

## Válaszok Prof. Vereb György bírálatában feltett megjegyzéseire, kérdéseire

Köszönöm Professzor Úrnak, hogy elvállalta dolgozatom bírálatát. A dolgozatban elsősorban az eredményekre fókuszáltam, ezért a bevezető, valamint az anyag és módszer fejezeteket rövidítettem. Elnézést kérek, amennyiben ez a dolgozat megértését, vagy követését negatívan befolyásolta. Kérem fogadja a bírálatban megfogalmazott kérdésekre adott válaszaimat.

**1. Érdekes szinergizmus figyelhető meg az IGF-1R gátlása és a TGF $\beta$  stimulus között ami koherens a KRas-okozta apoptózis rezisztenciával. Ismert-e a két szignálút konvergenciája a BIM indukcióján (ill. annak gátlásán) kívül?**

Az IGF-1R gátlása csak a vad típusú (WT), normál intestinális organoidokban emelte meg a TGF $\beta$ -val szembeni szenzitivitást, ugyanez *Apc* mutáció jelenlétében nem volt megfigyelhető (54. oldal a dolgozatban). Modellünk szerint a tirozin kináz receptorok által indított jelátviteli útvonalak megemelik a Bim szintjét, amely befolyásolja az apoptózis kiváltásának küszöbértékét. Minthogy az *Apc* mutációja után megszűnik az eger intestinális organoidok tirozin kináz receptoroktól (pl. EGF receptor, MET) való függése, ez magyarázhatja, hogy az IGF-1R gátlásának hatása is eltűnik. Bár a Bim központi szerepét igazoltuk a TGF $\beta$  által kiváltott apoptózisban, illetve a vele szembeni rezisztenciában, irodalmi adatok alapján az IGF-I receptor jelátvitel több más módon is szabályozhatja a TGF- $\beta$  apoptózist kiváltó képességét. Az IGF-I egy PI3-kináz/Akt-dependens útvonalon keresztül blokkolhatja a TGF- $\beta$  által kiváltott apoptózist [1]. Az Akt közvetlenül kölcsönhat a TGF $\beta$  útvonal egyik kulcsfontosságú komponensével, a Smad3-mal, megakadályozza a foszforilációját és a sejtmagi transzlokációját [2], és mindez az Akt kináz funkciójától független. Az Akt és a TGF $\beta$  útvonala közötti további kapcsolódási pontok is ismertek, mint például a forkhead box transzkripciós faktor O (FOXO). A PI3K/AKT aktiválásakor a FOXO-t az AKT foszforilálja, ami meggátolja a FOXO nukleáris lokalizációját. Minthogy a FOXO/SMAD komplex szükséges a p15INK4B/p21CIP1 TGF- $\beta$  általi indukciójához [3], amely a TGF $\beta$  növekedésgátló hatásában központi szereplő, így az Akt aktivációja ezen a módon is gátolhatja a TGF $\beta$  hatását [4].

Arról is beszámoltak, hogy az IGF-I az IGF-BP3 (IGF kötő fehérje 3) semlegesítésére képes, amely a TGF- $\beta$  által indukált géntermék. Az IGF-I-nek az IGF-BP3-hoz való kapcsolódása természetesen befolyásolja az IGF-I elérhetőségét az IGF-1R-on való jelátvitel számára. Az IGF-BP3 egy sejtfelszíni receptorhoz kötődik, és ezen keresztül képes az apoptózis módosítására [5] Az IGF-BP3 növekedést gátló hatásainak legalább egy része tehát a TGF- $\beta$  jelátvitellel való kölcsönhatás által közvetítődik.

**2. Mivel magyarázható, hogy az Akt foszforiláció KRas jelenlétében fokozódik (Apc WT sejtekben), noha a kanonikus Akt útvonal a Ras-tól upstream indul (és az itt bemutatott munka is PI3K függetlenségre utal)? Mivel magyarázható, hogy bár a TGF $\beta$  ebben az organoid modellben az Akt foszforilációt serkenti (23e ábra), mégis fokozza az apoptózist?**

