

NEM KÓDOLÓ RNS-EK MINT HORMONOK? A HORMONFOGALOM LEHETSÉGES BŐVÜLÉSE

NON-CODING RNAs AS HORMONES? THE POTENTIAL EXPANSION OF THE HORMONE CONCEPT

Decmann Ábel¹, Igaz Péter^{2*}

¹MD, PhD, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest
decmann.abel@semmelweis.hu

²MD, PhD, az MTA doktora, tanszékvezető egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Endokrinológiai Tanszék Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest
igaz.peter@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

Az ún. kódoló RNS-ek a DNS-ben kódolt információ fehérjére történő lefordításában, a génki-fejeződésben játszanak központi szerepet, míg az ún. nem kódoló RNS-ek fontos szabályozó funkciókat látnak el. Legismertebb alcsoportjuk a mikroRNS-ek, amelyek elsősorban a gének lecsendesítése, azaz a fehérjére történő lefordítás gátlása révén látnak el szabályozó szerepet. A hormonok klasszikus értelemben a hormontermelő sejtektől távol eső sejtek és szövetek befolyásolásáért felelősek. A mikroRNS-ek ilyen jellegű tulajdonsága eddig nem volt ismeretes, azonban az utóbbi évek kutatásai alapján felvethető, hogy a keringésbe jutó mikroRNS-ek akár hormonszerű hatásokkal is bírhatnak. E funkció végrehajtásában segíthet, hogy lipidburkolatú hólyagocskákban szállítódnak a keringésben. Kimutatták, hogy a zsírszövet, a hasnyálmirigy, illetve a méhlepény is képesek olyan mikroRNS-ek keringésbe juttatására, melyek a szénhidrát-anyagcserét, illetve az érfal sejtjeinek funkcióját is befolyásolni képesek. Az anyatejbe jutó mikroRNS-ek az újszülött fejlődésében is szerepet játszhatnak. Mindezekon túl a fajok közti szabályozó szerepükre is vannak vitatott adatok.

ABSTRACT

Coding RNAs play an important role in gene expression which is the translation of information coded in DNA to proteins. Non-coding RNAs, on the other hand, function as important regulatory molecules. MicroRNAs (miRNAs) are the most known members of this family, taking part in the silencing of genes (translational repression). Hormones classically regulate cells and tissues in the body far from the hormone-producing cells. Until recently, we had no information on the potential hormone-like activity of miRNAs, however, miRNAs released into the circulation might

* levelező szerző

have similar effects as hormones. Such an action can be facilitated by their transport in small lipid-coated vesicles. There are some data showing that circulating miRNAs secreted from adipose tissue, pancreas and placenta might regulate carbohydrate metabolism or the function of endothelial cells. miRNAs in maternal milk might play a role in the development of the offspring. Moreover, there are some debated data that these molecules might regulate body functions between different species as well.

Kulcsszavak: mikroRNS, hormon, szénhidrát-anyagcsere, préeklampszia

Keywords: microRNA, hormone, carbohydrate metabolism, preeclampsia

A NEM KÓDOLÓ RNS-EK

A gének kifejeződése – más néven génexpresszió, mely alapvetően a génekben kódolt információ alapján fehérjék képződését jelenti – a sejtek, illetve szövetek csaknem valamennyi élettani funkciójához elengedhetetlen folyamat. Ez a folyamat a sejtmagban, a DNS (dezoxiribonukleinsav) által kódolt információ hírvivő RNS-re (messenger RNS [ribonukleinsav], mRNS) történő átíródásával kezdődik. A DNS nukleotidok láncolata, melyek sorrendje határozza meg a fehérjék aminosav sorrendjét. A DNS-ről az RNS-polimeráz nevű enzimek segítségével készül mRNS, amely a sejt citoplazmájába jutva szolgál alapjául a fehérjeszintézisnek. Az mRNS-ek a DNS-hez hasonlóan nukleotidláncolatból állnak, melyben egy-egy nukleotidhármas (triplet) kódol egy-egy aminosavat. Az mRNS-ekből a riboszómák segítségével képződnek a fehérjék. A teljes folyamatban több, kis és nagy, fehérjét nem kódoló RNS is szerepet játszik, így az mRNS megvágásában szerepet játszó, kis sejtmagi RNS-ek (snRNS), az mRNS-t dekódoló transzfer RNS (tRNS), illetve a riboszómák alkotóelemeiként szereplő riboszomális RNS-ek (rRNS) (Matera et al., 2007).

