

## PAPEIS EMERGENTES DE RNAs NÃO CODIFICADORES NA REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA DA MASTITE BOVINA E DE SUA FISIOPATOLOGIA

*Letícia Milena de Jesus<sup>1</sup>*

*Centro Universitário Academia, Juiz de Fora, MG*

*Letícia Stephan Tavares<sup>2</sup>*

*Centro Universitário Academia, Juiz de Fora, MG*

Linha de Pesquisa: Saúde

### RESUMO

A mastite bovina constitui um grande desafio econômico na pecuária leiteira, sendo responsável por significativas perdas produtivas. Diversos mecanismos e métodos têm sido testados para mitigar os efeitos dessa patogênese, com destaque para os avanços tecnológicos, como o sequenciamento de nova geração, que permitem uma compreensão aprofundada das interações moleculares envolvidas. Nesse contexto, os RNAs não codificantes (ncRNAs) têm ganhado destaque devido à sua versatilidade na regulação gênica e sua associação com o controle de diversas doenças, incluindo a mastite bovina. O presente estudo revisa as funções e o papel dos ncRNAs na fisiopatologia da mastite bovina, com foco nos quatro tipos de ncRNAs mais bem caracterizados na literatura: miRNAs, lncRNAs, circRNAs e siRNAs. Cada um desses RNAs apresenta um mecanismo específico de regulação gênica que pode influenciar a resposta inflamatória e o processo de resistência à infecções na glândula mamária. Embora outros tipos de ncRNAs, como snoRNA, snRNA e piRNA, ainda sejam pouco explorados no contexto da mastite, sua potencial aplicação em pesquisas futuras pode abrir novas perspectivas para o diagnóstico e tratamento da doença.

**Palavras-chave:** Biologia molecular. Glândula mamária. Regulação gênica. Resposta inflamatória.

### 1 INTRODUÇÃO

A mastite bovina, uma inflamação das glândulas mamárias, é uma das principais doenças infecciosas que afetam a produção leiteira, resultando em perdas econômicas significativas e comprometendo a qualidade do leite. Caracterizada principalmente por ser uma resposta inflamatória às bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (Ashraf,

<sup>1</sup> Discente do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Academia – UniAcademia. Endereço: Rua Machado Sobrinho, 151. Alto dos Passos. Celular: (32) 99138-6268 Email: [leticiamilenadejesus@gmail.com](mailto:leticiamilenadejesus@gmail.com).

<sup>2</sup> Docente do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Academia – UniAcademia.

Imran, 2020). A mastite é uma doença que possui as bactérias como sua principal etiologia, com as espécies *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* representando os agentes patogênicos mais comumente encontrados (Morales-Ubaldo, 2023).

A classificação da doença é subdividida em mastite clínica e subclínica, sendo que a mastite clínica apresenta sinais visíveis, como inflamação, dor e febre (Kamel; Bakry, 2024). Já a mastite subclínica não apresenta sinais aparentes, mas altera a composição do leite, sendo detectada por teste de ordenha, como o Teste de Mastite da Califórnia (CMT) ou o teste laboratorial da contagem de células somáticas (CCS) (Huang; Kusaba, 2022). A mastite subclínica causa maiores perdas econômicas devido à redução da produção leiteira, representando uma alta porcentagem das perdas totais (Sharun et al., 2021).

A evolução do sequenciamento do genoma bovino, permitiu grandes avanços na identificação de variações genéticas que predisõem os animais a doenças. Este progresso se deu pelas novas técnicas de sequenciamento conhecidas como sequenciamento de nova geração (NGS), com ajuda do avanço da tecnologia aplicada a bioinformática, sendo assim, estas novas ferramentas são essenciais para a maior compreensão do genoma bovino, que progressivamente segue sendo desvendado. Além das regiões codificadoras, uma variedade de RNA não codificantes (ncRNAs) foram descobertos, elucidando alguns de seus papéis na saúde bovina (Du et al., 2024; Oyelami et al., 2022).

Pertencentes a uma classe abundante de RNAs, os ncRNAs apresentam uma variedade de comprimentos de nucleotídeos, e possuem um alto potencial de atuação na regulação da expressão gênica (Liu et al., 2020). A principal característica de um ncRNA envolve a definição de um RNA que não é transcrito em proteína, mas que não se limita a isso, pois não significa que não possua informação ou função (Poliseno; Lanza; Pandolfi, 2024).

A regulação da expressão gênica envolve uma variedade de RNAs não codificantes, sendo eles os microRNAs (miRNAs), pequenos nucleares RNAs (snRNAs), pequenos nucleolares RNAs (snoRNAs), RNAs interativos com PIWI (piRNAs), RNAs

circulares (circRNAs), longos RNAs não codificantes (longRNAs) e pequenos RNAs de interferência (siRNAs) (Andrés-León, 2021; Baptista et al., 2021; López-Jiménez). Esses RNAs desempenham papéis essenciais no controle da expressão gênica em diferentes níveis e em diversos contextos celulares, contribuindo para a complexidade dos mecanismos regulatórios (Bhogireddy et al., 2021).

Dentre as várias funções desempenhadas pelos RNAs não codificadores, Os miRNAs promovem a degradação ou inibição de mRNAs (Doghish et al., 2022), enquanto os snRNAs são essenciais no splicing de pré-mRNAs (Morais; Adachi; Yu, 2021) e os snoRNAs contribuem para a modificação de RNAs ribossômicos (Xiao et al., 2023). Os piRNAs silenciam elementos transponíveis, protegendo o genoma (Bhat et al., 2022), e os circRNAs podem sequestrar miRNAs, além de exercer outras funções (Xin et al., 2021). Já os lncRNAs regulam a transcrição e estabilizam mRNAs (Tsagakis et al., 2020), e os siRNAs direcionam a degradação de mRNAs específicos (Supe; Upadhy; Singh, 2021).