A KRas az Erk1/2 útvonal mellett a PI3K-Akt aktiválására is képes a PI3K katalitikus p110 $\alpha$  alegységével való kölcsönhatás által [6, 7]. A PI3K tehát a KRas egyik fontos effektor útvonala, amely szabályozza a sejtnövekedést, a sejtek túlélését, a sejtciklusba való belépést, vagy a sejtek anyagcseréjét. A TGF $\beta$  emellett a PI3K/Akt útvonal aktiválására is képes, amely sejtmigrációt indukál [8]. Ennek megfelelően nem meglepő, hogy eredményeink szerint mind a mutáns KRas jelenléte, mind pedig a TGF $\beta$  stimuláció az Akt fokozott foszforilációját okozta. Azt találtuk továbbá, hogy a PI3K-Akt útvonal gátlása –az Erk1/2-vel ellentétben- nem befolyásolta a TGF $\beta$  apoptotikus hatásával szembeni rezisztenciát, vagyis ebben nem játszik lényeges szerepet.

A TGF $\beta$  a vastag- és végbélrák (CRC) korai fázisában serkenti az apoptózist, később a CRC sejtek jelentős részében inaktiválódik a TGF $\beta$  által indukált, Smad2/3-on át futó jelátviteli útvonal, és a TGF $\beta$  az epiteliális-mesenchymális tranzíció (EMT) egyik fontos induktorává válik. A génexpressziós mintázaton alapuló, konszenzus molekuláris altípus CRC klasszifikáció leginkább agresszív, CMS4-es csoportjába tartozó esetekben fibroblasztok felhalmozódása, EMT, és aktív TGF $\beta$  jelátvitel jellemző

[9]. Ugyanakkor a TGF $\beta$  jelentős részben a fibroblasztokon át hat, és az egyik legfontosabb fibroblaszt aktiváló faktorként tartják számon. Az aktiváció során a tumor-asszociált fibroblasztok (CAF) IL-11-et szecernálnak [10]. Az IL-11 a CRC sejtekben a Stat3 indukciója által stimulálja a migrációt és a túlélést [10]. Mindezen adatok arra utalnak, hogy a TGF $\beta$  mind a tumorsejtekben, mind pedig a stromális sejtekben is elindíthat jelátviteli folyamatokat, amelyek kimenete a szöveti mikrokörnyezettől, és más jelátviteli útvonalak egyidejű aktiválódásától függ. Bár irodalmi adatok alapján az Akt kölcsönhat a Smad3-mal, és befolyásolhatja a TGF $\beta$  által kiváltott apoptózist [11], mi a rendszerünkben nem találtunk bizonyítékot a PI3K/Akt és a Smad/Bim közötti kapcsolatra, és a kettő közül az utóbbi hatása a kifejezettebb, amelyet közvetlenül a TGF $\beta$  és receptorának a kölcsönhatása indukálhat.

3. A 30c ábrán nagyon érdekes az EMT-jellegű fenotípus váltás a IV. kollagén I-re történő cseréje kapcsán. Kísérik-e ezt a jelenséget más, EMT-re jellemző expresszóm változások? Ismert-e, hogy milyen szignál folyamatok állhatnak a háttérben? Ennek fényében egy klinikai tumor esetén elképzelhető-e, hogy a fokozott I. kollagén termelés ilyen úton vezet fokozott metasztatikus képességhez? Hasonló mechanizmusra utaló eredmények ismertek-e PDAC-ban, ahol az I. kollagén szintén fokozza az EV szekréciót?

Munkacsoportunk adatai alapján a CRC organoidok kollagén I-ben való tenyésztése a migrációs fenotípus mellett az EMT-re jellemző gének egy csoportjának (ZEB1, VIM, LUM) expresszióját is indukálja, emellett az epiteliális marker EpCAM sejtfelszíni jelenléte megmarad, amelyre nézve a sejtes heterogenitás szintjének emelkedését figyeltük meg [12]. Feltételezésünk szerint kollagén-I hatására egy köztes, plasztikus CRC sejtállapot alakul ki, amelynek bizonyítása jelenleg folyamatban van. A kollagén-I hatásában feltehetően jelentős szerepe van a megváltozott sejtadhézióknak, a Matrigel ugyanis kollagén-IV-ben és lamininban gazdag. A Matrigel-nek kollagén-I-re való ki cserélése érdekes módon a normál, vad típusú intestinális organoidok csőszerű összeolvadását eredményezi, amely által bélszerű képződmény jön létre [13]. Bár a metasztázis összetett folyamat, az extracelluláris mátrix (ECM) változása jelentős szerepet játszik ebben, amint azt a különböző tumorok ECM vizsgálata során nyert adatokból létrehozott Matrisome adatbázis is összegzi (<https://sites.google.com/uic.edu/matrisome/tools/matrisomedb>). Érdekes módon a CRC génexpressziós mintázaton alapuló Consensus Molecular Subtypes (CMS) klasszifikációjában a CMS4 altípus rendelkezik a legrosszabb túléléssel, a kezelésekkel szembeni legnagyobb rezisztenciával, és erre az altípusra jellemző a fibroblasztok feldúsulása mellett az EMT és az ECM átrendeződése [9]. A mi, valamint Medema JP munkacsoportjának adatai is a kollagén-I és az EMT szoros kapcsolatára utalnak [14].

