

TLR3基因变异乳腺癌发生发展中作用机制及患者临床特征与临床治疗的研究进展

项磊, 马金柱*

内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

本综述将深入探讨了TLR3基因变异在乳腺癌研究和治疗中的潜在作用机制和重要性。从乳腺癌的定义、分类和流行病学数据入手, 突出了乳腺癌作为一种重要的癌症在全球范围内的危害和不断增加的趋势, 详细分析了TLR3基因的功能、表达和与乳腺癌的关联, 强调了其在乳腺癌免疫反应中的关键作用。在此技术上将进一步探讨TLR3基因变异与乳腺癌的关系, 从多个角度分析了其潜在作用机制, 强调TLR3基因变异可能通过影响TLR3通路的激活和抑制、对乳腺癌细胞生长、侵袭和转移的影响, 以及其他可能的作用机制, 对乳腺癌的发展产生影响。此外, 本文还将进一步强调TLR3基因变异与患者临床特征之间的关系, 包括基因型与表型的关联、临床病理特征与TLR3基因变异的相关性, 以及患者预后与TLR3基因变异的关联。

关键词

TLR3基因变异, 乳腺癌, 作用机制, 临床特征

Research Progress on the Mechanism of TLR3 Gene Mutation in the Occurrence and Development of Breast Cancer and the Clinical Characteristics and Clinical Treatment of Patients

Lei Xiang, Jinzhu Ma*

The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

*通讯作者。

文章引用: 项磊, 马金柱. TLR3 基因变异乳腺癌发生发展中作用机制及患者临床特征与临床治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2175-2180. DOI: 10.12677/acm.2024.1451666

Abstract

This review will delve into the potential mechanism and importance of TLR3 gene mutations in breast cancer research and treatment. Starting with the definition, classification and epidemiological data of breast cancer, it highlights the harm and increasing trend of breast cancer, which is a crucial cancer worldwide. It analyzes in detail the function, expression and association of TLR3 gene with breast cancer, emphasizing its key role in the immune response of breast cancer. Based on this, the review will further explore the relationship between TLR3 gene mutations and breast cancer, analyzing its potential mechanism from multiple perspectives. It emphasizes that TLR3 gene mutations may affect the development of breast cancer by influencing the activation and inhibition of TLR3 pathway, the growth, invasion and metastasis of breast cancer cells, and other possible mechanisms. In addition, this article will further emphasize the relationship between TLR3 gene mutations and patients' clinical characteristics, including the correlation between genotype and phenotype, the correlation between clinical pathological features and TLR3 gene mutations, and the correlation between patient prognosis and TLR3 gene mutations.

Keywords

TLR3 Gene Variation, Breast Cancer, Mechanism of Action, Clinical Characteristics

Copyright © 2024 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

乳腺癌是一种世界范围内广泛发病的恶性疾病, 对患者和社会产生了巨大的健康和经济负担, 根据世界卫生组织(WHO)的数据, 乳腺癌已成为全球最常见的女性癌症之一, 也危及男性[1]。虽然在乳腺癌的诊断和治疗方面取得了显著的进展, 但我们仍然迫切需要深入了解乳腺癌的发生和发展机制, 以改进患者的临床管理和治疗策略。乳腺癌病因的多样性一直是研究的重要焦点, 包括遗传、环境和免疫等多种因素的相互作用, 约百分之六十的乳腺癌患者存在家族乳腺癌病史[2]。在这个背景下, 越来越多的研究关注免疫系统在乳腺癌中的作用, 免疫系统不仅能够识别和清除异常细胞, 还对肿瘤微环境的形成和肿瘤发展起到关键作用[3]。在这方面, Toll 样受体 3 (TLR3)是一个备受关注的免疫调节因子, 其在乳腺癌发展中的角色引起了广泛的研究兴趣。本文将深入了解乳腺癌的背景和流行病学, 以提供乳腺癌问题的全面认识, 详细介绍 TLR3 基因与乳腺癌之间的关系, 探讨 TLR3 基因变异在乳腺癌发展中的作用机制, 包括与乳腺癌细胞生长、侵袭和转移的相关性。