O presente trabalho objetivou revisar a literatura existente sobre o papel dos non-coding RNAs (ncRNAs) na regulação da expressão gênica em casos de mastite bovina, identificando os principais ncRNAs envolvidos na regulação gênica, assim como o possível envolvimento e implicações na fisiopatologia da doença.

## **2 METODOLOGIA**

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre a atuação de ncRNAs na expressão gênica da mastite bovina. A pesquisa realizada possui natureza qualitativa e descritiva, e foi baseada em artigos científicos, revisões anteriores, teses, dissertações e patentes disponíveis em bases de dados como PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science e SciELO. Foram considerados preferencialmente estudos publicados nos últimos 5 anos, embora caso necessário incluídos artigos de até 10 anos que abordem a relação entre ncRNAs e a mastite bovina, assim como aqueles que discutam os mecanismos de ação desses ncRNAs na regulação da expressão gênica.

Para a busca da literatura, foi utilizado uma combinação de palavras-chave, incluindo "non-coding RNAs", "ncRNAs", "mastite bovina", "expressão gênica", "bovinos"

e cada variante ncRNA, empregando operadores booleanos (AND, OR, NOT) para refinar os resultados. A análise dos dados foi desenvolvida na organização dos artigos selecionados em categorias, como tipos de ncRNAs (miRNAs, lncRNAs, etc.), mecanismos de ação e implicações na mastite bovina.

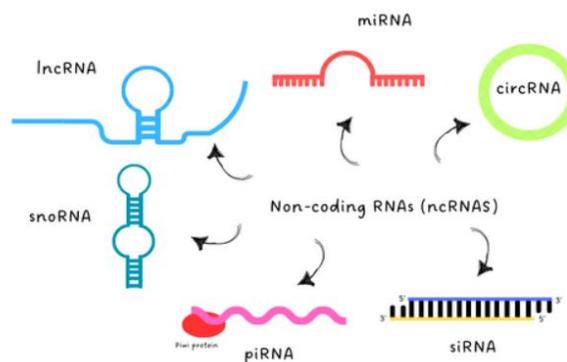
### 3 REFERENCIAL TEORICO

#### 3.1 NON-CODING RNAS (NCRNAS) CARACTERÍSTICAS E FUNÇÕES

A maior parte do genoma humano é transcrita em ncRNA, apenas 2% dos 85% dos RNAs transcritos codificam proteínas. Dentre os ncRNAs o lncRNA apresenta uma maior abundância em relação aos outros RNAs não codificantes (Li, 2023). As tecnologias de sequenciamento, assim como os métodos bioinformáticos, permitiram o avanço do entendimento do papel de ncRNAs, revelando que estes RNAs modulam processos moleculares e celulares complexos, sendo que suas funções envolvem a interação com moléculas de DNA e RNA e proteínas (Zhang et al., 2019).

Os ncRNAs são promissores na identificação de alvos terapêuticos, como genes ou proteínas essenciais na progressão de doenças (Winkle et al., 2021; Yao et al., 2023; Zhang et al., 2022; Zhao et al., 2022). Na mastite, esses alvos incluem componentes da resposta inflamatória (Asselstine et al., 2019; Islam et al., 2020). Assim, torna-se fundamental compreender quais ncRNAs desempenham funções regulatórias (Figura 1) e suas respectivas funções em processos biológicos e vias metabólicas.

**Figura 1** - RNAs não codificantes associados à função regulatória em suas estruturas



Fonte: Do autor, 2024

## 3.2 TIPOS DE NCRNAS

### 3.2.1 Micrornas (miRNAs)

MicroRNAs são pequenas moléculas de ncRNA, geralmente com 18 a 22 nucleotídeos de comprimento, que regulam a expressão gênica em nível pós-transcricional (Ala, 2022; Ratti et al., 2020;). Eles desempenham um papel crucial na modulação de processos biológicos diversos, incluindo a resposta imune, controlando a estabilidade e tradução de mRNAs alvo, o que os torna importantes reguladores em várias vias celulares (Akira; Maeda, 2021; Jia; Wei, 2020; Kinser; Pincus, 2020; Li; Yu, 2021; Naeli et al., 2023).

Sendo moléculas com alta estabilidade e fácil detecção, os miRNAs têm alto potencial como biomarcadores na avaliação da saúde e bem-estar do animal, considerando que a análise destas moléculas se constitui uma ferramenta não invasiva e promissora para monitorar a resposta imunológica e inflamatória (Miretti et al., 2020).

A relação entre a utilização de miRNAs como biomarcadores e as implicações qualitativas desta utilização, envolve a especificidade e sensibilidade da molécula que atua especificamente em certos tecidos e condições, a estabilidade da molécula que pode ser encontrada em fluidos biológicos assim como seu papel funcional da regulação gênica e as visíveis alterações detectáveis da expressão de miRNAs (Armengol, 2022; Jorge et al., 2021; Nascimento et al., 2022; Sarhadi).

### 3.2.2 Small Nuclear RNA (snRNA)

Os pequenos RNA nucleares (snRNAs) são essenciais no processamento de RNA mensageiro em eucariotos. Atuando no spliceossoma, os snRNAs se unem a proteínas para formar as ribonucleoproteínas (snRNPs), que desempenham funções estruturais e catalíticas. Esse complexo é essencial na remoção precisa de íntrons e na formação de mRNAs maduros, permitindo a expressão adequada dos genes (Wilkinson; Charenton; Nagai, 2020).

