ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/365705035

İndolamin-2,3-dioksijenaz-1 inhibitörleri uygulanan triple negatif meme kanseri hücrelerinde immün kaçışta miR-34a ve miR-155'in rolünün araştırılması

Conference Paper · November 2022

CITATIONS
0

READS
246

3 authors:



Kaan Furkan Hamarat
Sakarya University
14 PUBLICATIONS **6** CITATIONS
SEE PROFILE



Şuranur Ayvaz
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
1 PUBLICATION **0** CITATIONS
SEE PROFILE



Gamze Guney Eskiler
Sakarya University
140 PUBLICATIONS **1,163** CITATIONS
SEE PROFILE

All content following this page was uploaded by Kaan Furkan Hamarat on 24 November 2022.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

4th International Conference on Applied Engineering and Natural Sciences

https://www.icaens.com/ November 10-13, 2022, Konya, Turkey

İndolamin-2,3-dioksijenaz-1 inhibitörleri uygulanan triple negatif meme kanseri hücrelerinde immün kaçışta miR-34a ve miR-155'in rolünün araştırılması

Kaan Furkan HAMARAT[1*], Şuranur AYVAZ [2] ve Gamze GÜNEY ESKİLER [3]

[1]*Dönem 2 / Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi, Türkiye*
[2]*Tıbbi Biyoloji ABD / Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sakarya Üniversitesi, Türkiye*
[3]*Tıbbi Biyoloji ABD / Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi, Türkiye*

[*]*(kaan.hamarat@ogr.sakarya.edu.tr)*

Özet **–** Kanser hücrelerinde, post-transkripsiyonel düzenlemenin önemli unsurları olarak bağışıklık tepkisini azaltan ve apoptotik yolları engelleyen mikroRNA (miRNA)'ların yüksek veya düşük ekspresyonları immün kaçışa neden olmakta ve böylece uygulanan tedavinin etkisini sınırlamaktadır. İndolamin-2,3-dioksijenaz 1 (IDO1) ve triptofan-kinürenin yolakları kanser immün kaçışında önemli bir yere sahiptir. Ancak, IDO1 inhibitörlerinin çeşitli kanser tiplerinde değişen farklı sinyal yolaklarının aktivitesi ve epigenetik mekanizmalardan dolayı beklenildiği kadar başarılı olmadığı gösterilmiştir. Mevcut çalışmada, triple negatif meme kanseri (TNMK) hücrelerinde IDO1 inhibitörü olarak İndoksimod ve Epakadostatın kanser immün kaçışı ile ilişkili miR-34a ve miR-155 ekspresyon düzeylerinde neden olduğu değişimlerin araştırılması amaçlanmaktadır. Bu kapsamda, MDA-MB-231 TNMK hücrelerine İndoksimod ve Epakadostatın daha önceki çalışmalarımız doğrultusunda belirlenen IC_{50} konsantrasyonu uygulanmıştır. Sonrasında MDA-MB-231 hücrelerinde miR-34a ve miR-155'in ekspresyon seviyelerinde değişimler RT-PCR analizi ile belirlenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, İndoksimod ve Epakadostat uygulanan MDA-MB-231 TNMK hücrelerinde miR-155 ekspresyon seviyesinin sırasıyla 2.24 ve 4.52-kat arttığı tespit edilmiştir ($p<0.05$). Diğer yandan, miR-34a ekspresyon seviyesinin farklı IDO1 inhibitörü uygulanan hücrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmadığı belirlenmiştir. Sonuç olarak IDO inhibitörlerinin TNMK hücrelerinde immün kaçış ile ilişkili özellikle miR-155 ekspresyon düzeyinde değişime neden olduğu ortaya konmuştur. Bu kapsamda mevcut çalışma IDO1 inhibitörleri uygulanan TNMK hücrelerinde immün yanıtta etkili olabilecek epigenetik biyobelirteçlerin belirlenmesi, mevcut immünoterapi yaklaşımlarının iyileştirilmesine ve buna bağlı olarak yeni terapötik hedeflerin geliştirilmesine katkı sağlar niteliktedir. Ancak, daha kapsamlı moleküler çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler – Triple negatif meme kanseri, İndolamin-2,3-dioksijenaz-1, İmmün kaçış, miRNA, İmmünoterapi.