A kis, nem kódoló RNS-ek felfedezéséhez az RNS-interferencia jelenségének leírása vezetett. Elsőként 1990-ben figyeltek fel e jelenségre, amikor pigmentképződésért felelős géneket juttattak petúniaszirmokba, azt várva, hogy sötétlila színű virágaik legyenek, de e helyett fehér és foltos virágokat kaptak az antocianinszintézis nem várt gátlása révén (Napoli et al., 1990). A jelenség később fiziológiai és orvostudományi Nobel-díjat érő molekuláris magyarázatára – mely megváltoztatta a molekuláris biológia centrális dogmájaként hagyományosan elfogadott DNS–mRNS–fehérje útvonalat – további éveket kellett azonban várni, amikor is *Caenorhabditis elegans* fonálférgekbe juttattak duplaszálú RNS-eket (dsRNS), amelyek bizonyos gének kifejeződésének gátlását okozták. Az injektálást követően a dsRNS kis RNS-darabokká bontódott, melyek kötődni tudtak az

mRNS megfelelő (komplementer) szekvenciáihoz, és azokat így gátolni tudták. Ezeket az RNS-eket nevezték el kis, interferáló RNS-eknek (siRNS) (Fire et al., 1998). Az RNS-interferencia tehát az a jelenség, hogy rövid RNS-molekulák gátolni képesek a hírvivő RNS-ek működését. Az RNS-interferencia az RNS-vírusokkal szembeni védekező mechanizmus részeként fejlődhetett ki a törzsféjlődés során.

Kiderült ugyanakkor, hogy ilyen nem kódoló, interferáló RNS-ek az élőlényekben természetes módon is előfordulnak, azaz nem kell őket kívülről bejuttatni. E csoportba tartoznak, például a mikroRNS-ek (miRNS, miR), piwi-asszociált RNS-ek (piRNS) vagy a hosszú, nem kódoló RNS-ek (lncRNS). E molekulák jelentősége génextpressziót szabályozó funkcióik révén jelentős. Több adat utal arra, hogy az emlősök teljes genomjának kb. kétharmada-háromnegyede íródik át RNS-sé, de ennek csupán kb. 2%-a kódol fehérjét. Korábban a fehérjét nem kódoló részt az univerzumból vett analógia folytán a genom sötét anyagának vagy szemét DNS-nek tartották, azonban egyre több megfigyelés utal arra, hogy ez kritikus fontosságú rész, és igazából ez határozza meg egy faj jellegzetességét. Ezt példázza az is, hogy míg az ember és a hozzá legközelebb eső főemlős, a csimpánz fehérjét kódoló DNS-szekvenciái közel 99%-os egyezést mutatnak, a nem kódoló részben nagyobb a különbség (Suntsova–Buzdin, 2020). A fehérjét nem kódoló genom jelentős része felelős a fent említett nem kódoló RNS-ek képződéséért (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004).

A miRNS-ek érett formájukban 19–25 nukleotid hosszúságú, egyszálú RNS-molekulák, melyek a megcélzott mRNS-ek 3' végi nem átíródo részéhez (3' UTR) kötődnek, ezáltal többnyire gátolva azok fehérjévé történő átíródását, vagy lebontásukat segítik elő. Egyes miRNS-ek azonban serkentő hatásúak is lehetnek. A miRNS és mRNS kapcsolódása háttérben a nukleinsavak alkotóelemeinek (nukleotidjainak) „párosodása” áll. Ez képezi a DNS másolásának, és RNS-sé történő átíródásának alapját is. Egy adott nukleotid-szekvencia ugyanis egy másik, neki megfelelő (komplementer) szekvenciához képes kötődni.

