

Toll样受体在幽门螺杆菌感染胃癌中的研究进展

张 荣, 张 杰, 李志敏, 王 黎*

大理大学临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2022年2月14日; 录用日期: 2022年3月8日; 发布日期: 2022年3月17日

摘 要

幽门螺杆菌与胃癌密切相关, Toll样受体作为机体抗幽门螺杆菌感染免疫的第一道防线, 能够通过激活PAMP、DAMP来促进炎症的发生发展过程。基于对这些受体信号通路的识别和激活, 炎症过程和基因多态性可能参与调节发生胃癌的风险, Toll样受体基因多态性可能在幽门螺杆菌感染易感性中起一定作用, 并可能影响其结局。本文就目前Toll样受体与幽门螺杆菌感染的关系以及介导胃癌作用的机制相关研究进行总结, 为胃癌的发生发展机制研究以及胃癌治疗靶点的选择提供方向。

关键词

Toll样受体, 幽门螺杆菌, 胃癌

Research Advance of Toll-Like Receptors in Gastric Cancer Infected by *Helicobacter pylori*

Rong Zhang, Jie Zhang, Zhimin Li, Li Wang*

Clinical Medical College, Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 14th, 2022; accepted: Mar. 8th, 2022; published: Mar. 17th, 2022

Abstract

Helicobacter pylori is closely related to gastric cancer. Toll-like receptor, as the first line of defense against *Helicobacter pylori* infection, can promote the occurrence and development of inflamma-

*通讯作者。

tion by activating PAMP and DAMP. Based on the recognition and activation of these receptor signaling pathways, inflammatory process and gene polymorphism may be involved in regulating the risk of gastric cancer, and Toll-like receptor gene polymorphism may play a role in the susceptibility to *Helicobacter pylori* infection and may affect its outcome. This article summarizes the current research on the relationship between Toll-like receptors and *Helicobacter pylori* infection and the mechanism of mediating gastric cancer, in order to provide a direction for the study of the mechanism of occurrence and development of gastric cancer and the selection of therapeutic targets for gastric cancer.

Keywords

Toll-Like Receptors, *Helicobacter pylori*, Gastric Cancer

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌(Gastric Cancer, GC)是一种常见的消化系统肿瘤。据 2018 年全球癌症数据统计, 胃癌的发病率在恶性肿瘤中排第五位, 死亡率排在第三位, 其中亚洲是胃癌最严重的地区[1]。在我国, 胃癌的发病率和死亡率都居第二位[2]。幽门螺杆菌(Hp)作为 I 类致癌物与胃癌的发生发展密切相关[3], 它是一种微需氧革兰阴性菌并通过定植感染胃粘膜上皮引发慢性炎症, 也是导致胃癌的主要原因[4]。Hp 感染后, 固有免疫是宿主防御的第一道防线。Toll 样受体(TLRs)作为固有免疫的重要组成部分, 也参与适应性免疫反应的激活。然而, TLRs 在胃癌中扮演着不同的角色, 它们既能诱导抗肿瘤因子, 又能在不同背景下促进癌变。研究发现, TLR2、TLR4 和 TLR5 的表达水平从正常胃粘膜到癌前病变、胃不典型增生, 最后到胃腺癌逐渐递增, 提示 TLR 可能在胃癌的发生发展中起着特定作用[5]。因此, 深入研究 Hp 感染胃癌的免疫及炎症机制将为有助于解释胃癌的发生发展以及寻找胃癌的治疗靶点。本文主要就不同 TLR 与 Hp 感染胃癌的研究进展展开综述。

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是一类跨膜模式识别受体家族, 由 10 个人类蛋白家族(TLR1-TLR10)组成, 结构上包括胞外区、跨膜区和胞内区, 在非特异性免疫中发挥重要作用[6]。这些受体表达在机体免疫第一道防线的抗原呈递细胞上, 如巨噬细胞和树突状细胞, 并被病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMP)激活[7]。在肿瘤中, TLRs 能够通过激活损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)来促进炎症的发生发展过程。目前研究发现, 在 Hp 感染过程中, 胃上皮细胞和免疫细胞上的 TLR 识别许多 PAMPs。如 TLR2 和 TLR4 识别脂多糖, TLR5 识别鞭毛蛋白, TLR9 识别细菌 DNA 中丰富的未甲基化 CpG 寡核苷酸等[8]。基于对这些受体信号通路的识别和激活, 炎症过程和基因多态性可能参与调节发生胃癌的风险。