Munkacsoportunk még nem publikált eredményei alapján kollagén-I hatására PDAC organoidokban is megemelkedik az EMT-re jellemző gének expressziója, és a migrációs sejtekben a sejtfelszíni EpCAM szintje jelentősen csökken. A kollagén-I a PDAC-ban megfigyelhető ECM fehérjék több, mint 80%-át teszi ki, és általánosságban serkenti a tumorsejtek malignus viselkedését, valamint gátként szolgál a hatóanyagoknak a tumorsejtekhez való eljutásában [15]. Egy érdekes tanulmány azonban azt találta, hogy a tumoros sejtekből származó fibrilláris kollagének gátolják a tumor növekedését és a metasztázist azáltal, hogy a C-terminális prodomének részben hasíthatatlanok maradnak [15]. Mindez felhívja a figyelmet az ECM átrendeződésének komplex hatására.

4. Van-e adat arról, hogy előrehaladott kolorektális karcinómákban is független-e az EV szekréció az exogén Wnt-től, mint PDAC esetén.

A CRC esetek jelentős részében APC inaktiváló, vagy  $\beta$ -katenin aktiváló mutáció van jelen, amelyek a Wnt útvonalat külső Wnt ligandumoktól függetlenné teszik. Henner Farin munkacsoportja egy vizsgálatban összehasonlította a Wnt fehérjék és az *Apc* mutáció hatását a Wnt célgének expressziójára, és csak részleges átfedést tapasztalt [16]. Ugyanakkor a külső Wnt fehérjék csak 2 transzkriptum expresszióját módosították *APC*-mutáns háttéren [16], amely arra utal, hogy az endogén Wnt útvonal állandó aktivációja esetében a külső Wnt faktorok hatása nem jelentős. Ezzel összefüggésben mi is azt tapasztaltuk, hogy a Wnt útvonalban mutációt hordozó CRC organoid vonalainknak a kanonikus

útvonlat aktiváló Wnt3a-val, vagy a planáris sejtpolaritási jelátvitelt indukáló Wnt5a-val való kezelése nem okozott változást sem a proliferáló sejtek arányában, sem az organoidok morfológiájában, illetve az EV kibocsátás intenzitásában (nem publikált adatok). Az EV kibocsátást tehát a belső Wnt útvonlat állandóan bekapcsolt állapota esetében a külső Wnt ligandumok nem befolyásolják. Ugyanakkor érdemes megemlíteni, hogy a CRC betegek egy kis részében a betegség hátterében fokozott külső Wnt ligand aktivitás, vagy a sejtfelszíni Wnt receptor komplex hosszabb ideig tartó aktivitása állhat [17, 18]. Ezen betegeknél tudomásom szerint nem történt még EV szekréció elemzés.

5. A kísérletek azt sugallják, hogy az amfiregulin az EV-k membránjához kötött (antitesttel blokkolható), majd az 58. ábrán ez megerősítést nyer, azonban az ábra az EV internalizációját is mutatja. Lehet-e tudni, hogy ez már a ligand-receptor kölcsönhatás eredménye, vagy, ha ettől függetlenül is internalizálódnak az EV-k, mikor és hogyan valósul meg a ligand-receptor kötés és a szignalizáció.

