

microRNAs DA VIA DE SINALIZAÇÃO DA INSULINA ENVOLVIDOS NA MANIFESTAÇÃO DE *WHITE STRIPING* EM FRANGOS DE CORTE AOS 28 DIAS DE IDADE

**Mariane SPUDEIT DAL PIZZOL¹, Adriana Mércia GUARATINI IBELLI^{2,3},
Maurício Egídio CANTÃO², Jane de OLIVEIRA PEIXOTO^{2,3}, Lana TEIXEIRA
FERNANDES², Marcos Antônio ZANELLA MORÉS², Francelly Geralda CAMPOS⁴,
Haniel CEDRAZ DE OLIVEIRA⁴, Mônica CORRÊA LEDUR^{1,2}**

¹ Programa de Pós-graduação em Zootecnia,
Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC/Oeste) – *Campus* Chapecó
Santa Catarina – Brasil

² Embrapa Suínos e Aves – Concórdia
Santa Catarina – Brasil

³ Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias,
Universidade do Centro-Oeste, Guarapuava
Paraná – Brasil

⁴ Programa de Pós-graduação em Zootecnia,
Universidade de Viçosa, Viçosa
Minas Gerais – Brasil

E-mails: mari_spudeit@hotmail.com, adriana.ibelli@embrapa.br, mauricio.cantao@embrapa.br,
jane.peixoto@embrapa.br, lanatf@yahoo.fr, marcos.mores@embrapa.br, francelly.campos@ufv.br,
hanielcedraz@gmail.com, monica.ledur@embrapa.br.

Resumo: *O grande desempenho dos frangos de corte modernos é advindo de décadas de seleção e melhoramento genético, contudo, verificou-se nos últimos anos um aumento na incidência de miopatias peitorais. White Striping (WS) é uma miopatia caracterizada pelo aparecimento de estrias brancas no músculo peitoral das aves, sendo responsável pela desvalorização da carne, acarretando prejuízos para a cadeia de produção. A etiologia desse distúrbio ainda não é bem esclarecida, mas acredita-se que há um componente genético envolvido com o desencadeamento dessa desordem. Deste modo, neste estudo, verificou-se o perfil de expressão diferencial de microRNAs (miRNAs) entre frangos normais e afetados com WS, e em quais vias metabólicas seus genes alvo podem atuar. Foram identificados 5 miRNAs diferencialmente expressos no contraste entre os grupos, sendo eles: gga-miR-375, gga-miR-200b-3p, gga-miR-429-3p, gga-miR-1769-5p e gga-miR-200a-3. Os alvos preditos resultaram no enriquecimento funcional das vias de sinalização ERBB, autofagia, via de sinalização da insulina, via de sinalização FoxO, ciclo celular, endocitose, via de sinalização MTOR e vias metabólicas. Dentre elas, uma via importante é a via de sinalização da insulina, cuja desregulação pode estar relacionada com características observadas em animais afetados com WS. Por isso,*

sugere-se que os miRNAs expressos diferencialmente entre frangos normais e afetados podem estar atuando sobre essa via, sendo um gatilho para a manifestação de WS.

Palavras-chave: *Epigenética; MicroRNAs; White Striping; Frangos de corte.*

INTRODUÇÃO

Uma das preocupações da avicultura de corte é o aumento na ocorrência de miopatias peitorais, como por exemplo, *White Striping* (WS), que se apresenta com uma prevalência cada vez maior na produção intensiva e têm causado diversos prejuízos. Esta miopatia WS é caracterizada por estrias esbranquiçadas que se formam paralelamente ao músculo peitoral das aves, sendo compostas principalmente por tecido adiposo e fibrótico (PETRACCI; CAVANI, 2012; KUTTAPPAN *et al.*, 2013a). O distúrbio interfere negativamente no rendimento dos filés afetados (BRAMBILA; BOWKER; ZHUANG, 2016) e também prejudica seu valor nutricional, com aumento na deposição de lipídios e colágeno no tecido à medida que acontece uma diminuição do conteúdo proteico (MUDALAL *et al.*, 2014). Além das alterações físico-químicas no músculo desses animais, WS afeta diretamente a aceitabilidade da carne pelos consumidores, sendo que pesquisas relatam que até 50% das pessoas não comprariam filés afetados com qualquer nível de WS em razão de sua aparência (KUTTAPPAN *et al.*, 2012a).