2. TLR2 与 Hp 感染胃癌

TLR2 在许多免疫和非免疫细胞的细胞膜上表达, 并识别广泛的微生物成分, 因为它可与其他 TLR 形成异二聚体, 包括 TLR1、TLR6 和 TLR10。TLR2 通过激活 NF- κ B, 诱导上皮细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞和 B 细胞表达细胞因子, 在调节 Hp 免疫应答中发挥重要作用[9]。TLR2 参与细

菌脂多糖的识别,其激活导致固有免疫反应中核转录因子- κ B (NF- κ B)激活。NF- κ B 是一种转录因子,参与固有免疫和获得性免疫,在介导感染引起的炎症反应中起着至关重要的作用;同时 Th1 型适应性免疫反应也通过与 Hp 中性粒细胞激活蛋白相结合触发[10]。TLR2 在炎症激活上具有双重作用,在 Hp 感染时,TLR2 通路显著抑制 CXCL1 和 CXCL8 的释放,但也促进肿瘤坏死因子 α 和 GM-CSF 的产生[11]。

研究发现,TLR2 在胃癌细胞中表达水平升高,且 TLR2 过度表达与胃癌的组织学分级有关,是影响胃癌患者预后的重要因素。TLR2 的激活使得与代谢调节有关的致癌途径的基因集显著富集,包括活性氧 (ROS)、p53 和 Myc [12]。进一步的机制表明,TLR2 激活能够促进 GC 细胞增殖,促进了 ROS 的生成、Ca²⁺积累、氧化磷酸化和电子传递链的形成,而阻断 TLR2 则抑制了线粒体功能和能量代谢[13]。此外,siRNA 介导的抑制超氧化物歧化酶 2 可改善 TLR2 诱导的人胃癌细胞的代谢改变,TLR2 和 SOD2 在人胃癌中的表达显著上调,TLR2-SOD2 轴与胃癌多个临床参数相关,包括远处转移、微血管侵犯、分期、预后不良等[14]。

基因多态性上,TLR2 C 等位基因 rs3804099 可增加 HP 感染风险[15]。TLR2 rs3804099 和 TLR2 rs111200466 多态性分别与胃癌发生的风险增加和预防有关。TLR2 mRNA 在肿瘤组织中表达上调,受 Hp 感染和变异基因型的影响[16]。有研究发现,TLR2 rs3804100 多态性可能是一个独立于 Hp 感染相关途径的胃癌预后生物标志物[17]。也有研究表明 TLR2 rs3804099 和 rs3804100 在 Hp 感染者和对照组之间无统计学差异[18]。TLR2 基因多态性与胃癌的发病机制有关,在不同人群和种族间存在差异,并可调节对 Hp 感染的持久性免疫应答。在中国南方人群中,del/del 基因型与胃癌风险增加相关,然而 TLR2 基因多态性与 Hp 感染以及不良预后没有关系[19]。因此,TLR2 基因多态性可以改变免疫应答模式,从而增加胃癌的风险和临床表现。

3. TLR4 与 Hp 感染胃癌

TLR4 不仅在免疫细胞中表达,在胃癌中也高表达且与胃癌分期相关,目前证据表明,TLR4 的表达和信号级联与肿瘤的生长、进展和侵袭密切相关[20]。同时,Hp 感染可导致肿瘤微环境中成纤维细胞(CAF)中 TLR4 mRNAs 的强烈上调。此外,HP-LPS 通过 TLR4 相关信号通路上调 TLR2 的表达。因此,TLR4 可能参与了 Hp 的早期免疫应答,导致细胞因子的分泌[21]。

研究发现,GC 细胞分泌的 TLR2/4 的内源性配体 BGN 通过依赖于 NF- κ B 激活 HIF-1 α 来诱导内皮细胞表达血管内皮细胞生长因子。BGN 是细胞外基质的重要组成部分,与多种癌症有关,通过与 TLR2/4 相互作用并激活下游信号通路,促进内皮细胞迁移和增殖,内皮细胞衍生的血管内皮生长因子反过来作用于胃癌细胞并促进其迁移,这解释了 BGN 在胃癌中诱导血管生成的机制,并提示胃癌中肿瘤实质和间质之间的持续相互作用[22]。另外,人体 CDC2 能够通过 TLR4 识别 Hp,研究证明,在 Hp 感染之前注射 TLR4 的封闭抗体会导致炎性细胞因子的分泌减少,特别是 IL-12 和 IL-18 的水平显著降低,CDC2 中的 TLR4 信号可能通过驱动炎性 T 细胞对 Hp 的反应而对细菌的清除起重要作用[11]。