Além de processar mRNAs, os snRNAs mantêm a estabilidade do genoma e a precisão do splicing, o que é vital em organismos com genomas complexos (Su et al.,

2024). A estrutura sofisticada das snRNPs, representa uma adaptação evolutiva para maximizar a diversidade proteica e a regulação gênica em eucariotos (Deogharia; Gurha; 2022).

### **3.2.3 Small Nucleolar RNA (snoRNA)**

Nomeados de pequenos nucleolares RNAs (snoRNA), estes ácidos ribonucleicos são pertencentes ao grupo de ncRNAs e são caracterizados por sua variação de tamanho de 60 a 300 nucleotídeos e por sua localização primária no nucléolo das células eucarióticas (Liu et al., 2023).

Estas moléculas de RNA apresentam como papel principal a modificação do RNA ribossômico, no entanto, apresentam características multifuncionais sendo essenciais para várias funções celulares. A sua atuação no rRNA promove estabilidade e integridade do RNA por meio de 2'-O-metilação, pseudouridilação e modificações de N4-acetilcitosina (ac4C) (Huang et al., 2022).

A característica multifuncional dos snoRNAs pode ser observada na regulação do splicing e, potencialmente, na influência da fisiologia celular, mostrando sua importância tanto no controle da expressão gênica, quanto na função celular (Webster; Ghalei, 2023).

### **3.2.4 RNAs Interativos Com PIWI (piRNA)**

Os piRNAs possuem o tamanho de 26-31 nucleotídeos e representam o mais abundante entre os pequenos RNAs não codificantes. São ácidos ribonucleicos que interagem com proteínas piwi atuando na inativação de elementos transponíveis, no controle da expressão gênica e na proteção contra infecções virais (Jiang et al., 2024).

O impacto dos piRNAs está relacionado com modulação epigenética através mecanismos como metilação de DNA e modificação de mRNA, no entanto seu papel mais conhecido é a supressão de elementos transponíveis, prevenindo mutações prejudiciais ao genoma, principalmente em células germinativas (Zhang et al., 2023).

### **3.2.5 RNAs Circulares (circRNA)**

Os circRNAs são um tipo de ncRNAs com estrutura circular em um loop contínuo

fechado covalentemente, formados por um processo de *back-splicing*. Estas moléculas de circRNA possuem característica endógena e estáveis, sendo resistentes à degradação por exonucleases, devido à sua estrutura de anel contínuo sem extremidades 5' ou 3' (Chen; Shan, 2021; Patop; Wust; Kadener, 2019).

A regulação de genes realizada pelos circRNAs ocorre em níveis transcricionais e pós-transcricionais. Os mecanismos de modulação dos circRNAs envolvem a interação com proteínas de ligação ao RNA (RBPs) para regular processos moleculares e a atuação como esponjas de microRNAs, regulando a expressão gênica ao capturar esses microRNAs impedindo que eles inibam a tradução de seus genes alvo (Zheng et al., 2021).

Os circRNAs possuem características promissoras tanto para a compreensão de processos biológicos quanto para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e diagnósticas, devido a sua capacidade como biomarcador, suas interações e sua interferência em mecanismos regulatórios complexos (Tang; Hann, 2020).

### **3.2.6 Longos RNAs não codificantes (lncRNAs)**

Os lncRNAs são transcritos de RNA com mais de 200 nucleotídeos que não codificam proteínas. Esses RNAs longos não codificantes atuam como unidades funcionais, influenciando diversos processos, como expressão gênica, regulação epigenética, estabilidade de proteínas e RNAs, e tradução, desempenhando um papel crítico na homeostase celular (Statello et al., 2021).

A caracterização dos lncRNAs é multifacetada, dependendo da localização, sequência, morfologia, estrutura e funções exercidas, o que resulta na categorização dessas moléculas em diferentes grupos (Wang et al., 2017). Os lncRNAs apresentam tipo celular ou expressão tecido-específico, ou seja, sua expressão varia conforme o tipo de célula ou tecido, não atuando de forma uniforme em todas as células e tecidos do organismo. Essa especificidade confere aos lncRNAs funções especializadas, ressaltando sua importância em processos biológicos distintos, que dependem do contexto celular e tecidual (Grammatikakis, Lal, 2022).

### 3.2.7 Pequenos RNAs de interferência (siRNAs)

O siRNA é uma molécula de RNA dupla fita, geralmente com cerca de 21 a 23 nucleotídeos, que desempenha um papel central no silenciamento gênico específico. Ele atua ao se ligar aos mRNAs complementares no complexo RISC, induzindo a clivagem desses alvos e inibindo sua tradução, o que permite a regulação pós-transcricional de genes específicos (Alshaer et al., 2021).

Uma característica importante do siRNA é sua elevada especificidade para sequências-alvo, permitindo uma inibição precisa da expressão gênica. Além disso, o siRNA é instável em ambiente extracelular e precisa de veículos de entrega, como nanopartículas lipídicas, para evitar sua degradação e melhorar a internalização celular. Essa alta especificidade e capacidade de modular genes específicos tornam o siRNA uma ferramenta promissora em biotecnologia e terapias gênicas (Ali Zaidi et al., 2023).

### 3.3 REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA POR NCRNAS

O avanço de novas tecnologias, principalmente de Sequenciamento de nova geração (NGS), tem permitido uma maior investigação no transcriptoma de diversos seres vivos (Tyagi et al., 2022). Conseqüentemente, a compreensão dos mecanismos epigenéticos tem sido melhor elucidada revelando novas ferramentas para o entendimento de possíveis influências na saúde, do desenvolvimento de doenças e de respostas a terapias (Garcia-Martinez et al., 2021).

