBXA2R, CACTIN, PIP5K1C, APBA3, TJP3, RAX2, ATCAY, EEF2, NMRK2, DAPK3, PIAS4, ZBTB7A, MAP2K2, CREB3L3, SIRT6, EBI3, ANKRD24, SHD, TMIGD2, FSD1, STAP2, MPND, SH3GL1, CHAF1A, UBXN6, HDGFL2, PLIN4, LRG1, PLIN5, SEMA6B, TNFAIP8L1, FEM1A, KDM4B, TICAMI, PLIN3, ARRDC5, UHRF1, PTPRS, SAFB2, SAFB, LONP1, MICOS13, RPL36, HSD11B1L, CATSPERD, ZNRF4, U4, U6, SNORD37, eca-mir-8987, eca-mir-8991, eca-mir-8996, eca-mir-7-2, eca-mir-1905c, eca-mir-8982, EF2, DPP9, ZFR2, NFIC, YJU2</i>
CNVR_gain_99	17	45925432	46120786	-11.8764	0.025242	<i>MZT1, BORA, DIS3, PIBF1, KLF5</i>
CNVR_loss_24	8	68089899	68173653	-11.4158	0.030913	<i>SLC14A2, SLC14A1, SIGLEC15, EPG5, PSTPIP2, ATP5F1A, HAUS1, ARK2N, SETBP1</i>

CNVR_gain_84	13	42699394	43554626	-6.3293	0.03959	<i>SSTR5, MSLNL, TPSG1, CACIH, C1QTNF8, SOX8, LMF1, GNG13, CHTF18, RPUSD1, METRN, CCDC78, CIAO3, HAGHL, WDR24, FBXL16, STUB1, RHBDL1, RHOT2, WDR90, METTL26, WFIKKN1, RAB40C, PIGQ, PRR35, CAPN15, RAB11FIP3, DECR2, PGAP6, NME4, MRPL28, AXIN1, ARHGDIG, PDIA2, RGS11, FAM234A, LUC7L, HBQ1, HBZ, RHBDF1, MPG, POLR3K, IL9R, IGFALS, EME2, MAPK8IP3, NME3, NUBP2, SPSB3, MRPS34, JPT2, CRAMP1, IFT140, TMEM204, TELO2, PTX4, CCDC154, CLCN7, PERCC1, TSR3, UNKL, GNPTG, BAIAP3, UBE2I, eca-mir-9140, JMJD8, NPRL3</i>
CNVR_gain_108	18	36441728	36483693	-10.5628	0.045621	<i>GALNT13, KCNJ3</i>
CNVR_gain_15	2	74493875	74497976	-10.5628	0.045621	
CNVR_gain_116	21	5441268	5472062	-10.4029	0.049471	<i>SH3BP5L, ZNF672, ZNF692, PGBD2, TRIM58, GARIN6, CDK7, CCDC125, KGD4, CENPH, CCNB1, SLC30A5, OR2BB12</i>

CNVR = região com variações no número de cópias; Chr= cromossomo; BP1= posição inicial; BP2= posição final

Tabela 8. CNVR associadas a pontuação de pescoço em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_43	7	795584	3581259	-2.96541	0.00074	<i>MLLT1, MOB3A, IZUMO4, AP3D1, MED16, MKNK2, R3HDM4, ACER1, SF3A2, DOT1L, AMH, JSRP1, PEAK3, OAZ1, LINGO3, LSM7, SPPL2B, TMPRSS9, LMNB2, NRTN, GADD45B, RANBP3, DIRAS1, RFX2, SLC39A3, ACSBG2, ARID3A, TLE6, ZNF57, SGTA, THOP1, ZNF554, ZNF556, ZNF555, ZNF77, PALM, MISP, PLPPR3, PTBP1, AZU1, PRTN3, CFD, RPS15, APC2, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, MEX3D, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1, KLF16, ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, WDR18, GRIN3B, TMEM259, ABCA7, CNN2, ARHGAP45, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, CBARP, MIDN, ATP5F1D, FAM174C, CIRBP, PWWP3A, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, MATK, TLE2, DOHH, G11, SIPR4, NCLN, CELF5, TEKTIP1, FZRI, MFSD12, TBXA2R, CACTIN, PIP5K1C, APBA3, TJP3, RAX2, ATCAY, EEF2, NMRK2, DAPK3, PIAS4, ZBTB7A, MAP2K2, CREB3L3, SIRT6, EBI3, ANKRD24, SHD, TMIGD2, FSD1, STAP2, MPND, SH3GL1, CHAF1A, UBXN6, HDGFL2, PLIN4, LRG1, PLIN5, SEMA6B, TNFAIP8L1, FEM1A, KDM4B, TICAM1, PLIN3, ARRDC5, UHRF1, PTPRS, SAFB2, SAFB, LONP1, MICOS13, RPL36,</i>

HSD11B1L, CATSPERD, ZNRF4, U4, U6, SNORD37, eca-mir-8987, eca-mir-8991, eca-mir-8996, eca-mir-7-2, eca-mir-1905c, eca-mir-8982, EF2, DPP9, ZFR2, NFIC, YJU2

CNVR_gain_152	30	27614198	27721838	-12.9389	0.007033	<i>PTPRC, NEK7, eca-mir-181a-2</i>
CNVR_gain_22	3	42073548	42180964	-12.9389	0.007033	<i>TSPAN5, RAP1GDS1, STPG2</i>
CNVR_gain_99	17	45925432	46120786	-12.8091	0.007796	<i>MZT1, BORA, DIS3, PIBF1, KLF5</i>
CNVR_gain_93	15	78346395	78346487	7.904612	0.00828	<i>GEN1, SMC6, VSNL1, RAD51AP2, KCNS3, MSGNI</i>
CNVR_loss_24	8	68089899	68173653	-12.4508	0.00946	<i>SLC14A2, SLC14A1, SIGLEC15, EPG5, PSTPIP2, ATP5F1A, HAUS1, ARK2N, SETBP1</i>
CNVR_gain_91	15	54770726	54776010	-12.2642	0.010822	<i>SRBD1, SIX2, SIX3, CAMKMT, U6</i>
CNVR_gain_108	18	36441728	36483693	-11.8916	0.013094	<i>GALNT13, KCNJ3</i>
CNVR_gain_15	2	74493875	74497976	-11.8916	0.013094	
CNVR_gain_64	10	31175282	31239758	-11.0733	0.021487	<i>SENP6, MYO6, IMPG1, U6, FILIP1</i>
CNVR_gain_40	6	13865696	13881828	-11.0733	0.021487	<i>DOCK10, NYAP2</i>
CNVR_loss_30	12	24501162	24597498	13.39363	0.023204	<i>LRRC10B, ZP1, SYT7, TMEM216, CPSF7, SAXO4, SDHAF2, PRPF19, TMEM132A, TMEM109, SLC15A3, CD6, VPS37C, CD5, MS4A8, CCDC86, MS4A15, PTGDR2, VWCE, DDB1, TMEM138, TKFC, eca-mir-9115</i>
CNVR_gain_101	17	51216713	51368603	7.153608	0.036147	<i>NDFIP2, OBI1, POU4F1, RBM26</i>
CNVR_gain_144	27	30534181	30565449	-9.8612	0.043112	<i>U1 sRNA</i>

CNVR = região com variações no número de cópias; Chr= cromossomo; BP1= posição inicial; BP2= posição final