基因多态性上,TLR4 rs4986790、TLR4 rs4986791、TLR4 rs10116253、TLR4 rs10983755、TLR4rs11536889 和 TLR4rs1927911 是与 GC 相关的基因[23]。TLR4 rs4986790 和 rs4986791 与 Hp 感染密切相关[18] [24]。研究发现 TLR4 rs10759932 与 Hp 易感性相关,而 TLR4 rs3804099 和 rs3804100 与 Hp 易感性无关。TLR4 rs10759932、C/C 纯合子基因型增加了胃癌前病变的风险。C/C 纯合子可能改变 TLR 的表达水平或结构,从而改变信号通路[25]。这可能对宿主 Hp 易感性具有保护作用,也表明 TLR4 的功能损伤在 Hp 相关胃癌中起着至关重要的作用。还有研究发现,TLR4 rs7869402 和 TLR4 rs7873784 基因多态性降低了胃癌的危险性[26]。TLR4 miR-34a 结合位点 rs1057317 多态性可能预测 Hp 感染胃癌的危险性[27]。

4. TLR5 与 HP 感染胃癌

研究表明,预后较好的胃癌患者高表达 TLR5,特别是那些患有肠型胃癌、无远处转移的患者,同时发现其它所有 TLR 的高表达均与肠型胃癌相关[7]。TLR5 rs5744174 C/C 基因型与 GC、较低的 IgG 抗 Hp 应答、较高的 Hp 鞭毛蛋白 A 丰度和活力相关[28]。TLR5 特异性地结合细菌鞭毛蛋白,鞭毛蛋白激活位于细胞膜表面的 TLR5 导致 NF- κ B 通路的激活,该通路与肿瘤、炎症性疾病和自身免疫性疾病有关[29]。研究表明,核苷二磷酸激酶 3 (NME3),被认为是鞭毛蛋白信号反应的增强子,通过靶向敲除和过表达分析证实了 NME3 对 TLR5 介导的 NF- κ B 信号的调节作用,在胃癌中,NME3 的表达与 TLR5 的表达高度相关,NME3 的高水平表达降低了胃癌患者的总体生存期[30]。另外,使用来自人胃癌的 85As2 细胞建立了癌症恶病质的大鼠模型,TLR5 信号通路的激活增加了血浆中白血病抑制因子(LIF)的浓度,而 TLR5 可被白介素 1 受体相关激酶-1/4 抑制剂所抑制,后者是 TLR5 信号通路中的重要因素,表明 LIF 的产生部分激活了 85As2 细胞的恶病质诱导能力,这有助于恶病质发病或加重机制的探索,也为开发针对腹膜转移癌细胞的治疗方法提供思路[31]。此外,基因多态性也会影响 HP 易感性,如 TLR5C 等位基因 rs5744174 会增加 Hp 感染的风险[15]。

5. TLR7 与 HP 感染胃癌

TLR7 是一种内体 TLR,主要定位于胞内小泡,如内质网、内小体、溶酶体,其激活通过介导各种类型的癌细胞中的免疫激活和程序性细胞死亡,具有强大的抗肿瘤作用。研究发现,胃癌组织中 TLR7 的 mRNA 和蛋白表达水平均显著低于癌旁组织和正常胃上皮组织,TLR7 的激活促进了促炎细胞因子的产生,抑制了胃癌细胞的生长[32]。免疫细胞中 TLR7 信号的激活主要依赖于髓系分化因子 88 (Myd88) 及其下游转录因子,如干扰素调节因子家族成员和 NF- κ B,从而导致刺激分子的释放和免疫系统的刺激。最新研究利用 TLR7 激动剂(T7)和 MG7-AG 四表位的协同应用构建了新的胃癌疫苗 T7-MB (T7 和 Mg7-Ag 分枝四表位的偶联物)是逆转肿瘤耐受的有效的药物,其与 5-氟尿嘧啶(5-FU,一种常用的化疗药物)显示了协同抑制肿瘤的作用[33]。