A miRNS-ek esetében az illeszkedés általában nem tökéletes, aminek nyomán a miRNS-ek számos, akár több száz különböző szekvenciához képesek kötődni, amit pleiotróp hatásnak nevezünk (Olive et al., 2015). Számos élettani folyamatban igazolták már a miRNS-ek génextpressziót szabályozó szerepét, többek között a sejtek érésében, illetve az egyedfejlődésben is. Ezen túl, például pszichiátriai, belgyógyászati és daganatos betegségek kialakulásában is fontos tényezőként azonosították e molekulákat. További jellemzőjük a szövetspecifitás, azaz különböző szövetekben eltérő miRNS-ek fejeződnek ki, illetve eltérő szövetekben különböző mRNS-eket képesek gátolni. Ezen túl, a legtöbb testfolyadékba, váladékba (anyatej, vér, vizelet, széklet, nyál stb.) is kijutnak. A vérbe jutó miRNS-eket keringő miRNS-eknek nevezzük. Ez utóbbi tulajdonságaik biomarkerként alkalmassá teszik őket a betegségek diagnosztikájában (Perge et al., 2015).

A miRNS-ek a génkifejeződést a nukleotidsorrend megváltoztatása nélkül befolyásolják, aminek révén az úgynevezett epigenetikai szabályozás körébe tartoznak. A piRNS-ek és endogén siRNS-ek szerepét főként emlősök csírasejtjeiben mutatták ki, ahol feltehetően a genomikus stabilitás érdekében a genomban nagy számban előforduló felcserélhető és ismétlődő elemek csendesítését végzik.

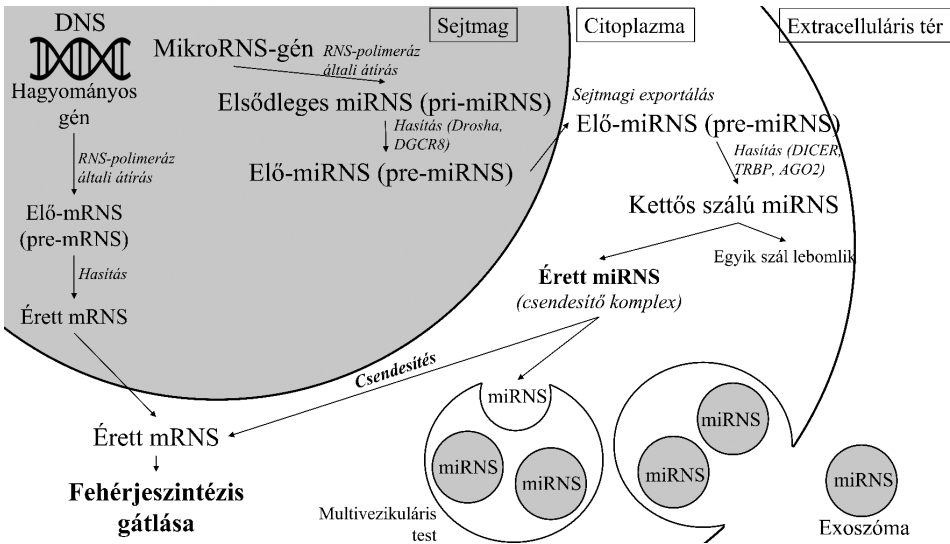
Az lncRNS-ek minimum 200 nukleotid hosszú, nem kódoló RNS-molekulák. A sejtmagban elhelyezkedő lncRNS-ek szerepet játszanak a génkifejeződés szabályozási folyamataiban, míg a citoplazmában elhelyezkedők az mRNS-ek átíródás utáni szabályozásában (mRNS-stabilitás, illetve miRNS-hozzáférhetőség szabályozása; transláció és jelátviteli utak) vesznek főként részt.