Tabela 9. CNVR associadas a pontuação de tronco em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_43	7	45367871	45370586	9.332763	0.012192	<i>ADGRE3, ZNF333, CLEC17A, NDUFB7, TECR, PTGER1, DJB1, PKNI, DDX39A</i>
CNVR_gain_9	2	40954244	40982197	8.62716	0.021215	<i>EXOSC10, SRM, UBE4B, DFFA, PGD, KIF1B, MASP2, TARDBP, CASZ1, PEX14, MTOR, ANGPTL7, UBIAD1, eca-mir-9066</i>
CNVR_gain_2	1	73030922	73062549	-2.98192	0.026876	<i>CHRM3</i>

CNVR_gain_71	12	15425074	15441333	-5.73822	0.030833	<i>OR4A16, OR4A47OP, OR5T32P, OR4A47CP, OR4B1J, OR8J3H, OR5L1, OR4C202, OR5AS1</i>
CNVR_gain_23	3	68096131	68256654	3.878635	0.038723	<i>TMPRSS11E, TMPRSS11B, TMPRSS11F, TMPRSS11A, YTHDC1, U6</i>
CNVR_loss_39	27	22760413	22760425	-3.71041	0.053609	<i>TRIML1, TRIML2, ZFP42</i>

CNVR = região com variações no número de cópias; Chr= cromossomo; BP1= posição inicial; BP2= posição final

Tabela 10. CNVR associadas a pontuação de membros em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_42	7	795584	3581259	-3.93716	5.79E-05	<i>MLLT1, MOB3A, IZUMO4, AP3D1, MED16, MKNK2, R3HDM4, ACER1, SF3A2, DOT1L, AMH, JSRP1, PEAK3, OAZ1, LINGO3, LSM7, SPPL2B, TMPRSS9, LMNB2, NRTN, GADD45B, RANBP3, DIRAS1, RFX2, SLC39A3, ACSBG2, ARID3A, TLE6, ZNF57, SGTA, THOP1, ZNF554, ZNF556, ZNF555, ZNF77, PALM, MISP, PLPPR3, PTBP1, AZU1, PRTN3, CFD, RPS15, APC2, PCSK4, REEP6, ADAMTSL5, MEX3D, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1, KLF16, ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, WDR18, GRIN3B, TMEM259, ABCA7, CNN2, ARHGAP45, POLR2E, GPX4, SBNO2, STK11, CBARP, MIDN, ATP5F1D, FAM174C, CIRBP, PWWP3A, NDUFS7, GAMT, DAZAP1, MATK, TLE2, DOHH, G11, S1PR4, NCLN, CELF5, TEKTIP1, FZR1, MFSD12, TBXA2R, CACTIN, PIP5K1C, APBA3, TJP3, RAX2, ATCAY, EEF2, NMRK2, DAPK3, PIAS4, ZBTB7A, MAP2K2, CREB3L3, SIRT6, EBI3, ANKRD24, SHD, TMIGD2, FSD1, STAP2, MPND, SH3GL1, CHAF1A, UBXN6, HDGFL2, PLIN4, LRG1, PLIN5, SEMA6B, TNFAIP8L1, FEM1A, KDM4B, TICAM1, PLIN3, ARRDC5, UHRF1, PTPRS, SAFB2, SAFB, LONP1, MICOS13, RPL36, HSD11B1L, CATSPERD, ZNRF4, U4, U6, SNORD37, eca-mir-8987, eca-mir-8991, eca-mir-8996, eca-mir-7-2, eca-mir-1905c, eca-mir-8982, EF2, DPP9, ZFR2, NFIC, YJU2</i>
CNVR_gain_72	12	12907785	14856740	4.260632	0.006095	<i>OR5D14D, OR4A16, OR4A47OP, OR4A47CP, OR5G38P, OR5AL1P, OR5M9RP, OR8U8, OR8K78, OR8J3P, OR5M9M, OR5AP2, OR5G37P, OR5L23P, OR8H1, OR5W1G, OR5D17, OR5L22, OR5II, eca-mir-9114</i>
CNVR_gain_16	2	82796250	82908663	-3.1115	0.014603	<i>FHIP1A, SH3D19, PRSS48, RPS3A, LRBA, MAB21L2, DCLK2, SNORD73</i>

CNVR_gain_13	2	68220284	68307910	4.754942	0.021871	<i>SPOCK3</i>
CNVR_gain_133	25	35967530	39633199	-2.44387	0.021922	<i>LGB2, NELFB, CAC1B, VAV2, OLFM1, ADAMTSL2, MYMK, DBH, SARDH, LCN1, BRD3, WDR5, RXRA, PTGDS, COL5A1, PPP1R26, MRPS2, UBAC1, CAMSAP1, KCNT1, SOHLH1, LCN9, GLT6D1, TUBB4B, CIMIP2A, STPG3, TOR4A, NRARP, EXD3, NOXA1, ENTPD8, PNPLA7, DPH7, ZMYND19, ARRDC1, EHMT1, TRAF2, CCDC183, LCN6, LCN8, LCN15, AJM1, EDF1, MAMDC4, FBXW5, CLIC3, ABCA2, NPDC1, FUT7, ENTPD2, SAPCD2, UAPIL1, DPP7, GRINI, TPRN, APC2, SS1, TMEM203, NDOR1, SLC34A3, RNF224, RNF208, CFAP77, DDX31, BARHL1, AK8, GTF3C4, SPACA9, TSC1, GFI1B, CEL, GTF3C5, RALGDS, GBGT1, SURF6, ABO, SURF1, SURF2, MED22, RPL7A, SURF4, STKLD1, REXO4, ADAMTS13, CACFD1, SLC2A6, DIPK1B, AGPAT2, EGFL7, NOTCH1, INPP5E, ENTR1, PMPCA, CARD9, GPSM1, QSOX2, CCDC187, LHX3, TMEM250, CC2, MRPL41, SNORD24, SNORD36, eca-mir-9038, eca-mir-9040, eca-mir-9033-1, eca-mir-9042, eca-mir-9035, eca-mir-9036, eca-mir-126, NSMF, CYSRT1, SEC16A, SPC4</i>
CNVR_gain_45	7	51766607	51806187	11.62347	0.030994	<i>OLFM2, UBL5, FBXL12, PIN1, KRI1, ATG4D, CDKN2D, S1PR5, KEAPI, PDE4A, CDC37, RAVER1, ZGLP1, TYK2, FDX2, ICAM5, ICAM4, S1PR2, ICAM1, MRPL4, DNMT1, ANGPTL6, PPAN, SHFL, RDH8, COL5A3, SLC44A2, SNORD105, SNORD105B</i>
CNVR_gain_52	8	96972189	97051716	4.880566	0.046895	<i>PARD6G, ADNP2, KCNG2, NFATC1, CTDP1, TXNL4A, SLC66A2, RBFA</i>
CNVR_gain_5	1	1.25E+08	1.25E+08	5.362469	0.05078	<i>ITGA11, FEM1B, CORO2B, GLCE, NOX5, SPESP1, CLN6, U6</i>

CNVR = região com variações no número de cópias; Chr= cromossomo; BP1= posição inicial; BP2= posição final