2. 乳腺癌的背景和流行病学

乳腺癌是一种源于乳腺组织的恶性肿瘤, 它是女性最常见的癌症之一, 然而, 也需要强调的是, 男性也能罹患乳腺癌, 尽管其发病率远远低于女性。乳腺癌的分类通常涵盖了多个不同的亚型, 这些亚型可以基于肿瘤组织学特征、分子生物学标志物和临床病理特征来区分。最常见的亚型包括原位癌、浸润性导管癌、浸润性小叶癌、三阴性乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌和 HER2 阳性乳腺癌[4]。

乳腺癌的发病率在全球范围内呈现上升趋势,尤其是在发达国家,这一趋势的原因是多方面的,包括人口老龄化、乳腺癌筛查的增加、生活方式因素的变化以及遗传因素[5]。根据世界卫生组织的数据,乳腺癌是全球女性恶性肿瘤中最常见的一种,预计每年有数百万新病例的确诊,不同地区的乳腺癌发病率存在显著的差异[6]。高发区域通常包括北美、欧洲、澳大利亚和新西兰,而低发区域包括亚洲和非洲的一些地区。这些差异部分归因于遗传差异、生活方式差异以及不同地区的乳腺癌筛查和诊断水平。乳腺癌的发病年龄也有一定的特点,尽管乳腺癌可以在任何年龄段发生,但它在 40 岁到 60 岁之间的女性中最为常见[7]。然而,近年来也有报道指出,年轻女性乳腺癌的发病率在上升,这引发了对乳腺癌的更早筛查和预防的关注。乳腺癌的流行病学研究还强调了一系列危险因素,包括遗传因素(家族史)、性激素暴露(早初潮、晚绝经等)、肥胖、饮食、饮酒、乳腺癌患者家族史、放射线暴露和雌激素替代疗法等,这些因素与乳腺癌的发病风险密切相关[8]。乳腺癌作为一种广泛分布的癌症,其背景和流行病学具有复杂性和多样性,理解乳腺癌的定义、分类和流行病学特征是为了更好地应对这一疾病,并开展更有效的预防、早期诊断和治疗而至关重要的步骤。

3. TLR3 基因与乳腺癌的关系

Toll 样受体 3 (TLR3)是一种免疫系统中的重要受体,其主要功能是识别并应对病毒感染,TLR3 位于人体各种组织和细胞中,包括乳腺组织[9]。它的主要功能是感知双链 RNA (dsRNA),这是病毒感染产生的一种常见分子模式,用于识别病原体。当 TLR3 受到 dsRNA 的激活时,它启动了一系列的信号传导途径,最终导致免疫细胞产生干扰素(interferon)和其他抗病毒细胞因子[7]。这些分子的产生加强了机体的免疫应答,有助于清除感染,抑制病毒复制,以及保护宿主免受病毒感染的危害。除了其抗病毒功能,TLR3 还参与了一系列免疫反应和炎症过程,包括抗肿瘤免疫应答[10]。最近的研究发现,TLR3 在乳腺组织中的表达也与乳腺癌的发展有关,它在正常乳腺组织和乳腺癌组织中的表达水平可能存在差异,这引发了科学家们对 TLR3 在乳腺癌发生和发展中的作用的探究[11]。

过去的研究已经提供了一些线索,表明 TLR3 基因可能与乳腺癌的发展和患者的临床特征有关。研究发现,在乳腺癌患者中,与正常组织相比,乳腺癌组织中的 TLR3 表达水平可能显著升高,这表明 TLR3 可能参与了乳腺癌细胞的发展和增殖[12]。研究还发现,TLR3 的功能异常可能导致免疫反应的减弱,从而影响机体对乳腺癌细胞的识别和清除,这可能有助于乳腺癌的逃避免疫监测[13]。有学者尝试探究 TLR3 的表达水平与乳腺癌患者的生存率之间的关系[14]。