As perdas relacionadas às miopatias peitorais em frangos de corte acontecem devido as condenações de carcaças próximas a 0,8% causadas pelos distúrbios, e também pela depreciação de até U\$1,86 (R\$ 5,90) por quilograma de carne afetada (ZANETTI *et al.*, 2018). A menor aceitação comercial dos filés *in natura* acaba levando essa carne à fabricação de subprodutos, o que provoca uma desvalorização desses cortes. Porém, mesmo durante o processamento, o menor rendimento e a alteração das características da carne também representam um problema, muitas vezes tornando necessárias intervenções da indústria para correção da textura, cor e pH dos produtos (BRAMBILA; BOWKER; ZHUANG, 2016), gerando um prejuízo ainda maior para a cadeia de produção avícola.

Diversos estudos têm sido conduzidos a fim de esclarecer a real etiologia da manifestação de WS e acredita-se que há um componente genético importante envolvido no desencadeamento desta miopatia (ALNAHHAS *et al.*, 2016; PAMPOUILLE *et al.*, 2018; MARCHESI *et al.*, 2019; PRAUD *et al.*, 2020; MARCIANO *et al.*, 2021). Portanto,

como ainda não há relatos na literatura abordando o papel da regulação gênica mediada por microRNAs sobre o desencadeamento de WS, o objetivo deste trabalho foi investigar uma via potencialmente controlada pela atividade de miRNAs que possa estar relacionada com a manifestação de WS em frangos de corte.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Estima-se que de 1957 até 2005, o crescimento de frangos de corte com 42 dias de idade aumentou cerca de 400%, alcançando uma redução de 50% na taxa de conversão alimentar e um aumento de aproximadamente 80% no rendimento do músculo peitoral (ZUIDHOF *et al.*, 2014). Distúrbios metabólicos como WS vêm sendo correlacionados com essa elevação na taxa de rendimento do músculo peitoral (KUTTAPPAN *et al.*, 2012b), sendo relatada uma prevalência de até 96% nos frangos de corte (somando-se os casos em estágio inicial até os mais severos) (TIJARE *et al.*, 2016).

White Striping é uma miopatia degenerativa que afeta o músculo *pectoralis major* (PMM) das aves, provocando uma série de alterações físico-químicas e histológicas no tecido (KUTTAPPAN *et al.*, 2013a). As principais lesões observadas no músculo dos animais acometidos por WS são: miodegeneração, necrose, infiltração por linfócitos e macrófagos, fibrose, lipidose e outras alterações degenerativas e regenerativas (KUTTAPPAN *et al.*, 2013a; TROCINO *et al.*, 2015). Também é relatado que o músculo de frangos com WS apresenta aumento de lise, mineralização e inflamação intersticial das fibras, hipereosinofilização, perda das estrias cruzadas, internalização do núcleo, fibras fragmentadas e com tamanhos irregulares (KUTTAPPAN *et al.*, 2013a). Ressalta-se ainda que essas alterações não estão relacionadas a agentes infecciosos e não representam risco a saúde do consumidor.

Estudos anteriores já associaram o crescimento rápido dos frangos de alto rendimento com maior predisposição ao desenvolvimento de miopatias peitorais (JOINER *et al.*, 2014). A herdabilidade para WS já foi estimada em 0,19 a 0,34 (BAILEY *et al.*, 2015) e muitos genes já foram associados com a manifestação de WS, como por exemplo genes reguladores da regeneração e reparo de fibras musculares (*MYH15*, *MYH1E*, *MYH1B*, *MYH1F*, *MYH13* e *MYOCD*), genes relacionados com fibrose e adipose (*PDGFR α*), genes reguladores da composição da matriz celular e sarcolema (*COL6A3*, *FNI* e *SGCB*) e até

mesmo genes que já foram associados a distúrbios neuromusculares em humanos (*FNI*, *COL6A3*, *SGCB*, e *LRSAM*) (PAMPOUILLE *et al.*, 2018).