Tabela 11. CNVR associadas a pontuação de marcha em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Estimate	p_value	Genes
CNVR_gain_49	11	1155732	2101380	-13.8186	0.001965	<i>NPTX1, SLC38A10, TEPSIN, CD7, CSNK1D, SLC16A3, RF, CYBC1, HEXD, OGFOD3, UTS2R, CEP131, PVALEF, AATK, BAIAP2, CHMP6, RPTOR, ENDOV, RNF213, PCYT2, NPB, ALYREF, ARHGDI1, MCRIP1, P4HB, PPP1R27, GCGR, CCDC137, SLC25A10, HGS, PDE6G, OXLD1, ARL16, NPLOC4, FAAP100, FSCN2, ACTG1, BAHCC1, FASN, RFNG, DUS1L, GPS1,</i>

CNVR_loss_15	6	67220946	67330756	-23.6703	0.018503	<i>DCXR, RAC3, LRRC45, CENPX, ASPSCR1, NOTUM, MYADML2, PYCRI, SIRT7, FOXK2, eca-mir-9107, eca-mir-9098, eca-mir-3065, eca-mir-7035, eca-mir-9102, TSPAN10, MRPL12, CCDC57</i>
CNVR_gain_90	21	57575366	58279709	6.235008	0.027883	<i>RND1, CCDC65, FKBP11, WNT10B, WNT1, ZNF641, H1-7P, OR8S2, C12orf54, LALBA, KANSL2, CCNT1, ADCY6, CACNB3, DDX23, DDN, PRKAG1, KMT2D, RHEBL1, LMBR1L, DHH, OR8S24, OR8S33, OR8S34, OR8S15, SNORA2B, SNORA2C, eca-mir-1291a, TUBA1B</i>
CNVR_gain_94	23	54693757	54989051	17.20207	0.036939	<i>SLC9A3, IRX4, NDUFS6, MRPL36, EXOC3, TRIP13, BRD9, TPPP, CEP72, LPCAT1, SLC6A3, CLPTM1L, TERT, SLC6A18, SLC6A19, SLC12A7, NKD2, AHR, eca-mir-8960</i>
CNVR_loss_16	6	73973074	74225417	-20.7788	0.039693	<i>PHF2, FAM120A, WNK2, NINJ1, FGD3, CARD19, IPPK, CENPP, ECM2, ASPN, OGN, OMD, IARS1, NOL8, ZNF484, MFSD14B, SNORA84, BICD2</i>
CNVR_gain_69	15	78346395	78346487	-19.9342	0.048919	<i>OR10P1, OR10P22P, RDH5, TMT1B, ITGA7, MMP19, CD63, GDF11, DJC14, TMEM198B, ORMDL2, OR6C69P, OR6C8C, PYM1, DGKA, PMEL, IKZF4, RPS26, CDK2, SUOX, ERBB3, ESYT1, ZC3H10, OR6C322, OR6C1W, eca-mir-8973, BLOC1S1, SARNP, RAB5B, PA2G4</i>
						<i>GEN1, SMC6, VSNL1, RAD51AP2, KCNS3, MSGN1</i>

CNVR = região com variações no número de cópias; Chr= cromossomo; BP1= posição inicial; BP2= posição final

Tabela 12. Comparação entre as CNVR presentes nas medidas morfométricas em equinos da raça Campolina

CNVR	Chr	BP1	BP2	Características
CNVR_gain_148	25	35967530	39633199	pontuação de altura, pontuação de membros, pontuação de proporções, pontuação de temperamento
CNVR_gain_13	2	53904651	53967999	pontuação de altura, pontuação de proporções
CNVR_gain_82	12	12907785	14856740	pontuação de membros, pontuação de proporções, pontuação de temperamento
CNVR_gain_51	7	45367871	45370586	pontuação de altura, pontuação de proporções, pontuação de tronco
CNVR_gain_113	17	51216713	51368603	pontuação de pescoço, pontuação de temperamento
CNVR_loss_26	8	68089899	68173653	pontuação de cabeça, pontuação de pescoço
CNVR_gain_105	15	78346395	78346487	pontuação de marcha, pontuação de pescoço
CNVR_gain_22	3	68096131	68256654	pontuação de altura, pontuação de tronco
CNVR_gain_100	18	61797547	61844107	pontuação de altura, pontuação de temperamento
CNVR_gain_43	7	795584	3581259	pontuação de cabeça, pontuação de membros, pontuação de pescoço
CNVR_gain_99	17	45925432	46120786	pontuação de cabeça, pontuação de pescoço
CNVR_gain_108	18	36441728	36483693	pontuação de cabeça, pontuação de pescoço
CNVR_gain_15	2	74493875	74497976	pontuação de cabeça, pontuação de pescoço
CNVR_gain_74	12	15425074	15441333	pontuação de proporções, pontuação de temperamento, pontuação de tronco
CNVR_gain_94	17	64123495	64226309	pontuação de qualidade, pontuação de temperamento

CNVR = região com variações no número de cópias; Chr= cromossomo; BP1= posição inicial; BP2= posição final

4. CONCLUSÃO

A análise de Associação Genômica Ampla utilizando de Variações no Número de Cópias (CNV) em equinos da raça Campolina demonstrou que essas regiões estruturais do DNA estão associadas à variações fenotípicas das características morfológicas e de marcha da raça. Como foram identificadas Regiões com Variações no Número de Cópias (CNVR) específicas e compartilhadas entre as diferentes pontuações, revela tanto a complexidade entre as regiões corporais avaliadas.

Os genes candidatos presentes nas CNVR significativas desempenham papéis em processos biológicos fundamentais como crescimento e desenvolvimento ósseo, formação muscular, morfogênese embrionária, regulação comportamental e locomoção. Ressaltando o pleiotropismo dos genes observados.

As associações observadas com genes pertencentes a vias de sinalização como BMP/SMAD, MAPK, WNT, TGF- β e mecanismos neuromotores reforçam o potencial funcional dessas variações na regulação das características avaliadas.

Além disso, a sobreposição das CNVR com QTLs previamente associados a desempenho locomotor, osteocondrose, fraturas ósseas e medidas corporais, sugere que essas regiões são promissoras para aplicação como marcadores genéticos em programas de melhoramento da raça Campolina.

Os resultados obtidos mostram a importância de estudos futuros direcionados a cada gene candidato, com o objetivo de elucidar seus mecanismos de atuação na variação de cada característica de pontuação analisada.

5. REFERÊNCIAS

ABCCCampolina - **Associação Brasileira dos Criadores do Cavalo Campolina -**
Regulamento Do Serviço Do Registro Genealógico Do Cavalo Campolina – SRGCC;
aprovado pelo MAPA em 17/05/2018; disponível em: <http://www.campolina.org.br>.
Acesso em: 07/11/2021.

ABCCCampolina - **Associação Brasileira dos Criadores do Cavalo Campolina -**
Regulamento Do Serviço Do Registro Genealógico Do Cavalo Campolina – SRGCC;
aprovado pelo MAPA em 03/07/2024; disponível em: <http://www.campolina.org.br>.
Acesso em: 07/04/2025

ABCCMM- Associação Brasileira de Criadores do Cavalo Mangalarga Marchador.
Regulamento do Serviço de Registro Genealógico do cavalo Mangalarga Marchador
SRGCC, 2019. Available at: <
<http://leia.abccmm.org.br/portal/regulamentos/regulamentosrg.pdf>>. Accessed on: 24
Apr 2021.

ABDELMOHSEN K., SRIKANTAN S., YANG X. et al. (2009) Ubiquitinmediated
proteolysis of HuR by heat shock. **EMBO Journal** 28, 1271–82.