I. GİRİŞ

Triple negatif meme kanseri (TNMK) östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) reseptörlerini eksprese etmeyen agresif meme kanseri alt tipidir. TNMK tedavisinin erken evresinde kemoterapi, meme koruyucu cerrahi, radyoterapi ve mastektomi gibi tedavi yöntemleri uygulanmasına karşın metastatik ve ileri karaktere sahip TNMK'de yüksek oranda nüks ve mortalite görülmektedir [1], [2]. Dolayısıyla TNMK'nin tedavisine yönelik moleküler ve genetik mekanizmaların aydınlatılması; alternatif tedavi yaklaşımların geliştirilmesi ve biyobelirteçlerin belirlenmesi gerekmektedir.

İndolamin-2,3-dioksijenaz (IDO1), triptofan-kinürenin metabolizmasında anahtar bir enzimdir. Esansiyel bir aminoasit olan triptofanı kinürenine çevirerek etki gösteren IDO, antijen sunucu hücreler (APC), makrofajlar ve kanser hücreleri dahil olmak üzere birçok doku ve hücrede eksprese edilmektedir. IDO aktivitesine bağlı olarak triptofanın tükenmesi ve immünosüpresif triptofan katabolitlerinin birikmesi, T hücrelerinde apoptozu indüklemekte ve böylelikle kanser hücrelerinde immün kaçışa neden olmaktadır [3], [4]. Ayrıca IDO, tümör antijenlerine karşı bağışıklık toleransı oluşturacak inflamatuar süreçleri desteklerken, regülatör T hücrelerini (Treg) aktive ederek yaygın sistemik tolerans oluşturmaktadır [5], [6]. Birçok malignitede immün kaçışla ilişkilendirilmiş olan IDO aşırı aktivitesi [7]-[9] kötü prognoz ile ilişkili olduğu için kanser tedavisinde ve immünoterapide dikkat çekmektedir. Bu kapsamda IDO'yu doğrudan ve/veya dolaylı olarak hedefleyen farklı IDO inhibitörleri geliştirilmiştir [10].

MikroRNA'lar (miRNA) küçük kodlamayan RNA'lardır ve hücre bölünmesi, farklılaşması, apoptoz ve hücre göçü dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerde görev almaktadır. Hedef genin 3′ kodlanmayan bölgesine (3′ UTR) bağlanarak ekspresyonunu geçici olarak baskılayabilmekte veya sonlandırabilmektedirler [11]-[13]. Literatürde miRNA'lar doku, kan, idrar veya tükürükte sirküle olarak kanser dahil olmak üzere farklı hastalıklardaki ekspresyon profillerinde önemli değişikliklere neden olduğu için, miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeline yönelik çalışmalar dikkat çekmektedir [14], [15]. miR-155 otoimmünitede rol oynayan miRNA'lardan biridir ve dendritik hücreler (DC'ler), B hücreleri ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin işlevinde, immün yanıtta ve inflamasyon gibi farklı fizyolojik süreçlerde düzenleyici rol aldığı literatürde bildirilmektedir [16], [17]. miR-155'in katı tümörlerde ve hematolojik neoplazide aşırı eksprese edildiği ve kötü prognoz ve düşük sağ kalım oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [16], [17]. Bir diğer mikroRNA olan miR-34 ailesi miR-34a, b ve c olmak üzere 3 farklı üyeye sahiptir. miR-34a, hemen hemen tüm normal insan dokularında eksprese edilirken, miR-34b/c'nin ekspresyonu doku özgüllüğüne sahiptir ve testislerde, fallop tüplerinde, akciğerlerde ve beyinde eksprese edilmektedir. miR-34a'nın hücre proliferasyonun kontrolü (siklinler, siklin bağımlı kinazlar, MYCN, NOTCH1), apoptoz (BCL2, SIRT1 ve BIRC5), yaşlanma ve immün kaçışta (PD-L1) rol alan genleri hedef aldığı belirtilmektedir. Ayrıca miR-34a ekspresyonunun çeşitli kanserlerde downregüle olduğu ve bu nedenle tümör baskılayıcı olarak rol aldığı belirtilmektedir [18-20].