6. TLR9 与 HP 感染胃癌

TLR9 在人胃上皮细胞中高表达,并与肿瘤的高度分化有关,在胃癌的发生发展中起重要作用,其能够帮助肿瘤细胞逃避免疫监视,导致炎症和肿瘤进展。与 TLR9 结合的配体激活包括 NF- κ B 的多种信号因子导致炎症介质的产生增加,从而增加患慢性炎症和癌症的风险。TLR9/NF- κ B 信号通路参与了胃癌的发生和胃癌细胞的迁移,可能成为胃癌治疗的重要靶点。Hp 致病相关的 CAG 致病岛(CAG-PAI)编码一个 IV 型分泌系统(T4SS),该分泌系统可移位微生物 DNA 并激活 TLR9,大多数被 CagA⁺ Hp 定植的人不会患胃癌[34]。有研究发现 CAG-PAI 非依赖的致病调节因子, Hp HopQ 粘附素等位基因与 CAG-T4SS 功能和 TLR9 激活显著相关,其基因缺失显著降低了 Hp 诱导的 TLR9 的激活[35]。

基因多态性上,TLR9 rs352140 TT 基因型与 HP 感染密切相关[18],TLR9 rs5743836 和 rs187084 与胃癌发生的风险相关,TLR9-1237 TC + CC 变异基因型和 Hp 感染可调节 TLR9 mRNA 水平[8]。TLR9 rs5743836T 等位基因与血清胃泌素 G17 相关。位于 TLR9 基因启动子区域的 rs5743836C 产生 IL-6 和 NF- κ B 应答元件,与 T 变异体相比,TLR9 转录活性增强,以应对各种刺激,如诱导的 NF- κ B 介导的炎症因子[28]。TLR9 的激活导致了促炎反应,但在 Hp 感染的急性期,TLR9 表现出相反作用促进抗炎信号从而有利于持续感染的建立[6]。Hp 慢性感染激活 TLR9 促进炎症级联反应,最终导致胃癌的发生。最近的一项研究显示,TLR9 和 TCR 诱导的共刺激受体(ICOS-L)配体(ICOS-L)在浸润性浆细胞样树突状细胞(PDCs)中的表达显示出很强的免疫抑制功能,这些细胞的比例在 Hp 感染患者中增加,且在晚期胃癌患者中更

明显[36]。

7. 其它 TLR 与 HP 感染胃癌

最近的全基因组关联研究显示, TLR1 rs4833095 SNP 与胃癌风险增加相关, 其基因多态性与 Hp 感染易感性或 AG 风险无关[37]。另有研究表明, TLR1 rs4833095 基因型与 Hp 感染胃粘膜炎症程度有很好的相关性[38]。因此, TLR3 作为肿瘤侵袭性和胃癌预后指标可能具有临床应用价值。而 TLR10 可能通过抑制 IL-1 β 和其他炎性细胞因子的释放发挥免疫调节作用[11]。文献表明, Hp 诱导上皮细胞表达 TLR10, 并通过 TLR10 传递信号[39]。TLR1C 等位基因 rs4833095、TLR10A 等位基因 rs10004195 可增加 Hp 感染的风险[15]。TLR10 rs10004195 TT 基因型在 Hp 相关性消化系统疾病中的发病率较低, 可能具有保护作用[18]。

8. 总结与展望

Toll 样受体家族作为机体抗 Hp 感染免疫的第一道防线, 与 Hp 介导的包括胃癌在内的慢性炎症疾病关系十分密切, 能够通过激活 PAMP、DAMP 来促进炎症的发生发展过程。其中, TLR2 和 TLR4 是目前研究最多、与 Hp 感染及介导胃癌机制最清楚的类型; TLR5、TLR7、TLR9 在最近几年的研究中逐渐增多; TLR1、TLR3、TLR10 与 Hp 感染胃癌的研究较少; 而 TLR6 和 TLR8 在此领域的相关研究几乎没有。本文就目前 TLRs 与 Hp 感染的关系以及介导胃癌作用的机制相关研究进行总结, 主要从 TLR 作用的信号通路、免疫过程及基因多态性三个方面阐述, 为 Hp 感染胃癌的发生发展机制研究以及胃癌治疗靶点的选择提供思路。