ACTON S, RIGOTTI A, LANDSCHULZ KT, et al. Identification of scavenger receptor
SR-BI as a high density lipoprotein receptor. **Science** 1996; 271: 518–520.

AHMADZADEH, M., JOHNSON, L. A., HEEMSKERK, B., WUNDERLICH, J. R.,
DUDLEY, M. E., WHITE, D. E., & ROSENBERG, S. A. (2009). Tumor antigen–
specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are
functionally impaired. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**,
114(8), 1537-1544.

ALAM, J. et al. Nrf2, a Cap'n'Collar transcription factor, regulates induction of the
heme oxygenase-1 gene. **J. Biol. Chem.** 274, 26071–26078 (1999).

ALJUBOURI, T. R. S., HASSAN, A. F., AL-SHUHAIB, M. B. S., & MAHYARI, S. A. (2020). Association of GnRH1 Gene with Growth Traits in Two Breeds of Sheep. **Agricultural Research**, 10(2), 285–293. doi:10.1007/s40003-020-00501-3

ALMASI, M., ZAMANI, P., MIRHOSEINI, S. Z., & MORADI, M. H. (2021). Genome-wide association study for postweaning weight traits in Lori-Bakhtiari sheep. **Tropical Animal Health and Production**, 53, 1-8.

BACK, W., CLAYTON, H. M. **Equine Locomotion**. Elsevier Health Sciences, 2013.

BAENS M, MARYNEN P. A human homologue (BICD1) of the *Drosophila* Bicaudal-D gene. **Genomics** 1997;45:601–606.

BENFICA, L. F., BRITO, L. F., DO BEM, R. D., DE OLIVEIRA, L. F., MULIM, H. A., BRAGA, L. G., ... & MERCADANTE, M. E. Z. Detection and characterization of copy number variation in three differentially-selected Nellore cattle populations. **Frontiers in Genetics**, 15, 1377130, 2024. doi.org/10.3389/fgene.2024.1377130

BRUGMANN, S. A., CORDERO, D. R., & HELMS, J. A. (2010). Craniofacial ciliopathies: A new classification for craniofacial disorders. **American journal of medical genetics Part A**, 152(12), 2995-3006.

BUSSIMAN, F., ALVES, A. A., RICHTER, J., HIDALGO, J., VERONEZE, R., & OLIVEIRA, T. (2024). Supervised Machine Learning Techniques for Breeding Value Prediction in Horses: An Example Using Gait Visual Scores. **Animals**, 14(18), 2723.

CARNEIRO, M., RUBIN, C. J., DI PALMA, F., ALBERT, F. W., ALFOLDI, J., MARTINEZ, B. A., et al. (2014). Rabbit genome analysis reveals a polygenic basis for phenotypic change during domestication. **Science** 345 (6200), 1074–1079. doi:10.1126/science.1253714

CAROSSINO, M., DINI, P., KALBFLEISCH, T. S., LOYNACHAN, A. T., CANISSO, I. F., COOK, R. F., ... & BALASURIYA, U. B. (2019). Equine arteritis virus long-term

persistence is orchestrated by CD8+ T lymphocyte transcription factors, inhibitory receptors, and the CXCL16/CXCR6 axis. **PLoS pathogens**, 15(7), e1007950.

CAVANAUGH JE, JAUMOTTE JD, LAKOSKI JM, ZIGMOND MJ. Neuroprotective role of ERK1/2 and ERK5 in a dopaminergic cell line under basal conditions and in response to oxidative stress. **J Neurosci Res**. 2006;84:1367–1375. doi: 10.1002/jnr.21024.

CHAN, Y. M., DE GUILLEBON, A., LANG-MURITANO, M., PLUMMER, L., CERRATO, F., TSIARAS, S., ... & SEMINARA, S. B. (2009). GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 106(28), 11703-11708.

CHEN, L., HOU, J., YE, L., CHEN, Y., CUI, J., TIAN, W., ... & LIU, L. (2014). MicroRNA-143 regulates adipogenesis by modulating the MAP2K5–ERK5 signaling. **Scientific reports**, 4(1), 3819.

CHEN, Z., ZHU, M., WU, Q., LU, H., LEI, C., AHMED, Z., & SUN, J. (2023). Analysis of genetic diversity and selection characteristics using the whole genome sequencing data of five buffaloes, including Xilin buffalo, in Guangxi, China. **Frontiers in Genetics**, 13, 1084824.

CHENG, G., ZHONG, M., KAWAGUCHI, R., KASSAI, M., AL-UBAIDI, M., DENG, J., ... & SUN, H. (2014). Identification of PLXDC1 and PLXDC2 as the transmembrane receptors for the multifunctional factor PEDF. **Elife**, 3, e05401.

CORBI-BOTTO, C. M., MORALES-DURAND, H., ZAPPA, M. E., SADABA, S. A., PERAL-GARCÍA, P., GIOVAMBATTISTA, G., & DÍAZ, S. Genomic structural diversity in Criollo Argentino horses: Analysis of copy number variations. **Gene**, 695, 26-31, 2019.

CORRADO, L., RATTI, A., GELLERA, C., BURATTI, E., CASTELLOTTI, B., CARLOMAGNO, Y., ... D'ALFONSO, S. (2009). High frequency of TARDBP gene

mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Human Mutation**, 30(4), 688–694. doi:10.1002/humu.20950

COSTILLA, R., KEMPER, K. E., BYRNE, E. M., PORTO-NETO, L. R., CARVALHEIRO, R., PURFIELD, D. C., ... & HAYES, B. J. (2020). Genetic control of temperament traits across species: association of autism spectrum disorder risk genes with cattle temperament. **Genetics Selection Evolution**, 52, 1-14.

DARVESH, S., GRANTHAM, D.L., HOPKINS, D.A., 1998. Differentiation of butyrylcholinesterase in the human amygdala and hippocampal formation. **J. Comp. Neurol.** 393, 374–390.

DARVESH, S., HOPKINS, D.A., 2003. Differential distribution of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase in the human thalamus. **J. Comp. Neurol.** 463, 25–43.

DAUBER A, YU Y, TURCHIN MC, CHIANG CW, MENG YA, DEMERATH EW, PATEL SR, RICH SS, ROTTER JI, SCHREINER PJ, et al: Genome-wide association of copynumber variation reveals an association between short stature and the presence of low-frequency genomic deletions. **Am J Hum Genet**, 89(6):751–759, 2011.

DE LA MONTE, S. M., NG, S. C., & HSU, D. W. (1995). Aberrant GAP-43 gene expression in Alzheimer's disease. **The American journal of pathology**, 147(4), 934.

DEVALLA, H. D. et al. TECRL, a new life-threatening inherited arrhythmia gene associated with overlapping clinical features of both LQTS and CPVT. **EMBO Mol. Med.** 8, 1390–1408 (2016).

DI DONATO, N., KUECHLER, A., VERGANO, S., HEINRITZ, W., BODURTHA, J., MERCHANT, S. R., ... & DOBYNS, W. B. (2016). Update on the ACTG1-associated Baraitser–Winter cerebrofrontofacial syndrome. **American journal of medical genetics** Part A, 170(10), 2644-2651.

DINEV D, JORDAN BW, NEUFELD B, LEE JD, LINDEMANN D, RAPP UR, et al. Extracellular signal regulated kinase 5 (ERK5) is required for the differentiation of muscle cells. **EMBO Rep.** 2001;2:829–834. doi: 10.1093/embo-reports/kve177.