A identificação de ncRNAs como reguladores da expressão gênica, foi uma importante descoberta para a busca de possíveis remediações para diversas doenças (Salvatori; Biscarini; Morlando, 2020), principalmente considerando a habilidade destes RNAs de interagirem com uma ampla variedade de modificadores genéticos e fatores de transcrição, influenciando a expressão gênica (Kumar et al., 2020). Essa característica é crucial na compreensão e no desenvolvimento de estratégias para tratar diversas doenças, visto que a regulação gênica inadequada está frequentemente associada a patologias (Zhang; Lu; Chang, 2020).

A ação na regulação gênica varia para cada ncRNA considerando suas características e funções. Os miRNAs apresentam um papel no silenciamento da

expressão gênica do RNA mensageiro (mRNA). Sua atuação é pós-transcricional e ocorre quando o miRNA se liga ao mRNA alvo com complementaridade parcial ou total, geralmente na região 3' UTR (não traduzida) do mRNA inibindo sua tradução ou promovendo a degradação do mRNA alvo (Rani; Sengar, 2022).

Os snRNAs regulam a expressão gênica ao participar do splicing, onde removem íntrons do pré-mRNA. Eles formam o spliceossomo (U1, U2, U4, U5 e U6), que reconhece e corta sítios específicos no RNA, ligando éxons para gerar mRNA maduro. Além disso, influenciam o splicing alternativo, aumentando a diversidade de proteínas, essa variabilidade aumenta a diversidade proteica e permite uma resposta regulatória para diferentes contextos celulares e ambientais (Wilkinson; Charenton; Nagai, 2020).

O papel fundamental dos snoRNAs envolve a modificação do RNA ribossômico, entretanto, eles podem atuar em cis, influenciando o splicing e a expressão de seus genes hospedeiros, ou em trans, formando transcritos híbridos que modulam proteínas de ligação a RNA. A duplicação de genes de snoRNA possibilita o surgimento de novas funções regulatórias e *imprinting* genômico, expandindo seu papel na organização e controle do genoma (Fafard-Couture; Labialle, 2020).

Os piRNA são fundamentais para regulação da expressão gênica principalmente em células germinativas, a partir da interação com proteínas piwi que suprimem a transposição de elementos repetitivos (Daskalova, 2023). A expressão de genes em células germinativas é controlada por mecanismos de silenciamento transcricional e epigenético, resultando na proteção da integridade genômica e na manutenção da estabilidade celular (Wang; Lin, 2021).

Os circRNAs atuam sobre os miRNAs, sequestrando essas moléculas e bloqueando sua interação com mRNAs-alvo e interagindo com proteínas de ligação ao RNA (RBPs), modulando assim a expressão gênica no nível pós-transcricional. Esse processo regulatório influencia a expressão de genes envolvidos em funções críticas, como crescimento celular e diferenciação (Saleem et al., 2024).

Os lncRNAs regulam a expressão gênica em diferentes níveis, podendo influenciar a transcrição diretamente, modular o processamento de mRNA ou atuar na estabilização e tradução de mRNAs (Sebastian-Delacruz et al., 2021). A disfunção desses lncRNAs

pode levar à desregulação em processos como diferenciação celular e desenvolvimento (Yang et al., 2022).

O siRNA atua na regulação gênica por meio do silenciamento mediado por RNA (RNA interference, ou RNAi). Ele se liga ao complexo RISC (RNA-induced silencing complex) e direciona a degradação de mRNAs complementares ou inibe sua tradução. Esse mecanismo permite um controle preciso da expressão gênica e é particularmente importante na resposta antiviral e na manutenção da homeostase celular (Ali Zaidi et al., 2023).

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A elucidação do papel de cada ncRNA em diversas doenças ainda está em evolução, considerando isso o entendimento da biologia molecular destas moléculas segue sendo desvendado, refletindo a complexidade e a diversidade das funções que esses RNAs desempenham na regulação gênica e em processos patológicos (Micheel; Safrastyan; Wollny, 2021). Abaixo, na tabela 1, temos alguns dos artigos mais recentes relacionados a ncRNAs e mastite bovina.

**Tabela 1** - Referencial teórico de RNAs não codificantes relacionado a suas ações

ncRNA	Função	Autor
miRNAs	Regulação da expressão gênica por interferência pós-transcricional	Wang et al., 2024.
snRNAs	Processamento e maturação de precursores de RNA (splicing).	Su et al., 2024.
snoRNAs	Modificação química de RNA ribossômico e outros RNAs.	López; Blanco 2024.
piRNAs	Defesa contra transposões e regulação da expressão de genes germinativos.	Mcquarrie et al., 2024.
circRNAs	Regulação da expressão gênica e possível papel como esponjas de miRNA.	Singh; Sinha; Panda, 2024
longRNAs	Regulação da transcrição e processos celulares como diferenciação e desenvolvimento.	Ye et al., 2024
siRNAs:	Silenciamento de genes por interferência pós-transcricional, em resposta a vírus ou transposões.	Suleiman; Al-Chalabi; Shaban, 2024

A atuação dos RNAs não codificantes é essencial para a modulação dessa resposta, a exemplificação de miRNAs que regulam genes-chave de vias inflamatórias, e os lncRNAs que ajustam a transcrição de genes de defesa (Gareev et al., 2023; Walther; Schulte, 2021). As consequências da resposta inflamatória incluem danos teciduais, que comprometem a glândula mamária se não houver controle adequado (Rainard, 2024). Os ncRNAs emergem como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos na mastite (Nayan et al., 2022; Xu et al., 2022; Zong et al., 2022). Assim, a regulação gênica mediada por ncRNAs contribui para controlar a mastite, equilibrando a resposta imune e evitando inflamações crônicas que comprometem a produção de leite (Jilo et al., 2024).