除了 TLR3 的表达水平,科学家们也开始关注 TLR3 基因的变异与乳腺癌的关系。TLR3 基因的变异可以影响其结构和功能,进而影响免疫反应和细胞信号传导。TLR3 基因中的多态性位点已被发现与乳腺癌的发病风险有关。这些多态性位点包括单核苷酸多态性(SNP)和插入/缺失变异,它们可能会影响 TLR3 的功能或表达水平,从而影响免疫反应。研究还试图探讨不同亚型的乳腺癌是否与特定的 TLR3 基因变异相关[15]。某些基因型可能更容易导致某些亚型的乳腺癌,这有助于更好地了解乳腺癌的发病机制。一些研究关注了 TLR3 基因变异是否会影响乳腺癌患者对治疗的反应,特别是对免疫治疗的反应,了解这方面的信息有助于制定更加个体化的治疗策略[16]。

4. TLR3 基因变异在乳腺癌发展中的作用机制

乳腺癌作为一种复杂的癌症,其发展涉及多种细胞和分子事件,TLR3 基因变异作为一个潜在的影响因素,引发了科学家们的广泛兴趣。TLR3 通路的激活是通过感知双链 RNA (dsRNA)来启动的,这是许多病毒的常见组成部分,激活后,TLR3 激发了一系列信号传导途径,包括 NF- κ B 和 IRF3 等,以引发干扰素和其他抗病毒细胞因子的产生[17]。然而,TLR3 基因变异可能会影响这一过程,一些 TLR3 基因多态

性位点与 TLR3 通路的激活能力有关[18]。具体而言, 一些变异可能导致 TLR3 功能异常或降低其受体亲和力, 从而影响信号传导的效率。这可能会影响乳腺癌细胞对病毒感染的抵抗能力以及免疫反应。研究发现, TLR3 通路的异常激活也可能引发慢性炎症反应, 这与癌症发展密切相关[19]。因此, TLR3 基因变异对通路的激活和抑制可能是其在乳腺癌发展中的一个关键机制。

TLR3 基因变异可能影响乳腺癌细胞的生物学行为, 具有特定 TLR3 基因变异的乳腺癌细胞可能表现出不同的增殖和侵袭能力[19]。这可能与 TLR3 通路的异常激活有关, 从而改变了细胞的信号传导和基因表达, TLR3 基因变异还可能影响乳腺癌细胞的耐药性, 特别是对于免疫治疗的耐受性[20]。一些基因型可能导致肿瘤细胞逃避免疫系统的监测和清除, 从而促进肿瘤的生长和侵袭。此外, 通过影响细胞内炎症途径的激活, TLR3 基因变异也可能导致乳腺癌细胞的转移和侵袭性增强[21]。这一机制与癌症的微环境有关, 包括肿瘤相关的炎症和免疫细胞的浸润。

TLR3 基因变异还可能通过其他途径影响乳腺癌的发展。例如, 它可能影响肿瘤的血管生成, 因为 TLR3 通路的异常激活可以引发血管生成相关因子的释放。此外, TLR3 基因变异也可能与肿瘤的基因突变和表观遗传学变化相互作用, 从而调节肿瘤的致病机制[22]。综合来看, TLR3 基因变异在乳腺癌的发展中可能通过多个复杂的作用机制影响肿瘤的生物学行为和病理特征。TLR3 基因变异在乳腺癌发展中可能通过多个途径发挥作用, 包括对 TLR3 通路的激活和抑制的影响, 以及对乳腺癌细胞生长、侵袭和转移的影响。这些机制的解析有助于更好地理解乳腺癌的发展和进展, 为未来的研究和临床治疗提供有益的指导。

5. TLR3 基因变异与患者临床特征的关系

乳腺癌的遗传因素在发病和疾病表现中发挥着关键作用, TLR3 基因变异可以影响乳腺癌患者的基因型, 并与一系列表型特征相关, 某些 TLR3 多态性位点与特定的基因型相关, 这些基因型可能影响 TLR3 的功能和表达水平[23]。这些基因型的不同组合可能导致患者对乳腺癌的风险有所不同, TLR3 基因变异与乳腺癌的分子亚型之间的关联, 这对于个体化治疗策略的制定具有重要意义。乳腺癌的临床病理特征包括肿瘤的大小、淋巴结转移、组织学类型、分级、免疫组织化学标志物等。一些研究已经探讨了这些特征与 TLR3 基因变异之间的关系, 某些基因型可能与乳腺癌的浸润性程度相关, 从而影响肿瘤的生物学行为[24]。此外, TLR3 基因变异也可能与乳腺癌的免疫病理特征有关, 包括 T 淋巴细胞浸润和炎症反应, 这些发现强调了 TLR3 基因变异与乳腺癌的病理特征之间的潜在关联。