Bu kapsamda mevcut çalışmada, MDA-MB-231 TNMK hücrelerinde iki farklı IDO inhibitörünün immün yanıt ile ilişkili miR-155 ve miR-34a ekspresyon düzeyinde neden olduğu değişimlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

II. MATERYAL VE YÖNTEM

1. Hücre Kültürü

MDA-MB-231 TNMK hücreleri %10 fetal sığır serumu ve %1 penisilin/streptomisin içeren DMEM medyumunda kültüre edilmiştir.

2. Hücre Canlılık (WST-1) Analizi

96 kuyulu hücre kültürü plakalarına, her kuyucuğa $2x10^4$ hücre/mL olacak şekilde hücreler ekildikten sonra, daha önceki çalışmamız [21] kapsamında İndoksimod ve Epakadostat'ın belirlenmiş olan IC_{50} konsantrasyonları ile hücreler 72 saat boyunca inkübe edilmiştir. Ardından her bir kuyucuğa 10 µL WST-1 boyası eklenerek, 450 nm absorbansta Elisa Reader (Allsheng, Çin) ile ölçüm yapılmıştır.

3. RT-PCR analizi

İndoksimod ve Epakadostat'ın IC_{50} konsantrasyonları uygulanan MDA-MB-231 TNMK hücrelerinde hsa-miR-155 ve hsa-miR-34a ekspresyon seviyesindeki değişimlerin belirlenmesi için RNA izolasyonu Trizol (Thermo Fisher Scientific, ABD) ile gerçekleştirilmiştir. İzole edilen RNA'ların konsantrasyonu Qubit (Invitrogen) cihazı ile ölçüldükten sonra miRNA All-In-One cDNA Synthesis Kit (abmgood, Kanada) cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen cDNA örneklerinden StepOnePlus Real Time-PCR (Applied Biosystems, ABD) cihazı ile miRNA'ların ekspresyon seviyeleri analiz edilmiştir. U6 internal kontrol olarak kullanılmıştır.

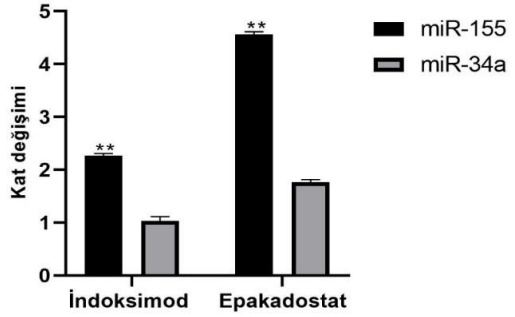
4. İstatiksel analizler

Elde edilen veriler Graphad 8.0 kullanılarak değerlendirilmiş ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. miR-155 ve miR-34a ekspresyon düzeylerindeki değişimlerin analizi için RT2 Profiler PCR Array Data Analysis programı kullanılmıştır.

III. BULGULAR

1. *IDO inhibitörlerinin anti-kanser etkisinin değerlendirilmesi*

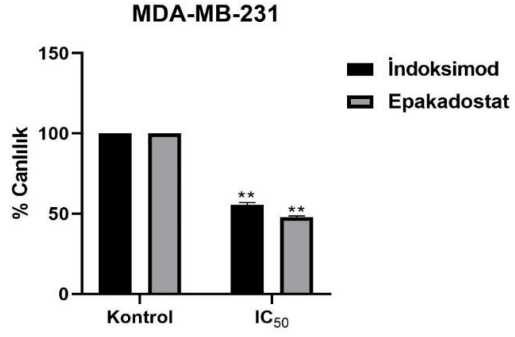
MDA-MB-231 hücrelerine 72 saat boyunca daha önce çalışmamız kapsamında belirlenen İndoksimod ve Epakadostat'ın IC_{50} konsantrasyonu uygulandığında (Şekil 1), hücrelerde canlılık oranı sırasıyla %52.5 ve %48.6 olarak değerlendirilmiştir ($p<0.01$). Elde edilen bulgular önceki çalışmalarımızı destekler niteliktedir.