HORMONOK

A klasszikus definíció szerint a hormonok olyan molekulák, amelyek többségükben hormontermelő szervekben vagy sejtekben termelődnek, és a testfolyadékokkal, általában vérrel távoli szövetekbe eljutva, specifikus receptorhoz kötődve váltanak ki hatásokat. A hormonok számos élettani funkciót (anyagcsere, növekedés, szexuális funkciók/reprodukción, alvás-ébrenlét ciklus stb.) befolyásolnak a szervezetben. Számos mirigy, szerv vagy szövet sejtjei képesek ilyen anyagok termelésére (agyalapi mirigy, pajzsmirigy, mellékvese, hasnyálmirigy stb.). A hormonok által közvetített, távoli szervekben megjelenő hatásokat endokrin hatásnak nevezzük, míg egy adott szervben a sejt-sejt kapcsolatokban a sokkal rövidebb hatótávú úgynevezett parakrin hatás a felelős.

A KERINGŐ miRNS-EK MINT HORMONOK

Megfigyelték, hogy a vérben szabadon, nagy molekulákkal (fehérjékkel és lipidszállító komplexekkel) és kis, lipidburokkal körülvett hólyagocskákban (vezikulumok) is kimutathatóak a miRNS-ek. E kis lipidmembránnal burkolt hólyagocskák kutatása az utóbbi évek egyik legintenzívebb területe. A sejtekről nagy számban válnak le e kis hólyagocskák, és számos élettani funkciót befolyásolhatnak. E hólyagocskák különböző méreteken fordulnak elő, a legkisebbek az exoszómák (30–80 nanométer), nagyobbak a mikrovezikulák, illetve még nagyobbak az ún. programozott sejthalál során képződő apoptotikus testek (Yanez-Mó et al., 2015). E méret illusztrációjaként említjük, hogy egy átlagos tyúktojás kb. 50 mm hosszú, ennek ezredrésze, kb. 50 mikrométer átmérőjű a nagyon finom homok szemcséje, amely szabad szemmel már alig látható, míg ennek ezredrésze 50 nanométer. A legfontosabbak e hólyagocskák között az exoszómák (*1. ábra*).



1. ábra. miRNAs-ek képződése és exoszómákba jutása (saját szerkesztés)

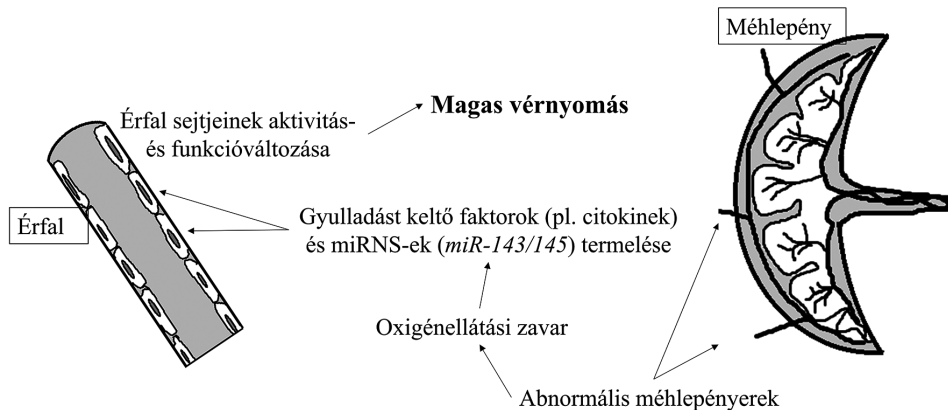
Az exoszómákat és a bennük található miRNAs-eket már több mint egy évtizede vizsgálják. Az exoszómákban számos sejtalkotó előfordul, így fehérjék, DNS, mRNAs és miRNAs-ek is. Elsőként biomarkerként való alkalmazhatóságukat kutatták, hiszen a miRNAs-ek kifejeződése számos betegségben, többek között daganatokban is megváltozik, így a keringő miRNAs-ek vizsgálata a szövetminták vételéhez képest sokkal kisebb megterheléssel járó, úgynevezett minimálisan invazív folyadékbiopszia módszer egyik formájaként használható a diagnosztikában (Perge et al., 2022).