Az EV-k internalizálódását az amfiregulinnal (AREG) kapcsolatban munkacsoportunk nem vizsgálta. Higginbotham JN és munkatársai azonban azt találták, hogy az AREG-et hordozó exoszómák gyorsan internalizálódtak emlő adenokarcinóma sejtekben, és a recipiens sejt EGF receptort blokkoló ellenanyaggal való előkezelése csökkentette mind az EV-k internalizációját, mind pedig az AREG hatását ebben a rendszerben. Ez arra utal, hogy az AREG-et tartalmazó exoszómák felvétele és az AREG hatása egymással kapcsolt folyamatok, és ehhez az EGF receptor szükséges [19]. Egy másik közleményben a mielóma multiplex (MM) eredetű, AREG-tartalmú EV-k anti-AREG ellenanyaggal való kezelése gátolta az IL-8 mesenchymális őssejtek (MSC) általi kibocsátását. Bár az anti-AREG nem blokkolta az EV-k felvételét, az EV-k internalizálása aktiválta az EGF receptor útvonlatot [20]. Nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) sejtvonalak által szecernált EV-k szintén AREG-en keresztül indukálták az oszteoklasztok differenciálódását, és ehhez az EV-k makropinocitózis által internalizálódtak a célsejtekbe [21]. Összefoglalva tehát úgy tűnik, hogy az EV-k által szállított AREG hatásához az EV-k internalizálódása szükséges, de az internalizáció módja esetében eltérőek a kísérleti eredmények.

6. Az bemutatott organoid modellek nem tartalmaznak stróma és immunsejteket. Mivel az eredményekből kiderül, hogy a fibroblasztok és epitheliális sejtek kölcsönösen használják az EV-eket a másik populáció befolyásolására, a kokultúrák vizsgálatokon túl lát-e lehetőséget az eddigi kutatásai kiterjesztéseként (hosszabb távon) komplexebb organoidok létrehozására? Egy ilyen modell pl. segíthet eldönteni, hogy a peritumorális fibroblasztok vannak aktivált állapotban, vagy a CRC CAF-ok veszítik el fenotípusukat az önálló tenyésztés során.

Köszönöm a bíráló felvetését. Jelen pillanatban munkacsoportunk olyan modellen is dolgozik, amelyben több sejttípus, így például immunsejtek, fibroblasztok és tumorsejtek együtt vizsgálhatók. Egy ilyen rendszerben kritikus jelentőségű a tápfolyadék optimalizálása és pontos összetételének kidolgozása, amely mindegyik sejttípust támogatja anélkül, hogy a CRC organoidok sejtes heterogenitása megváltozna. A tápközeg a CRC organoidokra optimalizált és bizonyították, hogy támogatja a heterogenitás fennmaradását [22]. Ugyanakkor a komponensek közül például a nikotinamid gátolja az NK sejtek ölü hatását [23].

A normál, komplex szövetek kialakítását gyakran iPS-ek differenciáltatásával végzik, esetleg különböző irányba differenciáltatott sejtek együttes tenyésztésével. Minthogy például tüdő-tumor organoid biobank létrehozása során azt tapasztalták, hogy a mutációk jelenléte/hiánya és az organoidok tulajdonságai (pl. EGF szenzitivitás és KRas, BRAf mutációk) között nincs mindig egyértelmű megfeleltetés, így az epigenetikai módosulásoknak is jelentős lehet a szerepe [24]. Ez az iPS organoidok tumorbiológiában való modellrendszerként alkalmazása esetében gondot okozhat.

7. Ismert-e az IFITM1 EV-felvételt gátló (kvázi protektív) szerepe egyéb, egészséges hámszövetek őssejtjeiben?

Az IFITM1 a membránnal burkolt vírusok felvételének gátlása által volt ismert. Tudomásom szerint munkacsoportunk írta le először az EV-k és az IFITM1 közti kapcsolatot, és más őssejtekben nem ismert ilyen szerepe. Eredményeink publikálása után egy másik tanulmány felvetette, hogy az IFITM1 és IFITM3 gátolja az EV-k és az endoszóma membránok közti fúziót [25]. A mi eredményeinkkel összhangban a következmény pedig az, hogy az EV tartalom nem jut be a sejtek citoplazmájába.



8. Mivel a hasnyálmirigy adenokarcinómára ismertén immunszuppresszív tumor mikrokörnyezet jellemző, kíváncsi lennék, hogy a PDAC-ban és a krónikus hasnyálmirigy-gyulladásban egyaránt előforduló miRNS-ek közül lehet-e valamelyiknek immun-moduláló szerepe.