Şekil 1. IDO inhibitörlerinin MDA-MB-231 hücrelerinde anti-kanser etkisinin değerlendirilmesi ($p<0.01$**)

2. *IDO inhibitörlerinin miRNA ekspresyon düzeylerinde neden olduğu değişimlerin değerlendirilmesi*

İndoksimod ve Epakadostat'ın IC_{50} konsantrasyonu uygulanan hücrelerde miR-155 ve miR-34a ekspresyon düzeyindeki değişimler RT-PCR analizi ile değerlendirilmiş ve elde dilen bulgular Şekil 2'de sunulmuştur. miR-155 ekspresyon düzeyinin İndoksimod ve Epakadostat uygulanan hücrelerde kontrol grubuna göre sırasıyla 2.2- ve 4.5-kat arttığı belirlenmesine rağmen ($p<0.01$), miR-34a ekspresyon düzeyi sırasıyla 0.9- ve 1.7-kat olarak analiz edilmiştir.



Şekil 2. IDO inhibitörleri uygulanan MDA-MB-231 hücrelerinde miR-155 ve miR-34a ekspresyon düzeylerinde değişimlerin değerlendirilmesi ($p<0.01$**)

IV. TARTIŞMA

Mevcut çalışmada TNMK hücrelerine IDO1 inhibitörleri uygulandığında özellikle miR-155 ekspresyon seviyesinin anlamlı bir şekilde arttığı belirlenmiştir ($p<0.01$). Ayrıca, miR-34a düzeyinin de İndoksimod uygulanan hücrelere göre Epakadostat uygulanan hücrelerde daha yüksek eksprese olduğu tespit edilmiştir. Bu kapsamda epigenetik değişimlerin IDO1 inhibitörlerinin terapötik etkinliğinde immün kaçış ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir.

IDO1 seviyesinin farklı kanser tiplerinde yüksek düzeyde eksprese olduğunun belirlenmesi [8] - [10] IDO1 inhibitörlerinin kanser tedavisinde dikkat çekmesine neden olmuştur. TNMK hastalarında gerçekleştirilen bir çalışmada aşırı IDO1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu belirlenmiştir [22]. Ayrıca, klinik denemelerde artan IDO aktivitesinin immün kontrol noktası inhibitörü olarak pembrolizumab tedavisine dirençle ilişkili olduğu 200 TNMK hastasında ortaya konmuştur [23]. Bu kapsamda TNMK tedavisinde IDO inhibitörlerine yönelik çalışmalar dikkat çekmektedir.

Kanser hücrelerinde artan IDO seviyesinin tümör mikroçevresinde pro-inflamatuar sitokin seviyelerinde artışa ve immün kaçışa neden olduğu literatürde belirtilmektedir [6-10]. Bu nedenle inflamasyon ve immün yanıt ile ilişkili biyobelirteçlere yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır.

miR-155'in farklı kanser türlerinin yanı sıra aktif B hücreleri, T hücreleri ve diğer bağışıklık hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edildiği literatürde belirtilmektedir [24], [25]. Zhi-Kang Cai ve ark. (2015) çalışmasında, miR-155'in LNCaP ve PC-3 prostat kanseri hücrelerinde kontrol hücrelerine göre aşırı eksprese edildiği analiz edilmiştir [26]. Huang ve ark. (2020) tarafından, miR-155 aşırı ekspresyonunun akciğer kanseri hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunu azalttığı ve PD-L1'in miR-155 tarafından düzenlenmesinin transkripsiyon sonrası seviyede gerçekleştiği belirtilmektedir [27]. Ayrıca, makrofaj temelli