Az exoszómális miRNAs-ek sejt-sejt kommunikációban betöltött szerepét több vizsgálatban bizonyították már főleg sejttenyészetek, sejtvonalak alkalmazásával. Sejttenyészeteken több kísérleti adat is alátámasztja, hogy a miRNAs-ek képesek más sejtekbe bejutni, és azok génkifejeződését befolyásolni (Turchinovich et al., 2016). A vérben keringő miRNAs-ek az exoszómák révén távoli szervekbe is eljutnak, és ott a sejtekbe bejutva az RNS-ek kifejeződését befolyásolhatják. Ennek révén a miRNAs-ek hormonszerű, endokrin hatást is kifejthetnek, ami nem a klasszikus receptoron keresztül, hanem a génkifejeződés közvetlen befolyásolásán keresztül valósulhat meg (Cortez et al., 2011). A miRNAs-ek így az epigenetikai információ „hormonszerű” hordozóinak is tekinthetők. Több kísérleti megfigyelés szól amellett, hogy a miRNAs-ek szerepet játszanak a daganatsejtek egymás közötti és a daganatos mikrokönyezettel történő kommunikációjában (Perge et al., 2015).

A keringő miRNAs-ek hormonszerű hatásainak vizsgálata még gyerekcipőben jár. Az alábbiakban néhány példán keresztül illusztráljuk a keringő miRNAs-ek által potenciálisan befolyásolt szervezetben belüli szabályozó folyamatokat.

A keringő miRNS-ek anyagcserehatásait mutatják az alábbi megfigyelések. A zsírszövet által termelt és keringésbe juttatott *miR-99b* csökkenti a vérzsír-, vércukor- és energia-anyagcserében fontos, alapvetően a trigliceridek bontásának csökkentése és a zsírszövet glükózfelvétele révén a vércukorszintet csökkentő, emberekben egyelőre nem teljesen tisztázott hatású FGF21 (fibroblaszt növekedési faktor 21) termelését egyes szövetekben (a fibroblaszt növekedési faktorok családja az állati sejtek növekedésének egyik legfontosabb szabályozója, sőt egyes tagjai hormonnként is funkcionálnak). A zsírszövet mennyiségével arányosan emelkedik a keringő *miR-99b* szintje, amely az említett gátló hatásán keresztül feltehetően egy visszacsatolási reakciót válthat ki, ami gátolja a zsírszövet további képződését. A zsírszövet mellett a hasnyálmirigy inzulintermelő béta-sejtjei is termelnek és juttatnak a környezetükbe, illetve a keringésbe az anyagcsere-folyamatot feltehetően befolyásoló miRNS-eket. A *miR-26a* a környező béta-sejtek inzulintermelését, illetve távoli szervek inzulinérzékenységét is szabályozza, ezáltal fokozva a glükóz felvételét (Agbu–Carthew, 2021).

Keringő miRNS-ek távoli sejtekre gyakorolt hatására lehetnek további példák a terhes nők méhlepényének sejtjei által termelt és exoszómákba, illetve a méhlepényről levált „törmelékek” részeként egyéb hólyagocskákba csomagolt miRNS-ek is. A terhességi toxémia, másnéven préeklampszia súlyos állapot, amely magas vérnyomással és fokozott fehérjeürítéssel jár a vizeletben. Kialakulásának hátterében a méhlepény érrendszerének fejlődési zavara állhat, melyet környezeti, immunológiai és öröklődő tényezők együttesen okozhatnak. Az egészséges méhlepényre jellemző nagy, kanyargó erek nem fejlődnek ki teljesen, ezért keringési és oxigénellátási zavart okoznak. Az ily módon oxigénnel rosszul ellátott méhlepény többek között az immunrendszer működésében fontos, például gyulladást