DOAN, R.; COHEN, N.; HARRINGTON, J.; VEAZY, K.; JURAS, R.; COTHRAN, G.; MCCUE, ME; SKOW, L.; DINDOT, SV. Identificação de variantes de número de cópias em cavalos. **Genoma Res.**, v.22, p.899–907, 2012.

EIHOLZER U, WHITMAN BY. 2004. A comprehensive team approach to the management of patients with Prader-Willi syndrome. **J Pediatr Endocrinol Metab** 17:1153–1175.

EquCab3.0 – disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000002305.2/, acesso: 20 fev 2025.

FENSTER, S. D., & GARNER, C. C. (2002). Gene structure and genetic localization of the PCLO gene encoding the presynaptic active zone protein Piccolo. **International journal of developmental neuroscience**, 20(3-5), 161-171.

FIGUEROA-GONZÁLEZ, G., CARRILLO-HERNÁNDEZ, J. F., PEREZ-RODRIGUEZ, I., CANTÚ DE LEÓN, D., CAMPOS-PARRA, A. D., MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ, A. D., ... & PÉREZ-PLASENCIA, C. (2020). Negative regulation of serine threonine kinase 11 (STK11) through miR-100 in head and neck cancer. **Genes**, 11(9), 1058.

FONSECA, P. A., SUAREZ-VEGA, A., MARRAS, G., & CÁNOVAS, Á. GALLO: An R package for genomic annotation and integration of multiple data sources in livestock for positional candidate loci. **GigaScience**, 9(12), giaa149, 2020.

GHOSH, S., QU, Z., DAS, P. J., FANG, E., JURAS, R., COTHRAN, E. G., ... & RAUDSEPP, T. Copy number variation in the horse genome. **PLoS Genetics**, 10(10), e1004712, 2014.

GOLDSTONE AP. 2004. Prader-Willi syndrome: Advances in genetics, pathophysiology and treatment. **Trends Endocrinol Metab** 15:12–20.

GOSHU, H. A., XIAOYUN, W., CHU, M., PENGJIA, B., XUE ZHI, D., & YAN, P. (2020). Novel copy number variations of the CHRM3 gene associated with gene expression and growth traits in Chinese Datong yak (Bos grunniens). **Journal of Applied Animal Research**, 48(1), 156-165.

GREENWALD, R. J., FREEMAN, G. J., & SHARPE, A. H. (2005). The B7 family revisited. **Annu. Rev. Immunol.**, 23(1), 515-548.

GUNAY-AYGUN M, SCHWARTZ S, HEEGER S, O'RIORDAN MA, CASSIDY SB. 2001. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. **Pediatrics** 108:E92

HALLSTROM, T. C., MORI, S., & NEVINS, J. R. (2008). An E2F1-dependent gene expression program that determines the balance between proliferation and cell death. **Cancer cell**, 13(1), 11-22.

HAWLEY ZCE, CAMPOS-MELO D, STRONG MJ. MiR-105 and miR-9 regulate the mRNA stability of neuronal intermediate filaments. Implications for the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **Brain Res.** 2019;1706:93–100.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.10.032>.

HAWLEY, S.A.; BOUDEAU, J.; REID, J.L.; MUSTARD, K.J.; UDD, L.; MAKELA, T.P.; ALESSI, D.R.; HARDIE, D.G. Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRAD α/β and MO25 α/β are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade. **J. Biol.** 2003, 2, 28.

HILLIER L.W., GRAVES T.A., FULTON R.S. et al. (2005) Generation and annotation of the DNA sequences of human chromosomes 2 and 4. **Nature** 434, 724–31.

HOLMSTRÖM, M., & BACK, W. (2013). The effects of conformation. In: Back & Clayton. Equine Locomotion. Elsevier Health Sciences, 2013.

HOOGENRAAD CC, AKHMANOVA A. Bicaudal D family of motor adaptors: linking dynein motility to cargo binding. **Trends Cell Biol** 2016; 26:327–340.

HOSLER, B. A., LAROSA, G. J., GRIPPO, J. F., & GUDAS, L. J. (1989). Expression of REX-1, a gene containing zinc finger motifs, is rapidly reduced by retinoic acid in F9 teratocarcinoma cells. **Molecular and cellular biology**, 9(12), 5623-5629.

HUANG, Z., MIAO, S., WANG, L., ZHANG, P., WU, B., WU, J., & HUANG, Y. (2015). Clinical characteristics and STK11 gene mutations in Chinese children with Peutz-Jeghers syndrome. **BMC gastroenterology**, 15, 1-8.

IWAMA K, MIZUGUCHI T, TAKESHITA E, et al. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. **J Med Genet** 2019; 56: 396–407.

JACINTO, J. G., HÄFLIGER, I. M., GENTILE, A., & DRÖGEMÜLLER, C. (2021). A heterozygous missense variant in MAP2K2 in a stillborn Romagnola calf with skeletal-cardio-enteric dysplasia. **Animals**, 11(7), 1931.

JO, M., CHUNG, A. Y., YACHIE, N., SEO, M., JEON, H., NAM, Y., ... & SUK, K. (2017). Yeast genetic interaction screen of human genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: identification of MAP2K5 kinase as a potential drug target. **Genome Research**, 27(9), 1487-1500.

KADER A, LI Y, DONG K, IRWIN DM, ZHAO Q, HE X, et al. Population variation reveals independent selection toward small body size in Chinese Deba pony. **Genome Biology and Evolution** 8(1), 42–50, 2016. doi:10.1093/gbe/evv245

KAMPRATH, K., PLENDL, W., MARSICANO, G., DEUSSING, J. M., WURST, W., LUTZ, B., et al. (2010). Endocannabinoids mediate acute fear adaptation via glutamatergic neurons independently of corticotropin-releasing hormone signaling. **Genes Brain & Behav.** 8 (2), 203–211. doi:10.1111/j.1601-183X.2008.00463.x

KANG, S. G., LEE, Y. J., PARK, Y. M., KIM, L., & LEE, H. J. (2018). Haplotype association of the MAP2K5 gene with antipsychotics-induced symptoms of restless legs syndrome among patients with schizophrenia. *Psychiatry Investigation*, 15(1), 84.

KARUMAN, P.; GOZANI, O.; ODZE, R.D.; ZHOU, X.C.; ZHU, H.; SHAW, R.; BRIEN, T.P.; BOZZUTO, C.D.; OOI, D.; CANTLEY, L.C.; et al. The Peutz-Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death. *Mol. Cell* 2001, 7, 1307–1319.

KASAI, H., MATSUZAKI, M., NOGUCHI, J., YASUMATSU, N., AND NAKAHARA, H. (2003). Structure–stability–function relationships of dendritic spines. *Trends Neurosci.* 26 (7), 360–368. doi:10.1016/S0166-2236(03)00162-0

KIM, J. H., HU, H. J., YIM, S. H., BAE, J. S., KIM, S. Y., & CHUNG, Y. J. (2012). CNVRuler: a copy number variation-based case–control association analysis tool. *Bioinformatics*, 28(13), 1790-1792.

KOBOLDT, D. C., WALDROP, M. A., WILSON, R. K., & FLANIGAN, K. M. (2020). The Genotypic and Phenotypic Spectrum of BICD2 Variants in Spinal Muscular Atrophy. *Annals of Neurology*, 87(4), 487–496. doi:10.1002/ana.25704

KWEK, K. Y., MURPHY, S., FURGER, A., THOMAS, B., O'GORMAN, W., KIMURA, H., ... & AKOULITCHEV, A. (2002). U1 snRNA associates with TFIIH and regulates transcriptional initiation. *Nature structural biology*, 9(11), 800-805.

