



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA
FACULDADE DE MEDICINA

JULIANA CAMPOS BOTELHO

AVALIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS E O RISCO DE CâNCER ORAL:
achados de revisão sistemática com abordagem Bayesiana

ALTAMIRA – PA
2024

JULIANA CAMPOS BOTELHO

AVALIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS E O RISCO DE CâNCER

ORAL: achados de revisão sistemática com abordagem Bayesiana

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como requisito para obtenção de grau de bacharel em medicina pela Universidade Federal do Pará.

Orientador(a): Prof. Dr. Felipe Rodolfo Pereira da Silva

ALTAMIRA – PARÁ
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B748a Botelho, Juliana Campos.
Avaliação de variantes genéticas e o risco de câncer oral :
Achados de revisão sistemática com abordagem Bayesiana / Juliana
Campos Botelho. — 2024.
46 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Felipe Rodolfo Pereira da Silva
Trabalho de Curso (Graduação) - Universidade Federal do Pará,
Campus Universitário de Altamira, Faculdade de Medicina,
Altamira, 2024.

1. Neoplasias orais. 2. Citocina. 3. Fatores de risco. 4.
Alelos. I. Título.

CDD 616.994

JULIANA CAMPOS BOTELHO

**AVALIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS E O RISCO DE CÂNCER
ORAL: ACHADOS DE REVISÃO SISTEMÁTICA COM ABORDAGEM
BAYESIANA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado
como requisito para obtenção de grau de
bacharel em medicina pela Universidade
Federal do Pará.

Examinador: Dra. Tinara Leila de
Souza Aarão
Nota:
Data: 04/10/2024

Examinador: Dr. Daniel Fernando
Pereira Vasconcelos
Nota:
Data: 04/10/2024

AGRADECIMENTOS

Ao meu Senhor, que derramou sobre mim sua graça e favor, quando estava morta em meus pecados. Ao Pai que me curou, quando eu nem sabia estar doente, me chamando para si. A Ele sejam dados louvor, honra e glória, desde agora até a eternidade.

À minha amada mãe, Solange, deixo aqui um pequeno registro da gratidão que jamais conseguiria expressar em palavras, mesmo que a mim fossem dadas todas as existentes no mundo.

Ao meu pai, Jahir, que nunca desistiu de me mandar mensagens diárias de amor e cuidado, mesmo com minha ausência e distância, agradeço por ter acreditado e comemorado comigo desde o início.

Às minhas queridas irmãs, Janaína e Janine, que sempre me apoiaram e torceram por mim, me alegrando durante os dias difíceis e me mantendo firme no que fomos ensinadas a ser, eu amo vocês.

Em tudo que já vivi, vocês quatro são o alicerce onde Deus tem construído minha história, e sou infinitamente grata a Ele por isso.

Aos meus amigos-irmãos, Lorrane, Luciano e Samuel, minha gratidão por serem presentes em cada aspecto da minha vida. Sou abençoada por tê-los comigo!

Ao meu orientador Dr. Felipe Rodolfo, que sonhou comigo a cada degrau, entre cafés da tarde, estudos e risadas que se ouviam à quilômetros de distância: muito obrigada! Pela paciência, pelo carinho e por todos os conselhos que levarei para a vida.

Ao melhor amigo que já tive, Alan Lima Amans (in memoriam), agradeço por ter me mostrado que a vida é um presente. Esse trabalho é dedicado a ele, o primeiro que me encorajou a buscar a medicina e que sabia, antes de mim mesma, que eu ficaria bem. No fim, minha esperança é que um dia nos veremos de novo para que eu possa compartilhar que, mesmo sendo muito teimosa, esse conselho realmente segui. Minha vida como médica será, a cada passo, uma homenagem a você.

“Mudaste o meu pranto em dança, tiraste a minha veste de lamento e me vestiste de alegria, para que o meu ser cante louvores a ti e não se cale.

Ó Senhor, meu Deus, eu te darei graças para sempre.”