患者预后是乳腺癌治疗和管理的一个关键方面, TLR3 基因变异可能影响乳腺癌患者的生存和疾病进展。TLR3 基因变异与患者预后之间的关系, 尽管研究结果不一致, 但有些研究发现, 具有特定 TLR3 基因型的患者可能具有更好的生存前景, 特定基因型可能与不利的临床结局相关[25]。这可能与 TLR3 在乳腺癌免疫反应中的作用有关, 以及对治疗反应的影响, 了解这些关联有助于更好地识别高风险患者并制定更有效的治疗策略。综合来看, TLR3 基因变异与乳腺癌患者的基因型与表型关联、临床病理特征的相关性以及患者预后的关联是一个复杂而多面的研究领域。未来的研究需要更大的样本和更全面的分子分析来更好地理解 TLR3 基因变异在乳腺癌患者中的作用, 以便更好地应对这一复杂的疾病。

6. TLR3 基因变异在乳腺癌临床治疗中的研究进展

随着乳腺癌的治疗进步和精准医学的发展, 越来越多的研究关注基因变异在乳腺癌的临床治疗中的作用。其中, TLR3 基因变异作为一个备受关注的研究对象, 对于乳腺癌患者的治疗策略和预后有着潜在的重要性。个体化治疗策略是一种根据患者的遗传、分子和免疫特征来制定最佳治疗方案的方法。TLR3 基因变异在这一领域中引起了广泛的兴趣。研究表明, 不同的 TLR3 基因型可能导致不同的免疫反应和治疗反应, 患者的 TLR3 基因型可以帮助医生更好地预测患者对特定治疗方法的反应, 从而实现个体化

治疗[26]。某些 TLR3 基因型可能使患者对免疫治疗更为敏感, 而另一些基因型可能影响患者对放射疗法或靶向药物的反应。这种精确的治疗策略有望提高治疗效果, 减少不必要的治疗和副作用。

靶向治疗是一种基于肿瘤细胞特定分子标志物的治疗方法, 具有更高的选择性, 能够减少对正常细胞的损害。TLR3 基因变异与靶向治疗的关联引发了研究人员的浓厚兴趣, 研究表明, 具有特定 TLR3 基因型的患者可能对靶向治疗更为敏感[27]。这意味着通过了解患者的 TLR3 基因型, 医生可以更好地预测患者对靶向治疗的反应, 从而更好地制定治疗方案[28]。某些基因型可能使患者对免疫检查点抑制剂的反应更好, 这种精准的治疗方法有望提高患者的生存率和生活质量。

随着对 TLR3 基因变异作用机制的深入了解, 越来越多的临床试验正在进行, 以评估针对 TLR3 的治疗策略的有效性, 这些试验的目标包括验证 TLR3 基因变异在预测治疗反应方面的价值, 以及针对 TLR3 的靶向治疗的潜在效果。

7. 总结

TLR3 基因变异在乳腺癌的发生和发展中起着关键作用, 它不仅影响了乳腺癌细胞的生物学行为, 还与患者的临床特征和治疗反应相关。了解患者的 TLR3 基因型可以帮助医生预测治疗反应、个体化治疗策略, 从而提高治疗效果, 减少不必要的治疗和治疗相关的副作用。TLR3 基因变异也为靶向治疗策略提供了潜在的方向, 为乳腺癌患者提供更多治疗选择, TLR3 基因变异在乳腺癌研究和治疗中具有潜在的重要性, 值得更多深入研究和关注。