LASECA, N., MOLINA, A., VALERA, M., ANTONINI, A., & DEMYDA-PEYRÁS, S. Copy number variation (CNV): a new genomic insight in horses. *Animals*, 12(11), 1435, 2022.

LEE, C. G., JANG, J., & JIN, H. S. (2018). A novel missense mutation in the ACTG1 gene in a family with congenital autosomal dominant deafness: A case report. *Molecular Medicine Reports*, 17(6), 7611-7617.

- LEEMANS, C.R.; BRAAKHUIS, B.J.M.; BRAKENHOFF, R.H. The molecular biology of head and neck cancer. **Nat. Rev. Cancer** 2011, 11, 9–22.
- LI, B., DUYSEN, E.G., SAUNDERS, T.L., LOCKRIDGE, O., 2006. Production of the butyrylcholinesterase knockout mouse. **J. Mol. Neurosci.** 30, 193–195.
- LI, B., STRIBLEY, J.A., TICU, A., XIE, W., SCHOPFER, L.M., HAMMOND, P., BRIMIJOIN, S., HINRICHES, S.H., LOCKRIDGE, O., 2000. Abundant tissue butyrylcholinesterase and its possible function in acetylcholinesterase knockout mice. **J. Neurochem.** 75, 1320–1331
- LI, J., LU, D., DOU, H., LIU, H., WEAVER, K., WANG, W., ... & YANG, T. (2018). Desumoylase SENP6 maintains osteochondroprogenitor homeostasis by suppressing the p53 pathway. **Nature communications**, 9(1), 143.
- LI, Z., LIU, Y., WANG, H., & XU, G. (2025). Transcription factor SMAD5 upregulates ALG5 to alleviate osteoporosis development by inducing osteogenic differentiation. **Journal of Orthopaedics**, 61, 140-149.
- LINDHOLM-PERRY, A. K., FREETLY, H. C., OLIVER, W. T., REMPEL, L. A., & KEEL, B. N. (2020). Genes associated with body weight gain and feed intake identified by meta-analysis of the mesenteric fat from crossbred beef steers. **PloS one**, 15(1), e0227154.
- LITTLEJOHN, B. P., PRICE, D. M., NEUENDORFF, D. A., CARROLL, J. A., VANN, R. C., RIGGS, P. K., ... & WELSH JR, T. H. (2020). Influence of prenatal transportation stress-induced differential DNA methylation on the physiological control of behavior and stress response in suckling Brahman bull calves. **Journal of Animal Science**, 98(1), skz368.
- LIU YL, GUO YS, XU L, WU SY, WU DX, YANG C, et al. Alteration of neurofilaments in immune-mediated injury of spinal cord motor neurons. **Spinal Cord**. 2009;47:166–70. <https://doi.org/10.1038/sc.2008.90>.

LUO, C., XU, X., ZHAO, C., WANG, Q., WANG, R., LANG, D., ... & MU, Y. (2024). Insight Into Body Size Evolution in Aves: Based on Some Body Size–Related Genes. **Integrative Zoology**.

LV, D., ZHANG, D. D., WANG, H., ZHANG, Y., LIANG, L., FU, J. F., ... & ZHU, Y. M. (2015). Genetic variations in SEC16B, MC4R, MAP2K5 and KCTD15 were associated with childhood obesity and interacted with dietary behaviors in Chinese school-age population. **Gene**, 560(2), 149-155.

LYST MJ, BIRD A. Rett syndrome: A complex disorder with simple roots. **Nat Rev Genet** 2015; 16: 261–275.

MA, X., GUAN, L., XUAN, J., WANG, H., YUAN, Z., WU, M., ... ZHANG, L. (2016). Effect of polymorphisms in theCAMKMTgene on growth traits in Ujumqin sheep. **Animal Genetics**, 47(5), 618–622. doi:10.1111/age.12455

MAGNANI R., DIRK L.M., TRIEVEL R.C. & HOUTZ R.L. (2010) Calmodulin methyltransferase is an evolutionarily conserved enzyme that trimethylates Lys-115 in calmodulin. **Nature Communications** 1, 43.

MARIA, B.L., BOLTSHAUSER, E., PALMER, S.C. AND TRAN, T.X., 1999. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. **Journal of child neurology**, 14(9), pp.583-590.

MARTINEZ CARRERA LA, GABRIEL E, DONOHOE CD, et al. Novel insights into SMALED2: BICD2 mutations increase microtubule stability and cause defects in axonal and NMJ development. **Hum Mol Genet** 2018;27:1772–1784.

MASSAGUE, J., SEOANE, J. E WOTTON, D. (2005). Fatores de transcrição Smad. **Genes Dev.** 19,2783-2810.

MCMURRAY, H. R., SAMPSON, E. R., COMPITELLO, G., KINSEY, C., NEWMAN, L., SMITH, B., ... & LAND, H. (2008). Synergistic response to oncogenic

mutations defines gene class critical to cancer phenotype. **Nature**, 453(7198), 1112-1116.

MENG, Q., WANG, K., LIU, X., ZHOU, H., XU, L., WANG, Z., & FANG, M. (2016). Identification of growth trait related genes in a Yorkshire purebred pig population by genome-wide association studies. **Asian-Australasian journal of animal sciences**, 30(4), 462.

MERCER, R. E., KWOLEK, E. M., BISCHOF, J. M., VAN EEDE, M., HENKELMAN, R. M., & WEVRICK, R. (2009). Regionally reduced brain volume, altered serotonin neurochemistry, and abnormal behavior in mice null for the circadian rhythm output geneMagel2. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, 150B(8), 1085–1099. doi:10.1002/ajmg.b.30934

MESULAM, M.M., 2000. Neuroanatomy of cholinesterases in the normal human brain and in Alzheimer's disease. In: Giacobini, E. (Ed.), Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors. **Martin Dinitz, London**, pp. 121–138.

MESULAM, M.M., GUILLOZET, A., SHAW, P., LEVEY, A., DUYSEN, E.G., LOCKRIDGE, O., 2002. Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyse acetylcholine. **Neuroscience** 110, 627– 639.

METZGER, J., PHILIPP, U., LOPES, M. S., DA CAMARA MACHADO, A., FELICETTI, M., SILVESTRELLI, M., & DISTL, O. (2013). Analysis of copy number variants by three detection algorithms and their association with body size in horses. **BMC genomics**, 14, 1-15

MIAO, Y., WANG, J., LI, Q., QUAN, W., WANG, Y., LI, C., ... & MI, D. (2020). Prognostic value and immunological role of PDCD1 gene in pan-cancer. **International immunopharmacology**, 89, 107080.

MILLER-DELANEY, S. F., LIEBERAM, I., MURPHY, P., & MITCHELL, K. J. (2011). Plxdc2 is a mitogen for neural progenitors. **PloS one**, 6(1), e14565.

MOORE RY, SPEH JC, LEAK RK. 2002. Suprachiasmatic nucleus organization. **Cell Tissue Res** 309:89–98.

MOTAZACKER, M. M., ROST, B. R., HUCHO, T., GARSHASBI, M., KAHRIZI, K., ULLMANN, R., et al. (2007). A defect in the ionotropic glutamate receptor 6 gene (GRIK2) is associated with autosomal recessive mental retardation. **Am. J. Hum. Genet.** 81 (4), 792–798. doi:10.1086/521275

NCBI – National Center for Biotechnology Information, disponível:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000002305.2/, acesso: 20 fev 2025.