2. ábra. A méhlepény fejlődési zavara miatt termelődő faktork (például citokinek) és a *miR-143/145*-nek az érfal sejtjeire gyakorolt hatása magas vérnyomást okozhat terhes nőkben (saját szerkesztés)

serkentő faktorokon, ún. citokineken keresztül gyakorol hatást általánosságban az anyai szervezet érfalának sejtjeire egyéb hatások mellett (például fehérjevezelés). Egyes vizsgálatok szerint a terhességi magasvérnyomásban szenvedő nők méhlepénye kimutathatóan nagyobb mennyiségben juttat a keringésbe *miR-143/145*-öt. A membránhólyagocskákban keringő *miR-143/145* az erek belső hámrétegének sejtjeit célozza meg, ezek aktivációját és viselkedésének megváltozását okozhatja, így járulva hozzá a korábban ismert tényezők hatásához a terhességi toxémia kialakulásában. Alátámaszthatja e feltevést az is, hogy az érintett miRNS-nek kiiktatása az erek tónusának csökkenésével, illetve ezen keresztül a vérnyomás csökkenésével jár (2. ábra) (Wei et al., 2017).

miRNS-EK LEHETSÉGES SZEREPE AZ EGYEDEK ÉS FAJOK KÖZÖTTI KOMMUNIKÁCIÓBAN

Az egy egyedben belüli kommunikáció mellett akár interindividuális, azaz egyedek közötti kommunikációban is szerepe lehet a miRNS-eknek. Ismert, hogy az anyatej a csecsemő számára immunológiai védelmet nyújt addig, amíg a saját immunrendszere ki nem fejlődik. Ezt, jelenlegi tudásunk szerint, főleg ellenanyagként funkcionáló fehérjéken (ún. immunoglobulinok) keresztül biztosítja. Újabb eredmények azt mutatják, hogy az anyatej tartalmaz olyan miRNS-eket, amelyek képesek az immunrendszer modulálására (például *miR-181a*, *miR-155*), és ezek az újszülöttbe jutva annak fejlődését is befolyásolhatják (Kosaka et al., 2010; Melnik–Schmitz, 2022).

A fentiekén túl, a miRNS-eknek akár fajok közötti szabályozó szerepe is lehetséges, hiszen a miRNS és a cél mRNS között egymásnak megfelelő nukleotidsorrend különböző fajok között is előfordulhat. E feltevést, amelyet máig komoly vita kísér, a következő megfigyelés alapozta meg. A növényi és állati miRNS-ek egymástól megkülönböztethetők kémiai szerkezetbeli különbségek alapján. A rizsből származó *miR-168a*-t kínai kutatók megtalálták emberi vérben is. E miRNS célpontjai között olyan emberi mRNS is szerepel, amely a koleszterin-anyagcserében szereplő, a koleszterint a vérből eltávolítani segítő enzim kifejeződéséért felelős (LDLRAP1) (Zhang et al., 2012). Az enzim termelődésének csökkenésével a vér koleszterinszintje megnövekedhet, vagyis egy olyan táplálék (rizs), melyben nincs koleszterin, emelheti a vérben a koleszterin szintjét. Nincs azonban adatunk arra vonatkozóan, hogy a rizs fogyasztása valóban megemelné a szérumkoleszterin-szintet. Ezen eredményeket mindazonáltal sokan vitatják, és az is felmerült, hogy az emberi vérben kimutatott rizs miRNS csak egy műtermék. A hipotézis további vitatott eleme a miRNS-ek bélből való felszívódása, illetve mennyiségük összességében annyira kicsi, hogy biológiai hatásuk kérdésesnek tűnik. Vannak más megfigyelések is növényi miRNS-ek esetleges emberi hatásairól, így példá-

ul a brokkoli egyik miRNS-ét az emlőrák kialakulásával is kapcsolatba hozták (Chin et al., 2016).