Na patogênese da mastite bovina, a entrada de bactérias, na glândula mamária ativa rapidamente a resposta imunológica inata. Nessa resposta, os patógenos são reconhecidos por receptores como os TLRs (receptores do tipo Toll), levando à liberação de citocinas e quimiocinas que atraem células inflamatórias, como neutrófilos e macrófagos. (Khan et al., 2024; Vickers; Porter; 2024; Ying et al., 2021).

A presente revisão revelou uma elucidação mais avançada sobre quatro tipos de RNAs não codificantes na regulação da expressão gênica: miRNAs, lncRNAs, circRNAs e siRNAs e suas implicações na mastite bovina. Entre esses, os miRNAs destacam-se como os mais amplamente estudados em artigos sobre ncRNAs e mastite bovina. Por outro lado, piRNAs, snoRNAs e snRNAs têm poucas associações diretas com a mastite na literatura atual, embora sejam mencionados em estudos de regulação gênica e controle de outras doenças. A Tabela 2 resume a atuação dos miRNAs, circRNAs, lncRNAs e siRNAs na mastite bovina, destacando seu papel na regulação gênica e resposta imune.

**Tabela 2** – Relação entre ncRNAs e mastite bovina.

Artigo	Autor	ncRNA	Atuações	Papel fisiopatológico
Emerging roles of noncoding microRNAs and circular RNAs in bovine mastitis: Regulation, breeding, diagnosis, and therapy	Zong et al., 2022	miRNA	Biomarcadores de Diagnóstico Resistência Genética	Regulação Imunológica e Inflamatória

Alvos Terapêuticos

		Alvos Terapêuticos	
	circRN A	Espojas de miRNA	Influência em vias inflamatórias como MAPK e Notch, cruciais na resposta imunológica contra patógenos.
		Redes de Regulação	
		Potenciais Biomarcadores	
		Uso Terapêutico Potencial	Indução de Apoptose
	siRNA	Interferência gênica	
Regulatory network of miRNA, lncRNA, transcription factor and target immune response genes in bovine mastitis	miRNA	Expressão gênica pós-transcricional	Modulação de Vias de Produção de Interleucinas e Quimiocinas
			Vias de Sinalização Mediadas por Lipopolissacarídeos
Tucker et al., 2021	lncRNA	RNAs endógenos competidores	Reguladores de genes críticos da resposta imune
		Expressão transcricional e pós-transcricional	Ativação de leucócitos
Emerging Roles of Noncoding RNAs in Bovine Mastitis Diseases	miRNA	Regulação pós-transcricional	Regulação da resposta inflamatória pela via de sinalização NF-kB. Oyelam
			Redução da inflamação via PI3K/AKT/NF-kB
Oyelami et al., 2022	lncRNA	Regulação Transcricional e pós-Transcricional	Crucial para a morfologia, proliferação e migração de células epiteliais mamárias
			Modula a transição epitelial-mesenquimal
	circRN A	Biomarcador Candidato	Associação com miRNAs: Regulação de respostas a infecções bacterianas.

Integrated analysis of inflammatory mRNAs, miRNAs, and lncRNAs elucidates the molecular interactome behind bovine mastitis	Hasankhani et al., 2023	miRNA	Regulação pós-transcricional de genes envolvidos	Controlam TLR4 e TNF, modulando a resposta inflamatória.  Genes função anti-inflamatória.  Possível relação com a resistência à mastite
		lncRNA	Controle transcricional e pós-transcricional da expressão gênica	Regulação da inflamação e imunidade  Interação com miRNAs para influenciar a resposta inflamatória.
		miRNA	Regulam a expressão gênica em nível pós-transcricional	Modulação de genes envolvidos na resposta imune e inflamação
Editorial: Host response to veterinary infectious diseases: role of coding and non-coding RNAs as biomarkers and disease modulators	Samir, 2023		Biomarcadores	Regulação da Resposta Imune
		lncRNA	Regulação na transcrição e pós-transcrição de genes	Alteração da Inflamação  Resposta Celular ao Patógeno

A análise dos quatro tipos de ncRNAs, cuja revisão mostrou serem mais relacionados à mastite bovina, revela um entendimento aprofundado dos mecanismos que regulam a doença, destacando o potencial terapêutico e a capacidade desses RNAs como biomarcadores. Esses ncRNAs modulam vias gênicas, respostas celulares e genes, influenciando o controle fisiológico e patológico da mastite. A regulação transcricional e pós-transcricional dos lncRNAs, por exemplo, é crucial, mas os ncRNAs não atuam isoladamente, eles formam redes de regulação, como observado por Hasankhani et al. (2021) e Tucker et al. (2021). Além disso, os siRNAs, explorados por Zong et al. (2022), oferecem estratégias de interferência gênica para a modulação da expressão de genes inflamatórios específicos. Juntos, esses ncRNAs fornecem uma base sólida para novas abordagens no diagnóstico e tratamento da mastite bovina.

Os RNAs ainda pouco estudados em relação à mastite bovina apresentam um grande potencial para futuras investigações e aplicações, sugerindo papéis na doença que ainda não foram completamente explorados. Esses ncRNAs podem revelar novos mecanismos moleculares e terapêuticos, ampliando as perspectivas no entendimento e controle da mastite.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os RNAs não codificantes, como miRNAs, lncRNAs, circRNAs e siRNAs, desempenham papéis importantes na regulação gênica e na resposta imune da mastite bovina, oferecendo potenciais alvos para novas estratégias terapêuticas e diagnósticas.