NODA, M., MATSUMOTO, A., ITO, H., KAGAMI, M., TAJIMA, T., MATSUMURA, T., ... & NAGATA, K. I. (2024). An unstable variant of GAP43 leads to neurodevelopmental deficiency. **Scientific Reports**, 14(1), 31911.

NOH, M. (2006). Self-renewal pattern-associated genes and their role in adult stem cell functions (**Doctoral dissertation, Massachusetts Institute of Technology**).

NUOTTAMO, M. E., HÄPPÖLÄ, P., ARTTO, V., HAUTAKANGAS, H., PIRINEN, M., HIEKKALINNA, T., ... & WEESMAN, M. (2022). NCOR2 is a novel candidate gene for migraine-epilepsy phenotype. **Cephalgia**, 42(7), 631-644.

OKAZAKI, T., & HONJO, T. (2006). The PD-1–PD-L pathway in immunological tolerance. **Trends in immunology**, 27(4), 195-201.

PASCALE, A., GUSEV, P. A., AMADIO, M., DOTTORINI, T., GOVONI, S., ALKON, D. L., & QUATTRONE, A. (2004). Increase of the RNA-binding protein HuD and posttranscriptional up-regulation of the GAP-43 gene during spatial memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 101(5), 1217-1222.

PERROT R, EYER J. Neuronal intermediate filaments and neurodegenerative disorders. **Brain Res Bull**. 2009;80:282–95.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.06.004>.

PURCELL, S. (2012). **PLINK (1.07)**. Documentation.

QIU, Y.; DING, R.; ZHUANG, Z.; WU, J.; YANG, M.; ZHOU, S.; YE, Y.; GENG, Q.; XU, Z.; HUANG, S.; et al. Genome-wide detection of CNV regions and their potential association with growth and fatness traits in Duroc pigs. **BMC Genom.** 2021, 22, 332.

RAMOS JW. The regulation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in mammalian cells. **Int J Biochem Cell Biol** 2008;40(12):2707-19.

REDON, R.; ISHIKAWA, S., FITCH, K. R.; FEUK, L.; PERRY, G. H.; ANDREWS, T. D.; FIEGLER, H.; SHAPERO, M. H.; CARSON, A. R.; CHEN, W.; CHO, E. K.; DALLAIRE, S.; FREEMAN, J. L.; GONZÁLEZ, J. R.; GRATACÓS, M.; HUANG, J.; KALAITZOPOULOS, D.; KOMURA, D.; MACDONALD, J. R.; MARSHALL, C. R.; MEI, R.; MONTGOMERY, L.; NISHIMURA, K.; OKAMURA, K.; SHEN, F.; SOMERVILLE, M. J.; TCHINDA, J.; VALSESIA, A.; WOODWARK, C.; YANG, F.; ZHANG, J.; ZERJAL, T.; ZHANG, J.; ARMENGOL, L. L.; CONRAD, D. F.; ESTIVILL, X.; TYLER-SMITH, C.; CARTER, N. P.; ABURATANI, H.; LEE, C.; JONES, K. W.; SCHERER, S. W.; HURLES, M. E. Global variation in copy number in the human genome. **Nature**, v. 444, p. 444-454, 2006. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1038/nature05329>>.

RETTING, K. N., SONG, B., YOON, B. S., & LYONS, K. M. (2009). BMP canonical Smad signaling through Smad1 and Smad5 is required for endochondral bone formation.

SALEHIAN-DEHKORDI H, XU YX, XU SS, LI X, LUO LY, LIU YJ, et al. Genome-Wide Detection of Copy Number Variations and Their Association With Distinct Phenotypes in the World's Sheep. **Front Genet.** 2021;12: 670582. pmid:34093663

SAXENA, A., SUN, W., LUO, C., MYERS, T.M., KOPLOVITZ, I., LENZ, D.E., DOCTOR, B.P., 2006. Bioscavenger for protection from toxicity of organophosphate compounds. **J. Mol. Neurosci.** 30, 145–148

SAYAD, S., HIATT, M., & MUSTAFA, H. (2024). Insights from Single-Cell RNA-seq: Identifying the Actin Gene Family as Novel Drivers in Parkinson's Disease. *medRxiv*, 2024-02.

SCHURINK, A.; DA SILVA, V.H.; VELIE, B.D.; DIBBITS, B.W.; CROOIJMANS, R.P.M.A.; FRANÇOIS, L.; JANSSENS, S.; STINCKENS, A.; BLOTT, S.; BUYS, N.; et al. Copy number variations in Friesian horses and genetic risk factors for insect bite hypersensitivity. *BMC Genet.* 2018, *19*, 49.

SCHWARZE, S. R., FU, V. X., DESOTELLE, J. A., KENOWSKI, M. L., & JARRARD, D. F. (2005). The identification of senescence-specific genes during the induction of senescence in prostate cancer cells. *Neoplasia*, *7*(9), 816-823.

SHALTIEL, G., MAENG, S., MALKESMAN, O., PEARSON, B., SCHLOESSER, R. J., TRAGON, T., et al. (2008). Evidence for the involvement of the kainate receptor subunit GluR6 (GRIK2) in mediating behavioral displays related to behavioral symptoms of mania. *Mol. Psychiatry* *13* (9), 858–872. doi:10.1038/mp.2008.20

SHARPE, A. H., WHERRY, E. J., AHMED, R., & FREEMAN, G. J. (2007). The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature immunology*, *8*(3), 239-245.

SOLÉ, M., ABLONDI, M., BINZER-PANCHAL, A., VELIE, B. D., HOLLFELDER, N., BUYS, N., ... & LINDGREN, G. Inter-and intra-breed genome-wide copy number diversity in a large cohort of European equine breeds. *BMC genomics*, *20*(1), 1-12, 2019.

SONG, D.; MAHER, C.O. Spinal Disorders Associated with Skeletal Dysplasias and Syndromes. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2007, *18*, 499–514.

STONE, E. J., KOLB, S. J., & BROWN, A. (2021). A review and analysis of the clinical literature on Charcot–Marie–Tooth disease caused by mutations in neurofilament protein L. *Cytoskeleton*, *78*(3), 97-110.

SUN, Y. X. et al. Deletion of Nrf2 reduces skeletal mechanical properties and decreases load-driven bone formation. **Bone**. 74C, 1–9, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.12.066> (2015).

TAKATSU, A., MIYAMOTO, T., FUSEYA, C., SUZUKI, A., KASHIMA, H., HORIUCHI, A., ... & SHIOZAWA, T. (2013). Clonality analysis suggests that STK11 gene mutations are involved in progression of lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) to minimal deviation adenocarcinoma (MDA). **Virchows Archiv**, 462, 645-651.

THOMPSON, J. R., & GUDAS, L. J. (2002). Retinoic acid induces parietal endoderm but not primitive endoderm and visceral endoderm differentiation in F9 teratocarcinoma stem cells with a targeted deletion of the Rex-1 (Zfp-42) gene. **Molecular and cellular endocrinology**, 195(1-2), 119-133.

THOMSON, D.M.; BROWN, J.D.; FILLMORE, N.; CONDON, B.M.; KIM, H.-J.; BARROW, J.R.; WINDER, W.W. LKB1 and the regulation of malonyl-CoA and fatty acid oxidation in muscle. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** 2007, 293, E1572–E1579.