项目基金

云南省教育厅科研基金研究生项目(2022Y846)。

参考文献

- [1] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D.M., Piñeros, M., *et al.* (2019) Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *International Journal of Cancer*, **144**, 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] Song, M., Rabkin, C. and Camargo, M. (2018) Gastric Cancer: An Evolving Disease. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, **16**, 561-569. <https://doi.org/10.1007/s11938-018-0203-1>
- [4] Ito, N., Tsujimoto, H., Ueno, H., Xie, Q. and Shinomiya, N. (2020) *Helicobacter pylori*-Mediated Immunity and Signaling Transduction in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 3699. <https://doi.org/10.3390/jcm9113699>
- [5] Pradere, J., Dapito, D. and Schwabe, R. (2014) The Yin and Yang of Toll-Like Receptors in Cancer. *Oncogene*, **33**, 3485-3495. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.302>
- [6] Varga, M. and Peek, R. (2017) DNA Transfer and Toll-Like Receptor Modulation by *Helicobacter pylori*. In: Tegtmeyer N. and Backert, S., Eds., *Molecular Pathogenesis and Signal Transduction by Helicobacter pylori*, Vol. 400, Springer, Cham, 169-193. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_8
- [7] Kasurinen, A., Hagström, J., Laitinen, A., Kokkola, A., Böckelman, C. and Haglund, C. (2019) Evaluation of Toll-Like Receptors as Prognostic Biomarkers in Gastric Cancer: High Tissue TLR5 Predicts a Better Outcome. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 12553. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49111-2>
- [8] Susi, M., Lourenço Caroline, M., Rasmussen, L., Payão, S.L.M., Rossi, A.F.T., Silva, A.E., *et al.* (2019) Toll-Like Receptor 9 Polymorphisms and *Helicobacter pylori* Influence Gene Expression and Risk of Gastric Carcinogenesis in the Brazilian Population. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **11**, 998-1010. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i11.0000>
- [9] Nemati, M., Larussa, T., Khorramdelazad, H., Mahmoodi, M. and Jafarzadeh, A. (2017) Toll-Like Receptor 2: An Im-