### **ABSTRACT**

Bovine mastitis represents one of the most significant economic challenges in dairy farming, accounting for substantial production losses. Numerous mechanisms and strategies have been explored to mitigate the impact of this pathology, with technological advancements such as next-generation sequencing facilitating a more comprehensive understanding of the molecular interactions involved. In this regard, non-coding RNAs (ncRNAs) have gained considerable attention due to their versatile roles in gene regulation and their association with the control of various diseases, including bovine mastitis. This review aims to elucidate the functions and contributions of ncRNAs in the pathophysiology of bovine mastitis, with particular emphasis on the four most well-characterized ncRNA types in the literature: miRNAs, lncRNAs, circRNAs, and siRNAs. Each of these RNAs operates through distinct gene regulatory mechanisms that may influence the inflammatory response and resistance to infections in the mammary gland. Although other ncRNA classes, such as snoRNAs, snRNAs, and piRNAs, remain relatively underexplored in the context of mastitis, their potential applications in future research could offer novel insights for the diagnosis and treatment of this disease.

**KEYWORDS:** Molecular biology. Mammary gland. Gene regulation. Inflammatory response.

## REFERÊNCIAS

ALI ZAIDI, S. S. et al. Engineering siRNA therapeutics: challenges and strategies. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 21, n. 1, p. 381, 2023.

AKIRA, S; MAEDA, K. Control of RNA stability in immunity. **Annual review of**

**immunology**, v. 39, n. 1, p. 481-509, 2021.

ALA, Ugo. Competing endogenous RNAs, non-coding RNAs and diseases: an intertwined story. **Cells**, v. 9, n. 7, p. 1574, 2020.

ALSHAER, W. et al. siRNA: Mechanism of action, challenges, and therapeutic approaches. **European journal of pharmacology**, v. 905, p. 174178, 2021.

ASHRAF, A.; IMRAN, M. Causes, types, etiological agents, prevalence, diagnosis, treatment, prevention, effects on human health and future aspects of bovine mastitis. **Animal health research reviews**, v. 21, n. 1, p. 36-49, 2020.

ASSELSTINE, V. et al. Genetic mechanisms regulating the host response during mastitis. **Journal of dairy science**, v. 102, n. 10, p. 9043-9059, 2019.

BAPTISTA, B. et al. Non-coding RNAs: Emerging from the discovery to therapeutic applications. **Biochemical Pharmacology**, v. 189, p. 114469, 2021.

BHAT, A. et al. Role of transposable elements in genome stability: implications for health and disease. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 14, p. 7802, 2022.

BHOGIREDDY, S. et al. Regulatory non-coding RNAs: a new frontier in regulation of plant biology. **Functional & Integrative Genomics**, v. 21, n. 3, p. 313-330, 2021.

CHEN, L.; SHAN, Ge. CircRNA in cancer: fundamental mechanism and clinical potential. **Cancer letters**, v. 505, p. 49-57, 2021.

DASKALOVA, E. PIWI protein-interacting RNA pathway—an adaptor for the exaptation of transposable elements. **Journal of BioScience and Biotechnology**, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2023.

DEOGHARIA, M.; GURHA, P. The “guiding” principles of noncoding RNA function. **Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA**, v. 13, n. 4, p. e1704, 2022.

DOGHISH, A. S. et al. A review of the biological role of miRNAs in prostate cancer suppression and progression. **International journal of biological macromolecules**, v. 197, p. 141-156, 2022.

DU, X. et al. **Research Progress and Applications of Bovine Genome in the Tribe Bovini**. **Genes**, v. 15, n. 4, p. 509, 2024.

FAFARD-COUTURE, É.; LABIALLE, S.; SCOTT, M. S. The regulatory roles of small nucleolar RNAs within their host locus. **RNA biology**, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2024.

GARCIA-MARTINEZ, L. et al. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1786, 2021.

GAREEV, I. et al. MiRNAs and lncRNAs in the regulation of innate immune signaling. **Non-coding RNA Research**, v. 8, n. 4, p. 534-541, 2023.

GRAMMATIKAKIS, I.; LAL, A. Significance of lncRNA abundance to function. **Mammalian Genome**, v. 33, n. 2, p. 271-280, 2022.

HASANKHANI, A. et al. Integrated analysis of inflammatory mRNAs, miRNAs, and lncRNAs elucidates the molecular interactome behind bovine mastitis. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 13826, 2023.

HUANG, C-H.; KUSABA, N. Association between differential somatic cell count and California Mastitis Test results in Holstein cattle. **JDS communications**, v. 3, n. 6, p. 441-445, 2022.

HUANG, Z-H. et al. snoRNAs: functions and mechanisms in biological processes, and roles in tumor pathophysiology. **Cell Death Discovery**, v. 8, n. 1, p. 259, 2022.

ISLAM, M. A. et al. Transcriptome analysis of the inflammatory responses of bovine mammary epithelial cells: Exploring immunomodulatory target genes for bovine mastitis. **Pathogens**, v. 9, n. 3, p. 200, 2020.

JIA, Y.; WEI, Y. Modulators of MicroRNA function in the immune system. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 7, p. 2357, 2020.

JILO, D. D. et al. Long non-coding RNA (lncRNA) and epigenetic factors: their role in regulating the adipocytes in bovine. **Frontiers in Genetics**, v. 15, p. 1405588, 2024.

JORGE, A. L. et al. MicroRNAs: understanding their role in gene expression and cancer. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 19, p. eRB5996, 2021.