eksozomal miR-155'in kolon kanseri hücrelerine transfekte edildiği çalışmada, miR-155'in kolon kanseri hücrelerinde immün kaçışta ve progresyonda rol alabileceği belirtilmektedir [28]. Mevcut çalışmada, Epakadostat uygulanan MDA-MB-231 hücrelerinde İndoksimod uygulanan hücrelere göre miR-155'in daha fazla eksprese olduğu belirlenmiştir. Bu kapsamda, miR-155 ekspresyonunda artışın TNMK hücrelerinin IDO1 inhibitörlerine direnç gelişmesinde rol alabileceği öngörülmektedir.

miR-34a, immün sistemde dendritik hücrelerin aktivitesinde ve T hücrelerinin fonksiyonunun düzenlenmesinde rol aldığı için farklı kanser tiplerinde ve otoimmün hastalıklarda biyobelirteç potansiyeline sahip tümör süpresör özellikte bir miRNA'dır [18] - [20], [29]. Yang ve ark. (2013) çalışmalarında, MDA-MB-231 hücrelerinde miR-34a'nın ekspresyonundaki artışın TNMK hücrelerinde metastaz ve invazyonun baskılanmasında etkili olduğu belirlenmiştir [30]. Ayrıca, Wang ve ark. (2015) tarafından, miR-34a'nın aşırı ekspresyonunun immun yanıtta rol alan programlanmış ölüm ligandı-1 (PD-L1) ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir [31]. Bu kapsamda mevcut çalışmada İndoksimod uygulanan TNMK hücrelerinde miR-34a ekspresyon seviyesinin down-regüle olduğu belirlenmesine rağmen, Epakadostat uygulanan hücrelerde daha yüksek eksprese olduğu analiz edilmiştir. Yine de miR-34a ekspresyon düzeyinde anlamlı bir değişim belirlenememiştir. Bu nedenle IDO inhibitörlerinin etkinliğinde immün sistemin regülasyonunda rol alan tümör süpresör miRNA'ların rollerinin aydınlatılmasına yönelik ileri çalışmalar gerekmektedir.

V. SONUÇLAR

Sonuç olarak IDO1 inhibitörlerinin TNMK hücrelerinde epigenetik değişimlere neden olduğu analiz edilmiştir. Ancak, immün yanıtın değerlendirilmesi için TNMK hücreleri ile birlikte ko-kültür deneylerinin gerçekleştirilerek, miRNA profilleme araştırmalarının yapılmasına yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, tümör mikroçevresinde aşırı IDO aktivitesi ile ilişkili pro-inflamatuar sitokinler ile miRNA ekspresyon düzeylerinde değişimlerin analiz edilmesine yönelik ileri çalışmalar gerçekleştirilebilir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 2018-3-12-243 numaralı proje ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

[1] C. L. Griffiths, J. L. Olin, " Triple negative breast cancer: a brief review of its characteristics and treatment options, " *Journal of pharmacy practice*, vol. 25, Jun. 2012.

[2] T. A. Moo, R. Sanford, C. Dang, and M. Morrow, " Overview of Breast Cancer Therapy, " *PET clinics*, vol. 13, pp. 339-354, Jul. 2018.

[3] L. Zhai, A. Bell, E. Ladomersky, K. L. Lauing, L. Bollu, J. A. Sosman, B. Zhang, J. D. Wu, S. D. Miller, J. J. Meeks, R. V. Lukas, E. Wyatt, L. Doglio, G. E. Schiltz, R. H. McCusker, and D. A. Wainwright, "Immunosuppressive IDO in Cancer: Mechanisms of Action, Animal Models, and Targeting Strategies," *Frontiers in immunology*, Jun. 2020.

[4] H. Wu, J. Gong, and Y. Liu, "Indoleamine 2, 3-dioxygenase regulation of immune response (Review)," *Molecular medicine reports*, pp. 4867-4873, Feb. 2018.