Köszönöm a bíráló kérdését, a válaszomban az EV-k által szállított olyan miRNS-ekre fókuszálok, amelyek a krónikus pancreatitis (CP) és a PDAC betegek vérében magasabb szinten detektálhatók a kontrollokhöz képest, minthogy az EV cargo elemzése képezte a dolgozatom alapját. Munkánkban két ilyen miRNS-t azonosítottunk, a miR-195-öt és miR-21-et. A miR-21 negatívan szabályozza az IL-12p35, valamint az IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  és IL-1 $\beta$  expresszióját [26-28]. Génkiütéses vizsgálatok kimutatták, hogy a miR-21 inaktiválása növelte ezen gyulladásozó citokinek kifejeződését [29], így az EV miR-21 a várakozások szerint csökkenti a szintjüket. Az EV miR-21 emellett a dendritikus sejtek érését is gátolja [30]. A miR-21 csökkenti a Th1 immunitást [31], valamint a dendritikus sejtekből származó miR-21-et tartalmazó EV-k szabályozzák a CD4+ T-sejtek proliferációját [32], így a szérumban EV miR-21 szintje hatással van a veleszületett és az adaptív immunválaszra is.

A miR-195 immunmoduláló hatásáról kevesebb irodalmi adat érhető el. A miR-195 túlexpresszáltatása fokozta az IFN- $\gamma$  felszabadulását a T-sejtekből, és ezáltal csökkentette a diffúz nagy B-sejtes limfóma immunológiai elkerülését [33]. A miR-195 T-sejt aktiváló és tumorszuppresszálo hatását renális karcinómában is kimutatták [34]. A keringésben lévő miR-195 emellett a PD-L1 expresszióját is szabályozza emlőtumorban [35]. A bemutatott néhány példa alapján elmondható, hogy mind az EV miR-21, mind pedig a miR-195 jelentős immunmoduláló hatással rendelkezik, bár szerepük a PDAC-hez köthető immunválaszban kevésbé vizsgált.

#### **Felhasznált irodalom**

1. Danielpour D, Song K. Cross-talk between IGF-I and TGF-beta signaling pathways. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17:59-74.
2. Conery AR, Cao Y, Thompson EA et al. Akt interacts directly with Smad3 to regulate the sensitivity to TGF-beta induced apoptosis. *Nat Cell Biol.* 2004;6:366-372.
3. Seoane J, Le HV, Shen L et al. Integration of Smad and forkhead pathways in the control of neuroepithelial and glioblastoma cell proliferation. *Cell.* 2004;117:211-223.
4. Tzivion G, Hay N. PI3K-AKT-FoxO axis in cancer and aging. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813:1925.
5. Baxter RC. Signaling Pathways of the Insulin-like Growth Factor Binding Proteins. *Endocr Rev.* 2023;44:753-778.
6. Castellano E, Downward J. RAS Interaction with PI3K: More Than Just Another Effector Pathway. *Genes Cancer.* 2011;2:261-274.
7. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:11-22.
8. Hamidi A, Song J, Thakur N et al. TGF-beta promotes PI3K-AKT signaling and prostate cancer cell migration through the TRAF6-mediated ubiquitylation of p85alpha. *Sci Signal.* 2017;10.
9. Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015;21:1350-1356.
10. Calon A, Espinet E, Palomo-Ponce S et al. Dependency of colorectal cancer on a TGF-beta-driven program in stromal cells for metastasis initiation. *Cancer Cell.* 2012;22:571-584.
11. Zhang L, Zhou F, ten Dijke P. Signaling interplay between transforming growth factor-beta receptor and PI3K/AKT pathways in cancer. *Trends Biochem Sci.* 2013;38:612-620.
12. Soos AA, Kelemen A, Orosz A et al. High CD142 Level Marks Tumor-Promoting Fibroblasts with Targeting Potential in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24.
13. Sachs N, Tsukamoto Y, Kujala P et al. Intestinal epithelial organoids fuse to form self-organizing tubes in floating collagen gels. *Development.* 2017;144:1107-1112.
14. Vellinga TT, den Uil S, Rinkes IH et al. Collagen-rich stroma in aggressive colon tumors induces mesenchymal gene expression and tumor cell invasion. *Oncogene.* 2016;35:5263-5271.
15. Tian C, Huang Y, Clauser KR et al. Suppression of pancreatic ductal adenocarcinoma growth and metastasis by fibrillar collagens produced selectively by tumor cells. *Nat Commun.* 2021;12:2328.