Salmos 30:11-12

RESUMO

Introdução: As neoplasias orais abrangem diversos tumores na cavidade oral, sendo o carcinoma de células escamosas o mais comum, representando 90% dos casos. O câncer oral teve 389.846 novos casos e 188.438 óbitos em 2022, com previsão de aumento anual de 2% até 2030. Fatores de risco incluem tabagismo, álcool e infecções pelo HPV. Estudos também associam variações genéticas e mediadores imunológicos ao risco da doença, com metanálises ajudando a entender o papel dessas variantes genéticas no câncer oral. **Objetivo:** este estudo teve como objetivo avaliar o nível de taxas de falso-positivos por meio de uma abordagem bayesiana em dados meta-analíticos sobre variações genéticas em genes mediadores imunológicos relacionados ao risco de câncer oral. **Materiais e métodos:** foi realizada uma busca sistemática por meta-análises nesta área, publicadas antes de 2 de abril de 2024, em várias bases de dados médicas. Os cálculos para a Probabilidade de Taxa de Falso-Positivo (FPRP) e a Probabilidade Bayesiana de Descoberta Falsa (BFDP) foram realizados para avaliar a relevância com um poder estatístico de 1,2 e 1,5 de Razão de Chances (OR) em uma probabilidade prévia de 10^{-3} e 10^{-6} . Além disso, uma avaliação metodológica foi realizada por meio dos Critérios de Veneza, e redes gene-gene e proteína-proteína foram desenhadas como análises *in silico*. **Resultados:** dez meta-análises envolvendo os genes/polimorfismos TNFA/rs361625/rs1800629, VEGF/rs3025039, IL4/rs2070874, IL6/rs1800795, IL8/rs4073 e IL10/rs1800896 foram incluídas. 88 valores de associação OR significativos das meta-análises permitiram a realização de 336 cálculos para FPRP e 176 para BFDP. Encontramos 35 valores relevantes (10,42%) para FPRP e 59 valores relevantes (33,52%) para BFDP, demonstrando que as variantes em VEGF e IL10 têm associação significativa com o câncer oral. As redes gene-gene e proteína-proteína evidenciaram o papel dos genes VEGF, TNFA, IL4, IL6, IL8 e IL10 na fisiopatologia da doença. **Conclusão:** os cálculos bayesianos e as análises *in silico* indicaram os polimorfismos rs3025039 e rs1800896 nos genes VEGF e IL10, respectivamente, como biomarcadores moleculares relevantes para a avaliação do risco de câncer oral.

Palavras-chave: Neoplasias orais, Citocina, Fatores de risco, Alelos

ABSTRACT

Introduction: Oral neoplasms encompass various tumors in the oral cavity, with squamous cell carcinoma being the most common, accounting for 90% of cases. In 2022, oral cancer had 389,846 new cases and 188,438 deaths, with an estimated annual increase of 2% by 2030. Risk factors include smoking, alcohol consumption, and HPV infections. Studies also associate genetic variations and immune mediators with disease risk, with meta-analyses helping to understand the role of these genetic variants in oral cancer. **Objective:** This study aimed at assessing the level of false-positive rates by means of a Bayesian approach in meta-analytic data on genetic variations in immune mediator genes related with oral cancer risk. **Material and methods:** A systematic search was performed for meta-analyses in this field that were published before April 2, 2024, in several medical databases. The calculations for the False-Positive Rate Probability (FPRP) and the Bayesian False Discovery Probability (BFDP) were performed to assess the noteworthiness with a statistical power of 1.2 and 1.5 of Odds Ratio at a prior probability of 10^{-3} and 10^{-6} . In addition, a methodological evaluation was performed by Venice Criteria evaluation and gene-gene and protein-protein networks were designed as in silico analyses. **Results:** As results, ten meta-analyses approaching the TNFA/rs361625/rs1800629, VEGF/rs3025039, IL4/rs2070874, IL6/rs1800795, IL8/rs4073, and IL10/rs1800896 genes/polymorphisms have been included. 88 significant OR association values from the included meta-analysis allowed the performance of 336 calculations for FPRP and 176 for BFDP. We found 35 noteworthy values (10.42%) for FPRP and 59 noteworthy values (33.52%) for BFDP that demonstrated the variants in VEGF and IL10 with noteworthiness association with oral cancer. The gene-gene and protein-protein networks evidenced the role of VEGF, TNFA, IL4, IL6, IL8 e IL10 genes in the physiopathology of the disease. **Conclusion:** The Bayesian calculations and the in-silico analyses indicated the polymorphisms rs3025039 and rs1800896 in the VEGF and IL10 genes, respectively, as noteworthy molecular biomarker for oral cancer risk evaluation.

Key words: Oral neoplasms, Cytokine, Risk Factors, Alleles

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1. Objetivo geral	12
2.2. Objetivos específicos	12
3. REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1. O câncer oral	13
3.2. Fatores de risco	14
3.3. Aspectos genéticos	15
3.3.1. Oncogenes	16
3.3.2. TNF	17
3.3.3. VEGF	18
3.3.4. IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10	19
3.4. Metanálise em estudos genéticos	20
3.5. Abordagens bayesianas	21
4. METODOLOGIA.....	23
4.1. Materiais e métodos	23
4.1.1. Tipo de estudo e aspectos éticos.....	23
4.1.2. Protocolos utilizados e busca sistemática.....	23
4.1.3. Critérios de inclusão	23
4.1.4. Processo de coleta de dados	23
4.1.5. Avaliação de risco de viés pelo critério de Veneza	23
4.1.6. Análise estatística	24
4.1.7. Análises adicionais	25
5. RESULTADOS	26
5.1. Características dos estudos inclusos.....	26