[5] D. H. Munn, A. L. Mellor, "IDO in the Tumor Microenvironment: Inflammation, Counter-Regulation, and Tolerance," *Trends in immunology*, vol. 37, pp. 193-207, Mar. 2016.

[6] Q. Ye, C. Wang, J. Xian, M. Zhang, Y. Cao, and Y. Cao, "Expression of programmed cell death protein 1 (PD-1) and indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the tumor microenvironment and in tumor-draining lymph nodes of breast cancer," *Human pathology*, vol. 75, pp. 81-90, May. 2018.

[7] F. Rubel, J. S. Kern, K. Technau-Hafsi, S. Uhrich, K. Thoma, G. Häcker, N. von Bubnoff, F. Meiss, and D. von Bubnoff, "Indoleamine 2,3-Dioxygenase Expression in Primary Cutaneous Melanoma Correlates with Breslow Thickness and Is of Significant Prognostic Value for Progression-Free Survival," *The Journal of investigative dermatology*, vol. 138, pp. 679-687, Oct. 2017.

[8] M. A. Kuales, J. Wenzel, M. H. Schmid-Wendtner, T. Bieber, and D. von Bubnoff, "Myeloid CD11c+ S100+ dendritic cells express indoleamine 2,3-dioxygenase at the inflammatory border to invasive lower lip squamous cell carcinoma," *Histology and histopathology*, Aug. 2011.

[9] S. Yentz, D. Smith, "Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) Inhibition as a Strategy to Augment Cancer Immunotherapy," *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, Jul. 2018.

[10] E. Fox, T. Oliver, M. Rowe, S. Thomas, Y. Zakharia, P. B. Gilman, A. J. Muller, and G. C. Prendergast, "Indoximod: An Immunometabolic Adjuvant That Empowers T Cell Activity in Cancer," *Frontiers in oncology*, Sep. 2018.

[11] C. Jochems, M. Fantini, R. I. Fernando, A. R. Kwilas, R. N. Donahue, L. M. Lepone, I. Grenga, Y. S. Kim, M. W. Brechbiel, J. L. Gulley, R. A. Madan, C. R. Heery, J. W. Hodge, R. Newton, J. Schlom, and K. Y. Tsang, "The IDO1 selective inhibitor epacadostat enhances dendritic cell immunogenicity and lytic ability of tumor antigen-specific T cells," *Oncotarget*, May. 2016.

[12] I.H. Bellayr, A. Kumar, P.K. Puri, "MicroRNA expression in bone marrow-derived human multipotent Stromal cells," *BMC Genomics*, Aug. 2017.

[13] R. Bayraktar, K. Van Roosbroeck, "miR-155 in cancer drug resistance and as target for miRNA-based therapeutics," *Cancer Metastasis Rev*, Mar. 2018.

[14] T. X. Lu, M. E. Rothenberg, "MicroRNA," *J Allergy Clin Immunol*, Apr. 2018.

[15] M. Ha, V. N. Kim, "Regulation of microRNA biogenesis," *Nat Rev Mol Cell Biol*, Jul. 2014.

[16] S. Gharehkhani Digehsara, N. Name, B. Esfandiari et al., ''Effects of Lactobacillus casei Strain T2 (IBRC-M10783) on the Modulation of Th17/Treg and Evaluation of miR-155, miR-25, and IDO-1 Expression in a Cuprizone-Induced C57BL/6 Mouse Model of Demyelination,'' *Inflammation*, vol. 44, pp. 334–343, Feb. 2021.

[17] S. Mattiske, R. J. Suetani, P. M. Neilsen, D. F. Callen, ''The oncogenic role of miR-155 in breast cancer,'' *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, vol. 21(8), pp. 1236–1243, Aug. 2012.

[18] E. Slabáková, Z. Culig, J. Remšík et al., ''Alternative mechanisms of miR-34a regulation in cancer,'' *Cell Death Dis*, vol. 8, pp. 3100, Oct. 2017.

[19] S. Li, X. Wei, J. He et al., ''The comprehensive landscape of miR-34a in cancer research,'' *Cancer Metastasis Rev*, vol. 40, pp. 925–948, May 2021.