TLR3 基因变异在乳腺癌中的作用机制的重要进展, 但仍有许多未知领域需要进一步研究, 需要进一步深入了解不同 TLR3 基因型与乳腺癌的分子亚型之间的关系, 以帮助医生更好地预测治疗反应。临床试验是验证 TLR3 基因变异在乳腺癌治疗中的实际效果的关键, 需要进行更多的大规模、多中心的临床试验, 以验证个体化治疗策略的有效性。未来的研究应该着重于发展与 TLR3 基因变异相关的生物标志物, 以帮助医生更准确地预测患者的治疗反应和预后。

综合而言, TLR3 基因变异在乳腺癌研究和治疗中具有重要潜力, 可以为乳腺癌患者提供更个体化的治疗策略。未来的研究应该继续深入探讨其作用机制, 进行更多的临床试验, 发展相关的生物标志物, 并将这一知识转化为临床实践中的实际治疗策略, 以改善乳腺癌患者的治疗效果和生存率。

参考文献

- [1] Wu, Q., Nie, D.Y., Ba-Alawi, W., et al. (2022) PRMT Inhibition Induces a Viral Mimicry Response in Triple-Negative Breast Cancer. *Nature Chemical Biology*, **18**, 821-830. <https://doi.org/10.1038/s41589-022-01024-4>
- [2] Huang, Z., He, A., Wang, J., et al. (2022) Toll-Like Receptor 3 Is a Potential Prognosis Marker and Associated with Immune Infiltration in Stomach Adenocarcinoma. *Cancer Biomarkers*, **34**, 77-93. <https://doi.org/10.3233/CBM-210354>
- [3] Afroz, R., Tanvir, E. M., Tania, M., et al. (2022) LPS/TLR4 Pathways in Breast Cancer: Insights into Cell Signalling. *Current Medicinal Chemistry*, **29**, 2274-2289. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210811145043>
- [4] Escudero-Lourdes, C., Alvarado-Morales, I. and Tokar, E.J. (2022) Stem Cells as Target for Prostate Cancer Therapy: Opportunities and Challenges. *Stem Cell Reviews and Reports*, **18**, 2833-2851. <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10437-6>
- [5] Tan, C., Wei, Y., Ding, X., et al. (2022) Cell Senescence-Associated Genes Predict the Malignant Characteristics of Glioblastoma. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 411. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02834-1>
- [6] Bareche, Y., Buisseret, L., Gruosso, T., et al. (2020) Unraveling Triple-Negative Breast Cancer Tumor Microenvironment Heterogeneity: Towards an Optimized Treatment Approach. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **112**, 708-719. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz208>
- [7] Le Naour, J., Liu, P., Zhao, L., et al. (2021) A TLR3 Ligand Reestablishes Chemotherapeutic Responses in the Context of FPR1 Deficiency. *Cancer Discovery*, **11**, 408-423. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0465>
- [8] Borovcanin, M.M., Radosavljevic, G.D., Pantic, J., et al. (2021) Contrasting Roles of the Galectin-3 in the Schizophre-