5.2. Cálculos Bayesianos	30
5.3. Análise pelo critério de Veneza.....	30
5.4. Redes gene-gene e proteína-proteína	30
6. DISCUSSÃO	32
7. CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS	38

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias orais compreendem um conjunto heterogêneo de tumores que podem se manifestar em qualquer parte da cavidade oral a citar: lábios, gengivas, bochechas, palato e língua (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021). Dentre os diversos tipos de tumor que são classificados como câncer oral tem-se o carcinoma de células escamosas, que compreende cerca de 90% dos casos da doença, seguido de outras lesões pré-malignas como leucoplasia, eritoplasia, liquem plano oral, e fibrose submucosa oral (ABATI *et al.*, 2020).

Estimativas recentes encontraram elevadas taxas de incidência da doença com base em dados coletados de 185 países onde o câncer oral teve 377.713 novos casos em 2020 (SUNG *et al.*, 2021). Durante o ano de 2022, foram contabilizados 389.846 novos casos e 188.438 óbitos, com destaque nos continentes Ásia e América do Sul. Além dessa alarmante estatística, vale ressaltar que a análise prospectiva para os próximos anos aponta para um aumento anual de pelo menos 2% nesses números até 2030, sinalizando um cenário desfavorável no que diz respeito ao controle e prevenção global dessas neoplasias (BRAY *et al.*, 2024).

Diversos são os fatores de risco relacionados com o desenvolvimento do câncer oral. Neste contexto é importante citar o consumo de tabaco, álcool e noz de betel, inflamação crônica, exposição à radiação ultravioleta (para câncer de lábio), infecções pelo vírus do papiloma humano (HPV), situações de imunossupressão e dieta (CHAMOLI *et al.*, 2021). Dentre esses, o uso de tabaco e o consumo de álcool são considerados os principais fatores de risco para malignidades na cavidade oral, pois a sinergia entre essas substâncias potencializa a carcinogênese (IRANI, 2020). Além disso, a doença recebe influência da resposta imune que confere maior susceptibilidade ou proteção com o risco de desenvolvimento do câncer oral (LENKA; BHUYAN; BHUYAN, 2023). Por exemplo, dados prévios mostraram que os níveis salivares de mediadores como as interleucinas (IL's) 1 α , 6, 8 e o Fator de Necrose Tumoral alpha (TNF- α) foram significativamente maiores em pacientes com câncer oral quando comparados a pacientes saudáveis (BABIUCH *et al.*, 2020) e que amostras de tecido de pacientes com câncer oral tiveram menor expressão do receptor antagonista da IL-1 (IL-1RN) (DING, Y. *et al.*, 2024). Outro exemplo é a ação da IL-17 na fisiopatologia do câncer oral com a produção de mediadores pró-inflamatórios que mobilizam e ativam células mieloides com atividades supressoras e pro-angiogênicas, bem como sinais proliferativos que induzem diretamente a proliferação de células cancerígenas (LADJEVAC *et al.*, 2023).

A resposta imune nos quadros de câncer oral também diretamente afetada pela variação genética do hospedeiro (YASASVE *et al.*, 2022) os quais polimorfismos em genes de

mediadores imunológicos podem alterar o risco individual para esta neoplasia. Por exemplo, os polimorfismos rs1800872, rs1800871 e rs1800896 no gene IL10 foram significativamente associados ao maior risco de câncer oral em pacientes da Índia (SHARMA *et al.*, 2017) os quais estes autores identificaram maiores níveis séricos de IL-10 em pacientes portadores do haplótipo entre os alelos menores nestes polimorfismos.

A literatura traz um extenso conjunto de informações sobre a associação entre polimorfismos genéticos em genes de mediadores imunes e o risco de câncer oral por meio de estudos caso-controle (SHAHI; MUKHERJEE; SAMADI, 2021; SHIH *et al.*, 2020) os quais muitos foram alvos de metanálises que buscaram esclarecer o papel destas variantes no risco do câncer (LIU, R. Y. *et al.*, 2021; REZAEI *et al.*, 2021; REZAEI; DOULATPARAST; SADEGHI, 2020).

A metanálise tem diversas vantagens para estudos genéticos com a combinação de diferentes estudos e aumento do poder estatístico de associação, maior precisão na estimativa de efeitos e fornecimento de corretos entendimentos sobre associações gene-doença (LEE, 2015). Também, a metanálise representa o topo da evidência científica sendo considerada uma ferramenta indispensável para a síntese de dados conflitantes disponíveis na literatura (LEUCHT *et al.*, 2016).