TIAINEN, M.; YLIKORKALA, A.; MAKELA, T.P. Growth suppression by Lkb1 is mediated by a G(1) cell cycle arrest. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 1999, 96, 9248–9251

URQUÍ, A. C., SIGUERO, J. P. L., & ZUBICARAY, B. E. (2014). Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan. Consensos de los Grupos de trabajo SEEP, 12.

UUSIMAA, J., EVANS, J., SMITH, C., BUTTERWORTH, A., CRAIG, K., ASHLEY, N., ... & POULTON, J. (2014). Clinical, biochemical, cellular and molecular characterization of mitochondrial DNA depletion syndrome due to novel mutations in the MPV17 gene. **European Journal of Human Genetics**, 22(2), 184-191.

VALENTE, E. M., LOGAN, C. V., MOUGOU-ZERELLI, S., LEE, J. H., SILHavy, J. L., BRANCATI, F., ... & GLEESON, J. G. (2010). Mutations in TMEM216 perturb

ciliogenesis and cause Joubert, Meckel and related syndromes. **Nature genetics**, 42(7), 619-625.

WANG, K., M. LI, D. HADLEY, R. LIU, J. GLESSNER, S. F. A. GRANT, H. HAKONARSON, AND M. BUCAN. PennCNV: An integrated hidden Markov model designed for high-resolution copy number variation detection in whole-genome SNP genotyping data. **Genome Res.** 17:1665–1674, 2007.

<https://doi.org/10.1101/gr.6861907>.

WANG, L., ZHANG, S., ZHANG, W., CHENG, G., KHAN, R., JUNJVLIEKE, Z., ... E ZAN, L. (2020). O miR-424 promove a adipogênese bovina por meio de uma regulação pós-transcricional não convencional do STK11. **Frontiers in Genetics**, 11, 145.

WANG, W., WANG, S., HOU, C., XING, Y., CAO, J., WU, K., ... & ZHOU, H. Genome-wide detection of copy number variations among diverse horse breeds by array CGH. **PloS one**, 9(1), e86860, 2014.

WESTON-GREEN K, HUANG XF, LIAN J, DENG C. 2012. Effects of olanzapine on muscarinic M3 receptor binding density in the brain relates to weight gain, plasma insulin, and metabolic hormone levels. **Eur Neuropsychopharmacol.** 22:364–373. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.09.003

WICKHAM, H., & SIEVERT, C. (2009). *ggplot2: elegant graphics for data analysis* (Vol. 10, pp. 978-0). New York: Springer.

WIECZOREK, D. (2013). Human facial dysostoses. **Clinical genetics**, 83(6), 499-510.

WIECZOREK, D., NEWMAN, W. G., WIELAND, T., BERULAVA, T., KAFFE, M., FALKENSTEIN, D., ... & STROM, T. M. (2014). Compound heterozygosity of low-frequency promoter deletions and rare loss-of-function mutations in TXNL4A causes Burn-McKeown syndrome. **The American Journal of Human Genetics**, 95(6), 698-707.

WINKEL, A. F. et al. Characterization of RA839, a Noncovalent Small Molecule Binder to Keap1 and Selective Activator of Nrf2 Signaling. **J. Biol. Chem.** 290, 28446–28455, <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.678136> (2015).

WINKELMANN J, SCHORMAIR B, LICHTNER P, RIPKE S, XIONG L, JALILZADEH S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. **Nat Genet.** 2007;39:1000–1006. doi: [10.1038/ng2099](https://doi.org/10.1038/ng2099).

WU, X., FANG, M., LIU, L., WANG, S., LIU, J., DING, X., ... & SUN, D. (2013). Genome wide association studies for body conformation traits in the Chinese Holstein cattle population. **BMC genomics**, 14, 1-10.

XU, J., MARSHALL, J. J., KRANIOTIS, S., NOMURA, T., ZHU, Y., AND CONTRACTOR, A. (2021). Genetic disruption of Grm5 causes complex alterations in motor activity, anxiety and social behaviors. **Behav. Brain Res.** 411, 411113378. doi:[10.1016/j.bbr.2021.113378](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113378)

YIN, Y., CORRY, K. A., LOUGHAN, J. P., & LI, J. (2020). Moderate Nrf2 activation by genetic disruption of Keap1 has sex-specific effects on bone mass in mice. **Scientific Reports**, 10(1), 348.

YOKOYAMA K, TEZUKA T, KOTANI M, et al. NYAP: a phosphoprotein family that links PI3K to WAVE1 signalling in neurons. **EMBO J.** 2011;30:4739–54. doi: [10.1038/emboj.2011.348](https://doi.org/10.1038/emboj.2011.348).

YOSHIDA, E. et al. Hyperactivation of Nrf2 leads to hypoplasia of bone in vivo. **Genes. cells: devoted Mol. & Cell. mechanisms** 23, 386–392, <https://doi.org/10.1111/gtc.12579> (2018).

YUAN R, ZHANG J, WANG Y, ZHU X, HU S, ZENG J, et al. Reorganization of chromatin architecture during prenatal development of porcine skeletal muscle. **DNA Res.** 2021;28(2):dsab003. <https://doi.org/10.1093/dnares/dsab003>.

ZEGGINI, E., PANOUTSOPPOULOU, K., SOUTHAM, L., RAYNER, N., DAY-WILLIAMS, A., LOPES, M., ... & LOUGHLIN, J. (2012). Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. **Lancet** (London, England), 380(9844).

ZHANG H, LIU A, WANG Y, LUO H, YAN X, GUO X, et al. Genetic Parameters and Genome-Wide Association Studies of Eight Longevity Traits Representing Either Full or Partial Lifespan in Chinese Holsteins. **Front Genet**. 2021;12: 231. pmid:33719343

ZHANG X, WANG K, WANG L, YANG Y, NI Z, et al. 2016. Genome-wide patterns of copy number variation in the Chinese yak genome. **BMC Genomics**. 17:379. doi: 10.1186/s12864-016-2702-6

ZHOU G, BAO ZQ, DIXON JE. Components of a new human protein kinase signal transduction pathway. **J Biol Chem**. 1995;270:12665–12669. doi: 10.1074/jbc.270.21.12665.

ZHU, Q., COUILLARD-DESPRÉS, S., & JULIEN, J. P. (1997). Delayed maturation of regenerating myelinated axons in mice lacking neurofilaments. **Experimental neurology**, 148(1), 299-316.

CONSIDERAÇÕES FINAIS GERAIS

Os resultados obtidos neste estudo reforçaram a possibilidade do uso de Regiões com Variações no Número de Cópias (CNVR) na seleção assistida por marcadores em equinos. Além de constatar que existem genes presentes nas CNVR significativas envolvidos em vias de sinalização e processos biológicos fundamentais, como crescimento ósseo, formação muscular, regulação comportamental e coordenação locomotora, evidenciando seu potencial funcional nas expressões fenotípicas observadas.

Destacando que as CNVR associadas aos fenótipos de medidas morfométricas, pontuações morfológicas e de marcha podem explicar parte da variabilidade genética destas características nos equinos da raça Campolina.

Desta forma, ressalta-se a importância de estudos funcionais complementares que aprofundem a caracterização dos genes candidatos identificados, visando à consolidação do uso das CNVR observadas como marcadores moleculares para equinos. Além de destacar a importância da fenotipagem para aumentar a acurácia de detecção de CNV e CNVR.