Nagyobb biológiai jelentőséggel bírhat az állati miRNS-ek fajok közötti átjutása, de e terület is főként hipotéziseken alapul. A testváladékok közül az anyatej tartalmaz legmagasabb koncentrációban miRNS-eket, itt is nagyrészt exoszómába csomagolva, melyek bélrendszeren keresztüli felszívódása is kimutatható. Vannak adatok arról, hogy a nyers tehéntejet fogyasztó csecsemőknél (ami a jelenlegi gyermekgyógyászati gyakorlat szerint nyilvánvalóan nem javasolt) kisebb arányban fordulnak elő az allergiás, ún. atópiás megbetegedések. Egyes feltételezések szerint ebben szerepet játszhat a tehéntej miRNS (*miR-155*) tartalma (Perge et al., 2017). A tej hőkezelésének hatására a miRNS-ek mennyisége jelentősen csökken, így a nyers tej miRNS tartalma nagyobb, mint a hőkezelté. További érdekes feltevés, hogy a tehéntej fogyasztása a miRNS-tartalma révén a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásában is szerepet játszhat. Ismert, hogy a tehéntejet fogyasztók között gyakoribb a cukorbetegség, melynek kialakulásában szerepet játszhat annak *miR-21*, illetve a *miR-29a* tartalma (Melnik–Schmitz, 2022). E miRNS-ek többek között például az elágazó szénláncú aminosavak lebontásáért felelős enzimek kifejeződését képesek gátolni, így járulva hozzá az említett anyagcsere-betegség kialakulásához (Igaz, 2015). A tej valószínűleg sokkal több, mint táplálékforrás, és számos szabályozó anyagot tartalmazva befolyásolhatja az egyedfejlődést (Vizzari et al., 2021).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi időszak egyik legnépszerűbb kutatási területe a kis, nem kódoló RNS-ek vizsgálata. A sejten belüli szabályozási folyamatokon túl vannak adatok arra, hogy a sejtekből igazoltan kijutó keringő miRNS-ek más szövetek és szervek működését befolyásolhatják, miáltal hormonszerű hatásuk is lehet. A miRNS-ek fajok közötti szabályozó funkciójának ismerete a táplálkozástudomány érdekes és fontos fejezetét nyithatja meg. E hormonszerű hatások élettani jelentősége azonban nagyrészt tisztázatlan, többségükben hipotézisekről van szó, és bár nagyon érdekes terület, valós biológiai jelentőségének megismeréséhez még számos vizsgálatra van szükség.

IRODALOM

Agbu, P. – Carthew, R. W. (2021): MicroRNA-Mediated Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22, 6, 425–438. DOI: 10.1038/s41580-021-00354-w, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8853826/>