- portant Immunomodulatory Molecule during *Helicobacter pylori* Infection. *Life Sciences*, **178**, 17-29. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.04.006>
- [10] Meliř, L., Mărginean, C., Mărginean, C. and Mărginean, M.O. (2019) The Relationship between Toll-Like Receptors and *Helicobacter pylori*-Related Gastropathies: Still a Controversial Topic. *Journal of Immunology Research*, **2019**, Article ID: 8197048. <https://doi.org/10.1155/2019/8197048>
- [11] Neuper, T., Frauenlob, T., Sarajlic, M., Posselt, G., Wessler, S and Horejs-Hoeck, J. (2020) TLR2, TLR4 and TLR10 Shape the Cytokine and Chemokine Release of *H. pylori*-Infected Human DCs. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 3897. <https://doi.org/10.3390/ijms21113897>
- [12] Liu, Y., Yu, L., Ying, L., Balic, J., Gao, H., Deng, N.T., et al. (2019) Toll-Like Receptor 2 Regulates Metabolic Reprogramming in Gastric Cancer via Superoxide Dismutase 2. *International Journal of Cancer*, **144**, 3056-3069. <https://doi.org/10.1002/ijc.32060>
- [13] Cao, D., Wu, Y., Jia, Z., Zhao, D., Zhang, Y., Zhou, T., et al. (2019) 18 β -Glycyrrhetic Acid Inhibited Mitochondrial Energy Metabolism and Gastric Carcinogenesis through Methylation-Regulated TLR2 Signaling Pathway. *Carcinogenesis*, **40**, 234-245. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy150>
- [14] Kim, Y., Gupta Vallur, P., Phařton, R., Mythreye, K. and Hempel, N. (2017) Insights into the Dichotomous Regulation of SOD2 in Cancer. *Antioxidants*, **6**, Article No. 86. <https://doi.org/10.3390/antiox6040086>
- [15] Kalkanli Tas, S., Kirkik, D., Tanoglu, A., Kahraman, R., Ozturk, K., Esen, M.F., et al. (2020) Polymorphisms in Toll-Like Receptors 1, 2, 5, and 10 Are Associated with Predisposition to *Helicobacter pylori* Infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **32**, 1141-1146. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001797>
- [16] Lourenço, C., Susi, M., Do Nascimento, M., Serafim Junior, V., Vila, A.P.S., Rodrigues-Flemming, G.H., et al. (2020) Characterization and Strong Risk Association of *TLR2 del -196 to -174* Polymorphism and Their Influence on mRNA Expression in Gastric Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 535-548. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i5.535>
- [17] Zhao, D., Wu, Y., Zhao, T., Jia, Z.F., Cao, D.H., Yang, N., et al. (2019) Single-Nucleotide Polymorphisms in Toll-Like Receptor Genes Are Associated with the Prognosis of Gastric Cancer and Are Not Associated with *Helicobacter pylori* Infection. *Infection, Genetics and Evolution*, **73**, 384-389. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.06.005>
- [18] Eed, E., Hawash, Y., Khalifa, A., Alsharif, K.F., Alghamdi, S.A., Almalki, A.A., et al. (2020) Association of Toll-Like Receptors 2, 4, 9 and 10 Genes Polymorphisms and *Helicobacter pylori*-Related Gastric Diseases in Saudi Patients. *Indian Journal of Medical Microbiology*, **38**, 94-100. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_20_164
- [19] Huang, J., Hang, J., Qin, X., Huang, J. and Wang, X.Y. (2019) Interaction of *H. pylori* with Toll-Like Receptor 2-196 to -74 Ins/Del Polymorphism Is Associated with Gastric Cancer Susceptibility in Southern China. *International Journal of Clinical Oncology*, **24**, 494-500. <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1379-z>
- [20] Kim, T., Lee, S., Oh, B., Lee, H., Uhm, T.G., Min, J.K., et al. (2016) Epigenetic Modification of TLR4 Promotes Activation of NF- κ B by Regulating Methyl-CpG-Binding Domain Protein 2 and Sp1 in Gastric Cancer. *Oncotarget*, **7**, 4195-4209. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6549>
- [21] Krzysiek-Maczka, G., Targosz, A., Szczyrk, U., Strzalka, M., Brzozowski, T. and Ptak-Belowska, A. (2019) Involvement of Epithelial-Mesenchymal Transition-Inducing Transcription Factors in the Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Fibroblasts Activation. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **70**, 727-736.
- [22] Hu, L., Zang, M., Wang, H., Li, J.F., Su, L.P., Yan, M., et al. (2016) Biglycan Stimulates VEGF Expression in Endothelial Cells by Activating the TLR Signaling Pathway. *Molecular Oncology*, **10**, 1473-1484. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2016.08.002>
- [23] Rudnicka, K., Backert, S. and Chmiela, M. (2019) Genetic Polymorphisms in Inflammatory and Other Regulators in Gastric Cancer: Risks and Clinical Consequences. In: Backert, S., Eds., *Molecular Mechanisms of Inflammation: Induction, Resolution and Escape by Helicobacter pylori*, Vol. 421, Springer, Cham, 53-76. https://doi.org/10.1007/978-3-030-15138-6_3
- [24] Loganathan, R., Nazeer, M., Goda, V., Devaraju, P., Ali, M., Karunakaran, P., et al. (2017) Genetic Variants of TLR4 and TLR9 Are Risk Factors for Chronic *Helicobacter pylori* Infection in South Indian Tamils. *Human Immunology*, **78**, 216-220. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.12.002>
- [25] Tongtawee, T., Simawaranon, T., Wattanawongdon, W., Dechsukhum, C. and Leeanansaksiri, W. (2019) Toll-Like Receptor 2 and 4 Polymorphisms Associated with *Helicobacter pylori* Susceptibility and Gastric Cancer. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, **30**, 15-20.
- [26] Li, Z., Gao, H., Liu, Y., Wu, H., Li, W., Xing, Y., et al. (2021) Genetic Variants in the Regulation Region of *TLR4* Reduce the Gastric Cancer Susceptibility. *Gene*, **767**, Article ID: 145181. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145181>
- [27] Wang, Y., Zhang, C. and He, X. (2018) Minor Allele of rs1057317 Polymorphism in TLR4 Is Associated with Increased Risk of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 1969-1978.