Marchesi *et al.* (2019) identificaram 1441 genes diferencialmente expressos (DE) entre o músculo peitoral de frangos afetados com WS e frangos normais aos 42 dias de idade. Nesse estudo, os 10 genes mais expressos e os 10 menos expressos no grupo afetado com WS regulavam atividades relacionadas à fisiologia muscular, angiogênese e inflamação. Considerando o conjunto inteiro de genes DE, foram observados processos biológicos associados à hipóxia, estresse oxidativo, inflamação, resposta a lesão muscular, metabolismo de carboidratos, entre outros (MARCHESI *et al.*, 2019).

Os mecanismos epigenéticos regulam a expressão gênica e participam da maioria dos processos celulares, sendo que os mecanismos mais conhecidos são a metilação do DNA, a modificação química das histonas e o silenciamento gênico guiado por microRNAs (miRNAs) (SKVORTSOVA; IOVINO; BOGDANOVIĆ, 2018). Os miRNAs são RNAs não codificantes, com cerca de 18 a 25 nucleotídeos, que formam um complexo de silenciamento gênico pós-transcricional (RISC) em associação com uma proteína chamada Argonauta (HUTVAGNER; ZAMORE, 2002). A função desta proteína é degradar um RNA mensageiro (RNAm) antes que ele seja traduzido pela maquinaria ribossômica da célula, enquanto o papel do miRNA é identificar o RNAm a ser degradado; essa identificação acontece pela complementariedade de bases (MOURELATOS *et al.*, 2002). Apesar de ter sido identificado que os miRNAs regulam funções fisiológicas importantes nos organismos, ainda não existem estudos relatando a influência dos miRNAs no desencadeamento de WS em frangos de corte.

METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado na Embrapa Suínos e Aves, situada em Concórdia – Santa Catarina, Brasil. Foram coletadas amostras de músculo peitoral de 30 frangos de 28 dias de idade de uma linhagem comercial de crescimento rápido. As aves foram criadas de acordo com as recomendações comerciais de manejo para a linhagem. Por meio de análise macroscópica durante a coleta, foram identificados frangos normais e afetados com WS, levando em consideração os padrões visuais característicos para WS definidos por Kuttappan *et al.* (2013) (Figura 1).

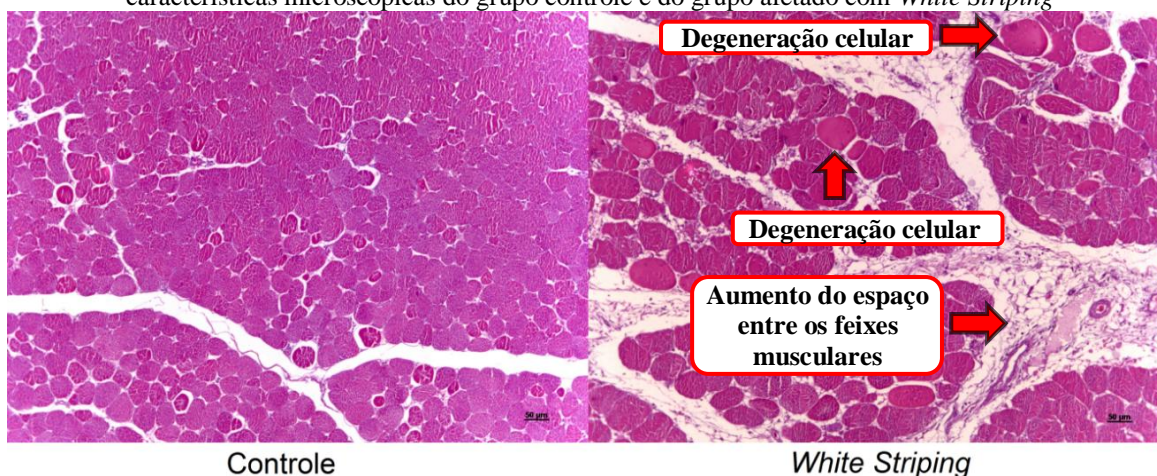
Figura 1 – Dois peitos de frangos de corte aos 28 dias de idade representando as características macroscópicas do grupo controle e do grupo afetado com *White Striping*