[20] W. J. Li, Y. Wang, R. Liu, A. L. Kasinski, H. Shen, F. J. Slack, and D. G. Tang, ''MicroRNA-34a: Potent Tumor Suppressor, Cancer Stem Cell Inhibitor, and Potential Anticancer Therapeutic,'' *Frontiers in cell and developmental biology*, vol. 9, pp. 640587, Mar. 2021.

[21] G. Guney Eskiler, and C. Bilir, ''The efficacy of indoximod upon stimulation with pro-inflammatory cytokines in triple-negative breast cancer cells,'' *Immunopharmacology and immunotoxicology*, vol. 43(5), pp. 554–561, Jul. 2021.

[22] K. Asghar, A. Loya, I. A. Rana et al., ''Indoleamine 2, 3-dioxygenase expression and overall survival in patients diagnosed with breast cancer in Pakistan,'' *Cancer Manag Res.*, vol. 11, pp. 475–481, Jan. 2019.

[23] L. Wei, S. Zhu, M. Li et al., ''High indoleamine 2,3-dioxygenase is correlated with microvessel density and worse prognosis in breast cancer,'' *Front Immunol.*, vol. 9, pp. 724, Apr. 2018.

[24] E. Tili, C. M. Croce, and J. J. Michaille, ''miR-155: on the crosstalk between inflammation and cancer,'' *Int Rev Immunol.*, vol. 28, pp. 264–284, Sep. 2009.

[25] Z. Chen, T. Ma, C. Huang, T. Hu, and J. Li, ''The pivotal role of microRNA-155 in the control of cancer,'' *J Cell Physiol*, vol. 229, pp. 545–550, May 2014.

[26] Z. K. Cai, Q. Chen, Y. B. Chen, M. Gu, D. C. Zheng, J. Zhou, Z. Wang, ''MicroRNA-155 promotes the proliferation of prostate cancer cells by targeting annexin 7,'' *Mol Med Rep.*, vol. 11(1), pp. 533-538, Jan. 2015.

[27] J. Huang, Q. Weng, Y. Shi, W. Mao, Z. Zhao, R. Wu, J. Ren, S. Fang, C. Lu, Y. Du, J. Ji, ''MicroRNA-155-5p suppresses PD-L1 expression in lung adenocarcinoma,'' *FEBS Open Bio.*, vol. 10(6), pp. 1065-1071, Jun. 2020.

[28] Y. S. Ma, T. M. Wu, C. C. Ling, F. Yu, J. Zhang, P. S. Cao, L. P. Gu, H. M. Wang, H. Xu, L. Li, Z. J. Wu, G. R. Wang, W. Li, Q. L. Lin, J. B. Liu, and D. Fu, ''M2 macrophage-derived exosomal microRNA-155-5p promotes the immune escape of colon cancer by downregulating ZC3H12B,'' *Molecular therapy oncolytics*, vol. 20, pp. 484–498, Feb. 2021.

[29] F. Taheri, S. O. Ebrahimi, S. Shareef, and S. Reiisi, ''Regulatory and immunomodulatory role of miR-34a in T cell immunity,'' *Life sciences*, vol. 262, pp. 118209, Dec. 2020.

[30] S. Yang, Y. Li, J. Gao, T. Zhang, S. Li, A. Luo, H. Chen, F. Ding, X. Wang, Z. Liu, ''MicroRNA-34 suppresses breast cancer invasion and metastasis by directly targeting Fra-1,'' *Oncogene.*, vol. 32(36), pp. 4294-303, Sep. 2013.

[31] X. Wang, J. Li, K. Dong, F. Lin, M. Long, Y. Ouyang, J. Wei, X. Chen, Y. Weng, T. He, and H. Zhang, ''Tumor suppressor miR-34a targets PD-L1 and functions as a potential immunotherapeutic target in acute myeloid leukemia,'' *Cellular signalling*, vol. 27(3), pp. 443–452, Mar. 2015.

View publication stats