**Revisor comentário 1: Na primeira página devem ser claramente mencionados ou negados subsídios ou bolsas.**

Corrigido no manuscrito.

 **Revisor comentário 2: O título deve incluir o tipo de estudo.**

Corrigido no manuscrito.

 **Revisor comentário 3: Para além do título principal, deve ser mencionado um título mais breve para ser incluído no cabeçalho.**

Genetics and Immunology in colorectal cancer.

 **Revisor comentário 4: O Abstract deve ser estruturado de forma paralela ao texto, isto é, deve incluir a discussão e a conclusão em separado.**

Discussion: This study suggests that the immune microenvironment of sporadic and hereditary lesions is different. Sporadic lesions contain a higher number of immune suppressive Treg cells, hinting at a stronger immune selective pressure. In contrast, hereditary lesions seem to benefit from a more tolerant immune microenvironment, allowing for the development of lesions with lower immune cell infiltration.

Conclusion: This study shows that sporadic lesions harbor higher tumor-infiltrating immune cell counts, which might reflect a higher immune tolerance towards hereditary lesions.

 **Revisor comentário 5. No que toca à análise estatística, o teste Wilcoxon signed rank serve para comparação entre amostras emparelhadas, não fazendo sentido aplicar-se na comparação entre marcação de lesões e tecido normal. Apesar das amostras virem do mesmo indivíduo, são colhidas ao mesmo tempo, o que faz com que haja apenas uma observação. Os testes para amostras emparelhadas requerem 2 observações. Assim, tal como os autores usaram o teste Teste t para amostras independentes para as lesões de baixo grau, devem fazer o mesmo para as de baixo grau.**

O teste Wilcoxon signed rank usa-se quase exclusivamente para comparação entre amostras emparelhadas ou repetidas. Ainda assim, nalguns casos também se pode usar para amostras relacionadas, como é o caso deste estudo. No entanto, entendemos o argumento do revisor e procedemos a nova análise usando para tal o teste de Mann- Whitney. A seleção de um teste não paramétrico (em detrimento do teste T de Student) deveu-se ao facto de a maioria das amostragens não obedecerem, pelo menos, ao requisito da distribuição normal. Os resultados obtidos com o teste Mann-Whitney obtidos são sobreponíveis aos obtidos na nossa análise pelo que os resultados por nós obtidos em primeira instância foram mantidos no manuscrito.

**Revisor comentário 6. Os resultados obtidos carecem de comparação com os estudos semelhantes já existentes (se existirem), na discussão.**

Tanto quanto nos é possível avaliar, não existem estudos semelhantes que avaliem o impacto do contexto hereditário no infiltrado imunológico de lesões pré-malignas.

 **Revisor comentário 7. Não devem ser utilizadas abreviaturas no abstract.**

Corrigido no manuscrito.

 **Revisor comentário 8. A abreviatura de immunosurveillance para ImSu é desnecessária.**

Corrigido no manuscrito.

 **Revisor comentário 9. Os gráficos devem ser enviados em formato vetorial (AI ou EPS), com font Arial.**

Corrigido. Enviamos em anexo os gráficos no formato solicitado.

 **Revisor comentário 10. A imagem 2 não tem indicação de qual dos gráficos é a imagem 2A e qual é a imagem 2B. As imagens 2A e 2B também não foram enviadas como documentos suplementares separados.**

Corrigido. Enviamos em anexo os gráficos devidamente identificados.

 **Revisor comentário 11. As referências devem ser indicadas em sobrescrito**

Corrigido no manuscrito.

 **Revisor comentário 12. Nas referências o nome das revistas deve estar abreviado (3, 4, 6-24, 27, 33, 35-37, 39, 40, 42-44, 47, 49, 51, 54, 55).**

Corrigido no manuscrito.

 **Revisor comentário 13. Nas referências de artigos originais o local de publicação não carece ser referenciado (9).**

Corrigido no manuscrito.

 **Revisor comentário 14. Nas referências o nome da revista deve ser referenciado (29-32, 46, 48).**

Corrigido no manuscrito.

 **Os editores levantam as seguintes reservas:
15. I believe this manuscript adds interesting data.**

 **16. The Title should be adapted to the purpose and content of the text.**

Adicionado subtitulo.

 **17. Too long sentences, which should be improved.**

Corrigido no manuscrito.

 **18. On Page 4, section "Introduction": The phrase "Given that sporadic... in sporadic lesions." Is not clear, and should be improved.**

Since sporadic lesions typically originate much later (10-30 years) than hereditary lesions, one would predict the baseline mutation burden to be higher in sporadic lesions **19. On page 6, section "Case selection" since a single case correspond a
biopsy I recommend a better definition of gross features, such as size and
morphology and histologic phenotype (tubular, villous..) of dysplastic
lesions.**

Lesions examined in PAF cases were mostly of tubular architecture (14/27), followed by tubulovillous (4/27), villous (2/27) and tubulopapillary (1/27), whilst sporadic lesions were predominantly of tubulovillous architecture (22/31), followed by tubular (7/31) and villous (1/31) varieties.

 **20. Page 7, "Slide analysis" "An example of normal ... can be observed in
Figure 1-A,..." "A" must be removed. Also, the phrase must be improved.**

A pedido da decisão editorial, foram submetidas fotografias parcelares respeitantes à fotografia 1 original, nomeadamente 1-A e 1-B, o que justifica a necessidade da designação particular.

 **21. The Figures must be correctly identified, in agreement with the text.
These should also have a better definition in particular the Figures 3C and
4D.**

Encontram-se corretamente identificadas. As imagens foram enviadas numa dimensão muito superior à que será eventualmente utilizada no artigo, o que poderá justificar a perceção de insuficiente definição nas figuras 3C e 4D.

 **22. Page 8, second paragraph, in the phrase starting: ..."Inflammatory
cells...other..." other should be removed.**

Corrigido no manuscrito.

 **23. I have a doubt to the apparent disagreement between pages 8 and 9: Page 8, "Statistical Methods" ... "regarding high-grade dysplasia, due to the small sample size (n=9); Page 9,"Results" .."The tumor-infiltrating cells...and 18 high-grade dysplasia were examined..."**

O n refere-se ao número de pares comparados, pelo que apesar de termos examinado 18 displasias de alto grau, foram comparados 9 pares (9FAP e 9 esporádicos).

 **24. Page 9, ..."Immune cell counts...than in the tumor." Should be specified the relationship with the morphology, degree of dysplasia and the context (sporadic or hereditary) of the lesions.**

Immune cell counts were found to be generally higher in the margin than in the tumor in both high-grade and low-grade dysplasias and in both hereditary and sporadic contexts.

 **25. Page 14, "Author contribution statement" There are authors without
contribution.**

Corrigido no manuscrito. Enviada a declaração devidamente assinada pela autora que não se encontrava incluída, por lapso, na declaração submetida previamente e na lista prévia de autores. A posição ocupada pela autora corresponde à posição discriminada no manuscrito.

 **26. Table 2, All the acronyms shall be specified.**

Corrigido. Enviada tabela devidamente corrigida.