Fonte: Autoria própria (2023)

Posteriormente, as amostras selecionadas foram submetidas à análise histopatológica para confirmação da presença de lesões características de WS nos animais afetados e ausência dessas lesões no grupo controle (Figura 2). Para a análise de miRNA, as amostras mais representativas de cada grupo foram selecionadas, sendo três para o grupo controle e cinco para o grupo afetado com WS.

Figura 2 – Imagem histológica de dois peitos de frangos de corte aos 28 dias de idade representando as características microscópicas do grupo controle e do grupo afetado com *White Striping*



Fonte: Autoria própria (2023)

O RNA total foi extraído das amostras de cada grupo, sendo posteriormente avaliados quanto a sua integridade em eletroforese em gel de agarose 1% por 90 minutos. A qualidade dos RNAs também foi verificada em equipamento Bioanalyzer Agilent 2100, sendo consideradas íntegras as amostras com Número de Integridade de RNA (RIN) maior que oito. As amostras foram quantificadas em equipamento Biodrop. As bibliotecas de miRNAs foram construídas com o kit QIAseq miRNA Library Kit (Qiagen) e o sequenciamento de foi realizado em equipamento NextSeq (Illumina), no Laboratório Central de Tecnologias de Alto Desempenho em Ciências da Vida (LaCTAD), na UNICAMP, Campinas, SP, seguindo o protocolo *single-end* (1x75 pb).

Os arquivos brutos FASTQ do sequenciamento passaram por um controle de qualidade com a ferramenta Trimmomatic (BOLGER *et al.*, 2014), onde foram removidas as sequências com qualidade Phred média ≤ 20 , com tamanho < 18 nucleotídeos, sendo descartadas as bases no início e no final das sequências (bases N). Em seguida foi utilizado o programa UMI-tools para retirar as sequências de Identificadores Moleculares Únicos (UMI) das amostras e a partir das sequências limpas foi possível utilizar o programa miRDeep2 (FRIEDLÄNDER *et al.*, 2012) para identificar as sequências de miRNAs, mapeá-las contra o genoma da galinha (*Gallus gallus*, versão 6.0) e quantificar os miRNAs das amostras. Foram utilizados os parâmetros padrões sugeridos pelo programa. Para identificação dos miRNAs conhecidos foram utilizadas as informações das bases de dados miRBase 22.1 (GRIFFITHS-JONES *et al.*, 2006) e MirGeneDB 2.1 (FROMM *et al.*, 2020).

Após a contagem de miRNAs, a expressão diferencial foi realizada utilizando-se o pacote edgeR do R. Os miRNAs DE foram corrigidos para testes múltiplos, considerando o FDR (*False Discovery Rate*) $\leq 0,05$ como diferença significativa entre os grupos. Os miRNAs DE tiveram seus RNAm preditos através da ferramenta online sRNAtoolbox (RUEDA *et al.*, 2015), com os parâmetros *default* do programa. Esta ferramenta reúne os resultados dos programas Pita, miRanda, TargetSpy e Simple Seed Analysis. Com a identificação dos possíveis genes alvo dos miRNAs, as análises de Ontologia Gênica (GO) foram realizadas com a ferramenta ShinyGO (GE; JUNG; YAO, 2020).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 5 miRNAs DE entre os grupos normal e afetado com WS (Tabela 1). Quatro deles estavam menos expressos e um deles superexpresso nos animais afetados com WS.