- Chin, A. R. – Fong, M. Y. – Somlo, G. et al. (2016): Cross-Kingdom Inhibition of Breast Cancer Growth by Plant miR159. *Cell Research*, 26, 2, 217–228. DOI: 10.1038/cr.2016.13, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746606/>
- Cortez, M. A. – Bueso-Ramos, C. – Ferdin, J. et al. (2011): MicroRNAs in Body Fluids—The Mix of Hormones and Biomarkers. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8, 8, 467–477. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.76, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3423224/>
- Fire, A. – Xu, S. – Montgomery, M. K. et al. (1998): Potent and Specific Genetic Interference by Double-Stranded RNA in *Caenorhabditis Elegans*. *Nature*, 391, 6669, 806–811. DOI: 10.1038/35888, <https://www.bio.davidson.edu/courses/Molbio/restricted/FireRNAi.pdf>
- Igaz I. – Igaz P. (2015): Hypothetic Interindividual and Interspecies Relevance of microRNAs Released in Body Fluids. In: Igaz P. (ed.): *Circulating microRNAs in Disease Diagnostics and Their Potential Biological Relevance*. 281–288. DOI: 10.1007/978-3-0348-0955-9_14
- International Human Genome Sequencing Consortium (2004): Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome. *Nature*, 43, 7011, 931–945. DOI: 10.1038/nature03001, <https://www.nature.com/articles/nature03001#citeas>
- Kosaka, N. – Izumi, H. – Sekine, K. et al. (2010): MicroRNA as a New Immune-Regulatory Agent in Breast Milk. *Silence*, 1, 1, 7. DOI: 10.1186/1758-907X-1-7, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2847997/>
- Matera, A. G. – Terns, R. M. – Terns, M. P. (2007): Non-Coding RNAs: Lessons from the Small Nuclear and Small Nucleolar RNAs. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8, 3, 209–220. DOI: 10.1038/nrm2124, https://www.researchgate.net/publication/6488407_Non-coding_RNAs_Lessons_from_the_small_nuclear_and_small_nucleolar_RNAs
- Melnik, B. C. – Schmitz, G. (2022): Milk Exosomal microRNAs: Postnatal Promoters of β Cell Proliferation but Potential Inducers of β Cell De-differentiation in Adult Life. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 19, 11503. DOI: 10.3390/ijms231911503, <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/11503>
- Napoli, C. – Lemieux, C. – Jorgensen, R. (1990): Introduction of a Chimeric Chalcone Synthase Gene into *Petunia* Results in Reversible Co-suppression of Homologous Genes in trans. *The Plant Cell*, 2, 4, 279–289. DOI: 10.1105/tpc.2.4.279, <https://academic.oup.com/plcell/article/2/4/279/5983193?login=false>
- Olive, V. – Minella, A. C. – He, L. (2015): Outside the Coding Genome, Mammalian MicroRNAs Confer Structural and Functional Complexity. *Science Signaling*, 8, 368, re2. DOI: 10.1126/scisignal.2005813, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425368/>
- Perge P. – Nagy Z. – Igaz I. et al. (2015): Suggested Roles for microRNA in Tumors. *Biomolecular Concepts*, 6, 2, 149–155. DOI: 10.1515/bmc-2015-0002, <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/bmc-2015-0002/html>
- Perge P. – Nagy Z. – Decmann A. et al. (2017): Potential Relevance of microRNAs in Inter-Species Epigenetic Communication, and Implications for Disease Pathogenesis. *RNA Biology*, 14, 4, 391–401. DOI: 10.1080/15476286.2016.1251001, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5411124/>
- Perge P. – Nyirő G. – Vékony B. et al. (2022): Liquid Biopsy for the Assessment of Adrenal Cancer Heterogeneity: Where Do We Stand? *Endocrine*, 77, 3, 425–431. DOI: 10.1007/s12020-022-03066-z, <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-022-03066-z>
- Suntsova, M. V. – Buzdin, A. A. (2020): Differences between Human and Chimpanzee Genomes and Their Implications in Gene Expression, Protein Functions and Biochemical Properties of the Two Species. *BMC Genomics*, 21, 7, 535. DOI: 10.1186/s12864-020-06962-8, <https://bmgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-020-06962-8>

- Turchinovich, A. – Tonevitsky, A. G. – Burwinkel, B. (2016): Extracellular miRNA: A Collision of Two Paradigms. *Trends in Biochemical Sciences*, 41, 10, 883–892. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.08.004, https://www.researchgate.net/publication/307884871_Extracellular_miRNA_A_Collision_of_Two_Paradigms
- Vizzari, G. – Morniroli, D. – Ceroni, F. et al. (2021): Human Milk, More Than Simple Nourishment. *Children*, 8, 10, 863. DOI: 10.2290/children8100863, <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/10/863>
- Wei, J. – Blenkiron, C. – Tsai, P. et al. (2017): Placental Trophoblast Debris Mediated Feto-Maternal Signalling via Small RNA Delivery: Implications For Preeclampsia. *Scientific Reports*, 7, 1, 1–12. DOI: 10.1038/s41598-017-14180-8, <https://www.nature.com/articles/s41598-017-14180-8>
- Yanez-Mo, M. – Siljander, P. R. – Andreu, Z. et al. (2015): Biological Properties of Extracellular Vesicles and Their Physiological Functions. *Journal of Extracellular Vesicles*, 4, 27066. DOI: 10.3402/jev.v4.27066, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3402/jev.v4.27066>
- Zhang, L. – Hou, D. – Chen, X. (2012): Exogenous Plant MIR168a Specifically Targets Mammalian LDLRAP1: Evidence of Cross-Kingdom Regulation by micro-RNA. *Cell Research*, 22, 107–126. DOI: 10.1038/cr.2011.158, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351925/>