- <https://doi.org/10.1002/jcb.27493>
- [28] De Re, V., Repetto, O., De Zorzi, M., Casarotto, M., Tedeschi, M., Giuffrida, P., *et al.* (2019) Polymorphism in Toll-Like Receptors and *Helicobacter Pylori* Motility in Autoimmune Atrophic Gastritis and Gastric Cancer. *Cancers*, **11**, Article No. 648. <https://doi.org/10.3390/cancers11050648>
- [29] Xu, T., Fu, D., Ren, Y., Dai, Y., Lin, J., Tang, L., *et al.* (2017) Genetic Variations of TLR5 Gene Interacted with *Helicobacter pylori* Infection among Carcinogenesis of Gastric Cancer. *Oncotarget*, **8**, 31016-31022. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16050>
- [30] Flentie, K., Gonzalez, C., Kocher, B., Wang, Y., Zhu, H., Marasa, J., *et al.* (2018) Nucleoside Diphosphate Kinase-3 (NME3) Enhances TLR5-Induced NFB Activation. *Molecular Cancer Research*, **16**, 986-999. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0603>
- [31] Terawaki, K., Kashiwase, Y., Uzu, M., Nonaka, M., Sawada, Y., Miyano, K., *et al.* (2018) Leukemia Inhibitory Factor via the Toll-Like Receptor 5 Signaling Pathway Involves Aggravation of Cachexia Induced by Human Gastric Cancer-Derived 85As2 Cells in Rats. *Oncotarget*, **9**, 34748-34764. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26190>
- [32] Jiang, J., Dong, L., Qin, B., Shi, H., Guo, X. and Wang, Y. (2016) Decreased Expression of TLR7 in Gastric Cancer Tissues and the Effects of TLR7 Activation on Gastric Cancer Cells. *Oncology Letters*, **12**, 631-636. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4617>
- [33] Wang, X., Liu, Y., Diao, Y., Gao, N., Wan, Y., Zhong, J., *et al.* (2018) Gastric Cancer Vaccines Synthesized Using a TLR7 agonist and Their Synergistic Antitumor Effects with 5-Fluorouracil. *Journal of Translational Medicine*, **16**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1501-z>
- [34] Varga, M., Shaffer, C., Sierra, J., Suarez, G., Piazuolo, M.B., Whitaker, M.E., *et al.* (2016) Pathogenic *Helicobacter pylori* Strains Translocate DNA and Activate TLR9 via the Cancer-Associated Cag Type IV Secretion System. *Oncogene*, **35**, 6262-6269. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.158>
- [35] Dooyema, S., Krishna, U., Loh, J., Suarez, G., Cover, T.L. and Peek, R.M. (2021) *Helicobacter pylori*-Induced TLR9 Activation and Injury Are Associated with the Virulence-Associated Adhesin HopQ. *The Journal of Infectious Diseases*, **224**, 360-365. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa730>
- [36] Nagase, H., Takeoka, T., Urakawa, S., Morimoto-Okazawa, A., Kawashima, A., Iwahori, K., *et al.* (2017) ICOS⁺ Foxp3⁺ TILs in Gastric Cancer Are Prognostic Markers and Effector Regulatory T Cells Associated with *Helicobacter pylori*. *International Journal of Cancer*, **140**, 686-695. <https://doi.org/10.1002/ijc.30475>
- [37] Dargiene, G., Streleckiene, G., Skieceviciene, J., Leja, M., Link, A., Wex, T., *et al.* (2018) TLR1 and PRKAA1 Gene Polymorphisms in the Development of Atrophic Gastritis and Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **27**, 363-369. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.274.tlr>
- [38] Tongtawee, T., Bartpho, T., Kaewpitoon, S., Kaewpitoon, N., Dechsukhum, C., Leeanansaksiri, W., *et al.* (2016) TLR1 Polymorphism Associations with Gastric Mucosa Morphologic Patterns on Magnifying NBI Endoscopy: A Prospective CrossSectional Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **17**, 3391-3394. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.3.1057>
- [39] Pachathundikandi, S. and Backert, S. (2016) Differential Expression of Interleukin 1 β During *Helicobacter pylori* Infection of Toll-Like Receptor 2 (TLR2)- and TLR10-Expressing HEK293 Cell Lines. *The Journal of Infectious Diseases*, **214**, 166-167. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw154>