Tabela 1 – miRNAs diferencialmente expressos entre frangos de corte de 28 dias afetados com *White Striping* e frangos do grupo controle.

miRNAs	logFC	logCPM	LR	p-value	FDR
gga-miR-375	-4,48	3,51	20,13	7,22E-06	0,0022
gga-miR-200b-3p	-2,90	4,84	13,74	0,00021	0,0230
gga-miR-429-3p	-2,56	4,25	13,58	0,00023	0,0230
gga-miR-1769-5p	3,67	0,37	11,86	0,00057	0,0435
gga-miR-200a-3p	-2,74	7,17	11,37	0,00074	0,0451

* logFC: *log fold-change*; logCPM: *log copy per million*; LR: *likelihood-ratio*; FDR: *false discovery rate*.
Fonte: A autoria própria (2023)

Para os 5 miRNAs DE foram preditos 4103 transcritos alvos no genoma de *Gallus gallus* e com a ferramenta Biomart do Ensembl, chegamos ao resultado de 2176 genes alvo para os miRNAs. Destes, 2131 já eram anotados e puderam ser utilizados para a análise de GO, em que foram identificadas 8 vias de atuação significativamente enriquecidas para os genes alvo dos miRNAs DE, sendo elas: via de sinalização *ERBB*, autofagia, via de sinalização da insulina, via de sinalização *FoxO*, ciclo celular, endocitose, via de sinalização *MTOR* e vias metabólicas. Destacamos que a plataforma ShinyGO indicou que a via de sinalização da insulina é composta por 114 genes, dos quais 29 foram identificados como alvos para os miRNAs DE encontrados em nosso trabalho (Tabela 2).

Tabela 2 – Genes alvo preditos para os miRNAs diferencialmente expressos entre frangos com WS e o grupo controle envolvidos na via de sinalização da insulina.

Genes alvo							
<i>AKT1</i>	<i>BRAF</i>	<i>CALM</i>	<i>EIF4E</i>	<i>EIF4E2</i>	<i>FASN</i>	<i>FBP2</i>	<i>FOXO1</i>
<i>IRS4</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAPK10</i>	<i>MAPK9</i>	<i>NRAS</i>	<i>PDPK1</i>	<i>PHKB</i>	<i>PIK3CB</i>
<i>PIK3CD</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PPP1CC</i>	<i>PPP1R3A</i>	<i>PRKAA1</i>	<i>PRKAA2</i>	<i>PRKACB</i>	<i>PRKAR1A</i>
<i>PRKCI</i>	<i>RAPGEF1</i>	<i>RHEB</i>	<i>SHC3</i>	<i>SOS2</i>			

Fonte: A autoria própria (2023)

A via de sinalização da insulina regula os níveis de glicose nos animais, além de sinalizar a síntese de glicogênio nos tecidos e também compartilhar seus receptores com fatores de crescimento (*IGF – Insulin Growth Factors*) (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002). Essa via atua na manutenção do tecido adiposo dos animais e desempenha um papel crucial durante o crescimento dos indivíduos (EBRAHIMI *et al.*, 2019).

Esta via atua como reguladora chave do aumento da densidade lipídica em frangos (ALVARENGA *et al.*, 2011), por isso, é possível que os miRNAs que atuam na via insulínica possam ser responsáveis pelo aumento na deposição de lipídios no músculo peitoral de frangos com WS. Além disso, alterações na via de sinalização da insulina comumente dão origem a outros distúrbios fisiológicos, como por exemplo a resistência à insulina, que é um fator conhecido nas desordens metabólicas que afeta o tecido adiposo e o músculo esquelético (EBRAHIMI *et al.*, 2019). Alterações nesses dois tecidos também são relatadas em animais com WS, sendo possível que os miRNAs que afetam a via da insulina estejam relacionados com algumas dessas alterações.