16. Michels BE, Mosa MH, Grebbin BM et al. Human colon organoids reveal distinct physiologic and oncogenic Wnt responses. *J Exp Med*. 2019;216:704-720.
17. Koo BK, Spit M, Jordens I et al. Tumour suppressor RNF43 is a stem-cell E3 ligase that induces endocytosis of Wnt receptors. *Nature*. 2012;488:665-669.
18. Yan HHN, Siu HC, Ho SL et al. Organoid cultures of early-onset colorectal cancers reveal distinct and rare genetic profiles. *Gut*. 2020;69:2165-2179.
19. Higginbotham JN, Demory Beckler M, Gephart JD et al. Amphiregulin exosomes increase cancer cell invasion. *Curr Biol*. 2011;21:779-786.
20. Raimondo S, Saieva L, Vicario E et al. Multiple myeloma-derived exosomes are enriched of amphiregulin (AREG) and activate the epidermal growth factor pathway in the bone microenvironment leading to osteoclastogenesis. *J Hematol Oncol*. 2019;12:2.
21. Taverna S, Pucci M, Giallombardo M et al. Amphiregulin contained in NSCLC-exosomes induces osteoclast differentiation through the activation of EGFR pathway. *Sci Rep*. 2017;7:3170.
22. Sasaki N, Clevers H. Studying cellular heterogeneity and drug sensitivity in colorectal cancer using organoid technology. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;52:117-122.
23. Schnalzger TE, de Groot MH, Zhang C et al. 3D model for CAR-mediated cytotoxicity using patient-derived colorectal cancer organoids. *EMBO J*. 2019;38.
24. Ebisudani T, Hamamoto J, Togasaki K et al. Genotype-phenotype mapping of a patient-derived lung cancer organoid biobank identifies NKX2-1-defined Wnt dependency in lung adenocarcinoma. *Cell Rep*. 2023;42:112212.
25. Bonsergent E, Grisard E, Buchrieser J et al. Quantitative characterization of extracellular vesicle uptake and content delivery within mammalian cells. *Nat Commun*. 2021;12:1864.
26. Lu TX, Hartner J, Lim EJ et al. MicroRNA-21 limits in vivo immune response-mediated activation of the IL-12/IFN-gamma pathway, Th1 polarization, and the severity of delayed-type hypersensitivity. *J Immunol*. 2011;187:3362-3373.
27. Lu TX, Munitz A, Rothenberg ME. MicroRNA-21 is up-regulated in allergic airway inflammation and regulates IL-12p35 expression. *J Immunol*. 2009;182:4994-5002.
28. Gao X, Huang X, Yang Q et al. MicroRNA-21-5p targets PDCD4 to modulate apoptosis and inflammatory response to *Clostridium perfringens* beta2 toxin infection in IPEC-J2 cells. *Dev Comp Immunol*. 2021;114:103849.
29. Zhou W, Su L, Duan X et al. MicroRNA-21 down-regulates inflammation and inhibits periodontitis. *Mol Immunol*. 2018;101:608-614.
30. Song N, Zhang T, Xu X et al. miR-21 Protects Against Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury by Preventing Epithelial Cell Apoptosis and Inhibiting Dendritic Cell Maturation. *Front Physiol*. 2018;9:790.
31. Gannavaram S, Bhattacharya P, Siddiqui A et al. miR-21 Expression Determines the Early Vaccine Immunity Induced by LdCen(-/-) Immunization. *Front Immunol*. 2019;10:2273.
32. Ji Q, Liu J, Dong Y et al. Exosomes derived from thymic stromal lymphopoietin-treated dendritic cells regulate T helper 17/regulatory T cell differentiation via miR-21/Smad7 axis. *Exp Cell Res*. 2021;398:112393.
33. He B, Yan F, Wu C. Overexpressed miR-195 attenuated immune escape of diffuse large B-cell lymphoma by targeting PD-L1. *Biomed Pharmacother*. 2018;98:95-101.
34. Liu SC, Chen LB, Chen PF et al. PDCD5 inhibits progression of renal cell carcinoma by promoting T cell immunity: with the involvement of the HDAC3/microRNA-195-5p/SGK1. *Clin Epigenetics*. 2022;14:131.
35. Pina-Sanchez P, Valdez-Salazar HA, Ruiz-Tachiquin ME. Circulating microRNAs and their role in the immune response in triple-negative breast cancer. *Oncol Lett*. 2020;20:224.

Végezetül ismét szeretném megköszönni a Bírálónak a dolgozatom gondos értékelését, és kérem a fenti válaszaim szíves elfogadását.

Budapest, 2024. január 8.

Wiener Zoltán