KAMEL, M. S.; BAKRY, N. M. Clinical and subclinical mastitis. In: **The Microbiology, Pathogenesis and Zoonosis of Milk Borne Diseases**. Academic Press, 2024. p. 153-190.

KHAN, M. Z. et al. Bioactive Compounds and Probiotics Mitigate Mastitis by Targeting NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. **Biomolecules**, v. 14, n. 8, p. 1011, 2024.

KINSER, H. E.; PINCUS, Z. MicroRNAs as modulators of longevity and the aging process. **Human genetics**, v. 139, n. 3, p. 291-308, 2020.

KUMAR, S. et al. Non-coding RNAs as mediators of epigenetic changes in malignancies. **Cancers**, v. 12, n. 12, p. 3657, 2020.

JIANG, M. et al. piRNA associates with immune diseases. **Cell Communication and Signaling**, v. 22, n. 1, p. 347, 2024.

LI, M.; YU, B. Recent advances in the regulation of plant miRNA biogenesis. **RNA biology**, v. 18, n. 12, p. 2087-2096, 2021.

LI, Y. Non-Coding RNA Performs Its Biological Function by Interacting with Macromolecules. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 22, p. 16246, 2023.

- LIU, S. et al. Classification and function of RNA–protein interactions. **Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA**, v. 11, n. 6, p. e1601, 2020.
- LIU, X. et al. The emerging diagnostic and therapeutic roles of small nucleolar RNAs in lung diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 161, p. 114519, 2023.
- LÓPEZ, J.; BLANCO, S. Exploring the role of ribosomal RNA modifications in cancer. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 86, p. 102204, 2024.
- LÓPEZ-JIMÉNEZ, E.; ANDRÉS-LEÓN, Eduardo. The implications of ncRNAs in the development of human diseases. **Non-coding RNA**, v. 7, n. 1, p. 17, 2021.
- MCQUARRIE, D. W.J. et al. Rapid evolution of promoters from germline-specifically expressed genes including transposon silencing factors. **BMC genomics**, v. 25, n. 1, p. 678, 2024.
- MICHEEL, J.; SAFRASTYAN, A.; WOLLNY, D. Advances in non-coding RNA sequencing. **Non-coding RNA**, v. 7, n. 4, p. 70, 2021.
- MIRETTI, S. et al. MicroRNAs as biomarkers for animal health and welfare in livestock. **Frontiers in veterinary science**, v. 7, p. 578193, 2020.
- MORAIS, P.; ADACHI, H.; YU, Yi-Tao. Spliceosomal snRNA epitranscriptomics. **Frontiers in genetics**, v. 12, p. 652129, 2021.
- MORALES-UBALDO, A. L. et al. Bovine mastitis, a worldwide impact disease: prevalence, antimicrobial resistance, and viable alternative approaches. **Veterinary and animal science**, p. 100306, 2023.
- NAELI, P. et al. The intricate balance between microRNA-induced mRNA decay and translational repression. **The FEBS journal**, v. 290, n. 10, p. 2508-2524, 2023.
- NASCIMENTO, N. P. G. et al. Systematic review of circulating MICRORNAS biomarkers of cervical carcinogenesis. **BMC cancer**, v. 22, n. 1, p. 862, 2022.
- NAYAN, V. et al. Genome-wide DNA methylation and its effect on gene expression during subclinical mastitis in water buffalo. **Frontiers in Genetics**, v. 13, p. 828292, 2022.
- OYELAMI, F. O. et al. Emerging roles of noncoding RNAs in bovine mastitis diseases. **Pathogens**, v. 11, n. 9, p. 1009, 2022.
- PATOP, I. L.; WÜST, Stas; KADENER, Sebastian. Past, present, and future of circ RNAs. **The EMBO journal**, v. 38, n. 16, p. e100836, 2019.
- POLISENO, L., LANZA, M., & PANDOLFI, P. P. **Coding, or non-coding, that is the question**. *Cell Research*, 1-21, 2024.
- RAINARD, P. The mammary gland is intolerant to bacterial intrusion. **Exploration of Immunology**, v. 4, n. 1, p. 59-72, 2024.

RANI, V.; SENGAR, R. S. Biogenesis and mechanisms of microRNA-mediated gene regulation. **Biotechnology and bioengineering**, v. 119, n. 3, p. 685-692, 2022.

RATTI, M. et al. MicroRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs) as new tools for cancer therapy: first steps from bench to bedside. **Targeted oncology**, v. 15, p. 261-278, 2020.

SALEEM, A. et al. Biological role and regulation of circular RNA as an emerging biomarker and potential therapeutic target for cancer. **Molecular Biology Reports**, v. 51, n. 1, p. 296, 2024.

SALVATORI, B.; BISCARINI, Silvia; MORLANDO, Mariangela. Non-coding RNAs in nervous system development and disease. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 8, p. 273, 2020.

SAMIR, M. Host response to veterinary infectious diseases: role of coding and non-coding RNAs as biomarkers and disease modulators. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 10, p. 1275169, 2023.

SARHADI, Virinder Kaur; ARMENGOL, Gemma. Molecular biomarkers in cancer. **Biomolecules**, v. 12, n. 8, p. 1021, 2022.

SEBASTIAN-DELACRUZ, Maialen et al. The role of lncRNAs in gene expression regulation through mRNA stabilization. **Non-coding RNA**, v. 7, n. 1, p. 3, 2021.

SHARUN, Khan et al. Advances in therapeutic and management approaches of bovine mastitis: a comprehensive review. **Veterinary Quarterly**, v. 41, n. 1, p. 107-136, 2021.