Um dos miRNAs DE entre frangos com WS e frangos normais foi o gga-miR-375, sendo ele menos expresso nos animais afetados. Em outras espécies, o miR-375 já foi descrito como regulador importante da secreção de insulina e controle de glicose sanguínea (EL OUAAMARI *et al.*, 2008). O mir-375 também já foi associado com desenvolvimento muscular e deposição de gordura em galinhas (FU *et al.*, 2018). Outro miRNA DE foi o miR-200b, que demonstrou ser importante no início do desenvolvimento do tecido adiposo em frangos (NEMATBAKHSH *et al.*, 2021). Em nosso estudo, este miRNA foi menos expresso em frangos com WS, podendo favorecer o aparecimento desta condição. Esta é a primeira vez que esses miRNAs que participam da via de sinalização de insulina foram associados com o desenvolvimento da miopatia WS em frangos de corte.

Os miRNAs identificados em nosso estudo apresentam um potencial controle sobre genes da via de sinalização da insulina, indicando uma atividade importante dos miRNAs no metabolismo lipídico e insulínico, possivelmente envolvidos no aparecimento de WS.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram identificados miRNAs diferencialmente expressos entre frangos de corte normais e afetados por *White Striping* aos 28 dias de idade que desempenham um papel importante na via de sinalização da insulina. Estes dados apontam uma possível explicação para o aumento na deposição de lipídios no músculo peitoral de aves com WS, bem como de outras características relacionadas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a UDESC/Oeste - Chapecó, a FAPESC pela bolsa de mestrado concedida a MSDP, a Embrapa Suínos e Aves pelo financiamento do projeto, ao programa Embrapa/CNPq pela bolsa de LTF, a CAPES pela bolsa de FGC e ao CNPq pela bolsa de pós-doutorado de HCO e de produtividade em pesquisa das autoras AMGI e MCL. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento “001”.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALNAHHAS, N. *et al.* Genetic parameters of White Striping in relation to body weight, carcass composition, and meat quality traits in two broiler lines divergently selected for the ultimate pH of the pectoralis major muscle. *BMC genetics*, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2016.
- ALVARENGA, R. R. *et al.* Lipoprotein metabolism in poultry. *World's Poultry Science Journal*, v. 67, n. 3, p. 431-440, 2011.
- BAILEY, R. A. *et al.* The genetic basis of pectoralis major myopathies in modern broiler chicken lines. *Poultry Science*, v. 94, n. 12, p. 2870-2879, 2015.
- BRAMBILA, G. S.; BOWKER, B. C.; ZHUANG, H. Comparison of sensory texture attributes of broiler breast fillets with different degrees of White Striping. *Poultry science*, v. 95, n. 10, p. 2472-2476, 2016.
- BOLGER, A. M.; LOHSE, M.; USADEL, B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*, v. 30, n. 15, p. 2114-2120, 2014.
- CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de sinalização da insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 46, p. 419-425, 2002.
- EBRAHIMI, R. *et al.* The role of microRNAs in the regulation of insulin signaling pathway with respect to metabolic and mitogenic cascades: A review. *Journal of cellular biochemistry*, v. 120, n. 12, p. 19290-19309, 2019.
- EL OUAAMARI, A. *et al.* miR-375 targets 3'-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 and regulates glucose-induced biological responses in pancreatic β -cells. *Diabetes*, v. 57, n. 10, p. 2708-2717, 2008.
- FRIEDLÄNDER, M. R. *et al.* miRDeep2 accurately identifies known and hundreds of novel microRNA genes in seven animal clades. *Nucleic acids research*, v. 40, n. 1, p. 37-52, 2012.
- FROMM, B. *et al.* MirGeneDB 2.0: the metazoan microRNA complement. *Nucleic acids research*, v. 48, n. D1, p. D132-D141, 2020.
- FU, S. *et al.* Characterization of miRNA transcriptome profiles related to breast muscle development and intramuscular fat deposition in chickens. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 119, n. 8, p. 7063-7079, 2018.
- GE, S. X.; JUNG, D.; YAO, R.. ShinyGO: a graphical gene-set enrichment tool for animals and plants. *Bioinformatics*, v. 36, n. 8, p. 2628-2629, 2020.