- nia Onset, Clinical Presentation, and Somatic Comorbidity. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **21**, 1471-1487. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210611162420>
- [9] Qu, Y., Cheng, B., Shao, N., *et al.* (2020) Prognostic Value of Immune-Related Genes in the Tumor Microenvironment of Lung Adenocarcinoma and Lung Squamous Cell Carcinoma. *Aging*, **12**, 4757-4777. <https://doi.org/10.18632/aging.102871>
- [10] Han, S., Yin, X., Wang, Y., *et al.* (2020) Co-Expression of HIF-1 and TLR3 Is Associated with Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **13**, 65-72.
- [11] Lin, Y., Liu, S., Bian, L., *et al.* (2023) Bioinformatics Analysis of Immune Infiltration in Endometrial Carcinoma Tumors and Its Relationship with Prognosis. *Cancer Diagnosis & Prognosis*, **3**, 416-427. <https://doi.org/10.21873/cdp.10234>
- [12] Nissen, M.S., Ryding, M., Meyer, M., *et al.* (2020) Autoimmune Encephalitis: Current Knowledge on Subtypes, Disease Mechanisms and Treatment. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, **19**, 584-598. <https://doi.org/10.2174/1871527319666200708133103>
- [13] Wang, Z. and Wu, X. (2020) Study and Analysis of Antitumor Resistance Mechanism of PD1/PD-L1 Immune Checkpoint Blocker. *Cancer Medicine*, **9**, 8086-8121. <https://doi.org/10.1002/cam4.3410>
- [14] Wawrzyniak, D., Grabowska, M., Głodowicz, P., *et al.* (2020) Down-Regulation of Tenascin-C Inhibits Breast Cancer Cells Development by Cell Growth, Migration, and Adhesion Impairment. *PLOS ONE*, **15**, e0237889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237889>
- [15] Feng, W., Wang, Y., Chen, S., *et al.* (2020) Intra-Tumoral Heterogeneity and Immune Responses Predicts Prognosis of Gastric Cancer. *Aging*, **12**, 24333-24344. <https://doi.org/10.18632/aging.202238>
- [16] Le Naour, J., Thierry, S., Scuderi, S.A., *et al.* (2023) A Chemically Defined TLR3 Agonist with Anticancer Activity. *OncoImmunology*, **12**, Article ID: 2227510. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2023.2227510>
- [17] Manna, P.R., Ahmed, A.U., Molehin, D., *et al.* (2022) Hormonal and Genetic Regulatory Events in Breast Cancer and Its Therapeutics: Importance of the Steroidogenic Acute Regulatory Protein. *Biomedicines*, **10**, Article 1313. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061313>
- [18] Tkach, M., Thalmensi, J., Timperi, E., *et al.* (2022) Extracellular Vesicles from Triple Negative Breast Cancer Promote Pro-Inflammatory Macrophages Associated with Better Clinical Outcome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **119**, e2107394119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2107394119>
- [19] Shahverdi, M., Masoumi, J., Ghorbaninezhad, F., *et al.* (2022) The Modulatory Role of Dendritic Cell-T Cell Cross-Talk in Breast Cancer: Challenges and Prospects. *Advances in Medical Sciences*, **67**, 353-363. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2022.09.001>
- [20] Dvornikova, K.A., Bystrova, E.Y., Platonova, O.N. and Churilov, L.P. (2020) Polymorphism of Toll-Like Receptor Genes and Autoimmune Endocrine Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **19**, Article ID: 102496. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102496>
- [21] Zhu, Z., Zhu, X., Yang, S., *et al.* (2020) Yin-Yang Effect of Tumour Cells in Breast Cancer: From Mechanism of Crosstalk Between Tumour-Associated Macrophages and Cancer-Associated Adipocytes. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 383-392.
- [22] Florez-Alvarez, L., Ruiz-Perez, L., Taborda, N., *et al.* (2020) Toll-Like Receptors as a Therapeutic Target in Cancer, Infections and Inflammatory Diseases. *Immunotherapy*, **12**, 311-322. <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0096>
- [23] Liu, W., Zhang, C., Gong, X., *et al.* (2020) Prognostic Value of Immune-Related Genes in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Translational Cancer Research*, **9**, Article 6287. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2173>
- [24] Chen, W., Lin, W., Wu, L., *et al.* (2022) A Novel Prognostic Predictor of Immune Microenvironment and Therapeutic Response in Kidney Renal Clear Cell Carcinoma Based on Necroptosis-Related Gene Signature. *International Journal of Medical Sciences*, **19**, 377-392. <https://doi.org/10.7150/ijms.69060>
- [25] Zhu, S., Zhang, T., Zheng, L., *et al.* (2021) Combination Strategies to Maximize the Benefits of Cancer Immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 156. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01164-5>
- [26] Li, D. and Wu, M. (2021) Pattern Recognition Receptors in Health and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 291. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00687-0>
- [27] Huang, R., Sun, Z., Xian, S., *et al.* (2022) The Role of Toll-Like Receptors (TLRs) in Pan-Cancer. *Annals of Medicine*, **54**, 1918-1937. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2095664>
- [28] Sui, Q., Zhang, X., Chen, C., *et al.* (2022) Inflammation Promotes Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in High Microsatellite Instability Colorectal Cancer. *Nature Communications*, **13**, Article No. 7316. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35096-6>