SINGH, Suman; SINHA, Tanvi; PANDA, Amaresh C. Regulation of microRNA by circular RNA. **Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA**, v. 15, n. 1, p. e1820, 2024.

STATELLO, Luisa et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 22, n. 2, p. 96-118, 2021.

SU, Yuan et al. Spliceosomal snRNAs, the Essential Players in pre-mRNA Processing in Eukaryotic Nucleus: From Biogenesis to Functions and Spatiotemporal Characteristics. **Advanced Biology**, p. 2400006, 2024.

SULEIMAN, A. A.J.; AL-CHALABI, R.; SHABAN, Sema A. Integrative role of small non-coding RNAs in viral immune response: A systematic review. **Molecular Biology Reports**, v. 51, n. 1, p. 107, 2024.

SUN, B. et al. Research progress on the interactions between long non-coding RNAs and microRNAs in human cancer. **Oncology letters**, v. 19, n. 1, p. 595-605, 2020.

SUPE, S.; UPADHYA, A.; SINGH, K. Role of small interfering RNA (siRNA) in targeting ocular neovascularization: a review. **Experimental Eye Research**, v. 202, p. 108329, 2021.

TANG, Q.; HANN, S. S. Biological roles and mechanisms of circular RNA in human cancers. **OncoTargets and therapy**, p. 2067-2092, 2020.

TSAGAKIS, I. et al. Long non-coding RNAs in development and disease: conservation to mechanisms. **The Journal of pathology**, v. 250, n. 5, p. 480-495, 2020.

TUCKER, A. R. et al. Regulatory network of miRNA, lncRNA, transcription factor and target immune response genes in bovine mastitis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 21899, 2021.

TYAGI, P. et al. Upcoming progress of transcriptomics studies on plants: An overview. **Frontiers in Plant Science**, v. 13, p. 1030890, 2022.

VICKERS, R.; PORTER, Weston. Immune Cell Contribution to Mammary Gland Development. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 29, n. 1, p. 16, 2024.

WALTHER, K.; SCHULTE, L. N. The role of lncRNAs in innate immunity and inflammation. **RNA biology**, v. 18, n. 5, p. 587-603, 2021.

WANG, C.; LIN, H. Roles of piRNAs in transposon and pseudogene regulation of germline mRNAs and lncRNAs. **Genome Biology**, v. 22, n. 1, p. 27, 2021.

WANG, C. et al. LncRNA structural characteristics in epigenetic regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 12, p. 2659, 2017.

WANG, N. N. et al. Regulatory roles of miRNA-530 in the post-transcriptional regulation of NF- $\kappa$ B signaling pathway through targeted modulation of I $\kappa$ B $\alpha$  in *Sebastes schlegelii*. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 149, p. 109604, 2024.

WEBSTER, S. F.; GHALEI, H. Maturation of small nucleolar RNAs: from production to function. **RNA biology**, v. 20, n. 1, p. 715-736, 2023.

WILKINSON, M. E.; CHARENTON, Clément; NAGAI, Kiyoshi. RNA splicing by the spliceosome. **Annual review of biochemistry**, v. 89, n. 1, p. 359-388, 2020.

WINKLE, M. et al. Noncoding RNA therapeutics—challenges and potential solutions. **Nature reviews Drug discovery**, v. 20, n. 8, p. 629-651, 2021.

XIAO, H. et al. SnoRNA and lncSNHG: Advances of nucleolar small RNA host gene transcripts in anti-tumor immunity. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1143980, 2023.

XIN, C. et al. Roles of circRNAs in cancer chemoresistance. **Oncology reports**, v. 46, n. 4, p. 1-11, 2021.

XU, H. et al. N6-Methyladenosine-modified circRNA in the bovine mammary epithelial cells injured by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 873330, 2022.

YAO, Q. et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets.

**Signal transduction and targeted therapy**, v. 8, n. 1, p. 56, 2023.

YANG, Y. et al. Long non-coding RNA regulation of mesenchymal stem cell homeostasis and differentiation: Advances, challenges, and perspectives. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, p. 711005, 2021.

YE, Y. et al. Comparative Analysis of Long Noncoding RNA and mRNA Expression Profiles in Ovarian Tissues of Tibetan Chickens and Roman Chickens During the Egg Laying Period. **Brazilian Journal of Poultry Science**, v. 26, n. 3, p. eRBCA-2024-1945, 2024.

YING, Y-T. et al. Escherichia coli and Staphylococcus aureus differentially regulate Nrf2 pathway in bovine mammary epithelial cells: relation to distinct innate immune response. **Cells**, v. 10, n. 12, p. 3426, 2021.

ZHANG, L.; LU, Qianjin; CHANG, Christopher. Epigenetics in health and disease. **Epigenetics in allergy and autoimmunity**, p. 3-55, 2020.

ZHANG, P. et al. Non-coding RNAs and their integrated networks. **Journal of integrative bioinformatics**, v. 16, n. 3, p. 20190027, 2019.

ZHANG, Q. et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 7, n. 1, p. 78, 2022.

ZHANG, Q. et al. The epigenetic regulatory mechanism of PIWI/piRNAs in human cancers. **Molecular Cancer**, v. 22, n. 1, p. 45, 2023.

ZHAO, H. et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target. **Molecular cancer**, v. 21, n. 1, p. 144, 2022.

ZHENG, S. et al. CircRNA—Protein Interactions in Muscle Development and Diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 6, p. 3262, 2021.

ZONG, W. et al. Emerging roles of noncoding micro RNAs and circular RNAs in bovine mastitis: Regulation, breeding, diagnosis, and therapy. **Frontiers in microbiology**, v. 13, p. 1048142, 2022.