- GRIFFITHS-JONES, S. *et al.* miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic acids research*, v. 34, n. suppl_1, p. D140-D144, 2006.
- HUTVÁGNER, G.; ZAMORE, P. D. A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex. *Science*, v. 297, n. 5589, p. 2056-2060, 2002.
- JOINER, K.S. *et al.* Evaluation of capillary and myofiber density in the pectoralis major muscles of rapidly growing, high-yield broiler chickens during increased heat stress. *Avian diseases*, v. 58, n. 3, p. 377-382, 2014.
- KUTTAPPAN, V. A. *et al.* Consumer acceptance of visual appearance of broiler breast meat with varying degrees of White Striping. *Poultry Science*, v. 91, n. 5, p. 1240-1247, 2012a.
- KUTTAPPAN, V. A. *et al.* Influence of growth rate on the occurrence of white striping in broiler breast fillets. *Poultry Science*, v. 91, n. 10, p. 2677-2685, 2012b.
- KUTTAPPAN, V. A. *et al.* Pathological changes associated with White Striping in broiler breast muscles. *Poultry Science*, v. 92, n. 2, p. 331-338, 2013a.
- MARCHESI, J. A. P. *et al.* Whole transcriptome analysis of the pectoralis major muscle reveals molecular mechanisms involved with white striping in broiler chickens. *Poultry science*, v. 98, n. 2, p. 590-601, 2019.
- MARCIANO, C. M. M. *et al.* Differential Expression of Myogenic and Calcium Signaling-Related Genes in Broilers Affected With White Striping. *Frontiers in Physiology*, v. 12, 2021.
- MOURELATOS, Z. *et al.* miRNPs: a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs. *Genes & development*, v. 16, n. 6, p. 720-728, 2002.
- MUDALAL, S. *et al.* Quantity and functionality of protein fractions in chicken breast fillets affected by White Striping. *Poultry science*, v. 93, n. 8, p. 2108-2116, 2014.
- NEMATBAKHS, S. *et al.* Molecular regulation of lipogenesis, adipogenesis and fat deposition in chicken. *Genes*, v. 12, n. 3, p. 414, 2021.
- PAMPOUILLE, E. *et al.* Mapping QTL for White Striping in relation to breast muscle yield and meat quality traits in broiler chickens. *BMC genomics*, v. 19, n. 1, p. 1-14, 2018.
- PETRACCI, M.; CAVANI, C. Muscle growth and poultry meat quality issues. *Nutrients*, v. 4, n. 1, p. 1-12, 2012.
- PRAUD, C. *et al.* Molecular phenotyping of White Striping and Wooden Breast myopathies in chicken. *Frontiers in Physiology*, v. 11, p. 633, 2020.
- RUEDA, A. *et al.* sRNAtoolbox: an integrated collection of small RNA research tools. *Nucleic acids research*, v. 43, n. W1, p. W467-W473, 2015.
- SKVORTSOVA, K.; IOVINO, N.; BOGDANOVIĆ, O. Functions and mechanisms of epigenetic inheritance in animals. *Nature reviews of Molecular cell biology*, v. 19, n. 12, p. 774-790, 2018.
- TIJARE, V. V. *et al.* Meat quality of broiler breast fillets with White Striping and Woody Breast muscle myopathies. *Poultry Science*, v. 95, n. 9, p. 2167-2173, 2016.
- TROCINO, A. *et al.* Effect of genotype, gender and feed restriction on growth, meat quality and the occurrence of White Striping and Wooden Breast in broiler chickens. *Poultry science*, v. 94, n. 12, p. 2996-3004, 2015.
- ZANETTI, M. A. *et al.* Economic losses associated with Wooden Breast and White Striping in broilers. *Seminário: Ciências Agrárias*, v. 39, n. 2, p. 887-891, 2018.
- ZUIDHOF, M. J. *et al.* Growth, efficiency, and yield of commercial broilers from 1957, 1978, and 2005. *Poultry Science*, v. 93, n. 12, p. 2970-2982, 2014.