No entanto, a metanálise tem uma limitação importante representada pelo que alguns autores chamam de taxa de falso positivo e propõem métodos estatísticos para resolver esse problema (MAJUMDAR *et al.*, 2018). Esta limitação é referente ao valor P como limiar de confiabilidade que pode ser apontado como uma potencial falha na interpretação de uma metanálise.

Portanto, este trabalho objetiva validar os achados publicados em estudos de metanálises sobre a influência de variantes genéticas em mediadores imunológicos e o risco de câncer oral por meio de abordagem Bayesiana explorando os dados disponíveis de associação entre polimorfismos e a doença com a indicação de possíveis marcadores moleculares para o câncer oral.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Reavaliar os dados de metanálises sobre polimorfismos genéticos significativamente associados ao risco de câncer oral por meio de abordagem Bayesiana.

2.2. Objetivos específicos

- a) Identificar polimorfismos que venham a ser potenciais biomarcadores para o risco de desenvolvimento e progressão de câncer oral por meio de cálculos metanalíticos de abordagem Bayesiana;
- b) Revalidar os achados publicados de metanálises sobre polimorfismos significativamente associados ao risco de desenvolvimento e progressão de câncer oral;
- c) Verificar a veracidade das evidências disponíveis nas metanálises coletadas sobre diferentes polimorfismos e o risco de desenvolvimento de câncer oral;
- d) Calcular a taxa de relatos falsos-positivos acerca das metanálises disponíveis sobre variantes genéticas e o risco de câncer oral;
- e) Determinar a qualidade dos estudos inclusos na metanálise de abordagem Bayesiana por meio de critério de qualidade metodológico específico;
- f) Verificar, por meio da construção de redes gene-gene e proteína-proteína, o papel biológico dos polimorfismos que compuserem os resultados.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. O câncer oral

Nos dias atuais, câncer é o nome dado a um grupo de mais de 100 doenças que partilham entre si a característica principal de causarem o crescimento desordenado de células dentro do organismo do indivíduo, formando tecidos anormais, com alterações funcionais, capazes de invadir tecidos próximos e que comumente podem apresentar resistência ao tratamento (INCA, 2020).

Nesse contexto, destacam-se as neoplasias malignas de boca, manifestas em qualquer estrutura oral, contemplando, então, lábios, gengivas, bochechas, palato e língua. Dado que os queratinócitos desempenham um papel central na constituição do revestimento da cavidade bucal, os carcinomas espinocelulares (CECs), também conhecidos como carcinomas de células escamosas (CCEs), que se originam nessas células, compreendem cerca de 90% dos casos, seguidos por carcinomas basocelulares, malignidades mesenquimais, tumores hematológicos e melanomas. A partir disso, entende-se que, apesar de depender diretamente do estágio do diagnóstico, o desenvolvimento desse quadro traz consigo um prognóstico menos favorável, tanto pela propensão à invasão de tecidos circundantes, como pela tendência à metástase e à resistência ao tratamento (BUEXM *et al.*, 2010; CHEN, P. Y. *et al.*, 2021; LÔ, 2018; SBCO, 2022; SUNG *et al.*, 2021).

Assim sendo, é apenas esperado que o câncer oral esteja entre os 15 tipos de câncer mais incidentes em todo o mundo, conforme os registros da base de dados GLOBOCAN da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC). Por exemplo, na Austrália, estima-se que sejam diagnosticados aproximadamente 4000 casos anuais de câncer de cabeça e pescoço (incluindo câncer de lábio), dos quais cerca de 600 são cânceres orais (MONTERO; PATEL, 2015).

Além disso, há evidências de que a prevalência de câncer em países em desenvolvimento é elevada, ocupando a 10^a e 6^a posições entre os tipos de câncer mais comuns em homens e mulheres, respectivamente. Estima-se que o número de casos de câncer oral em todo o mundo possa chegar a 400 mil por ano. A prevalência é mais alta em populações asiáticas, como Bangladesh, Paquistão, Índia, Indonésia e Sri Lanka, representando cerca de dois terços dos casos globais (ABATI *et al.*, 2020).

Dados desses países indicam que o câncer oral é a forma mais comum de malignidade nessas populações, podendo corresponder a aproximadamente um quarto de todos os tipos de câncer. Em 2018, a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer relatou que os três países com as maiores taxas de prevalência de câncer oral estavam localizados na Ásia e na região do

Pacífico (HUNG *et al.*, 2020).

Durante o ano de 2022, foram contabilizados 389.846 novos casos e 188.438 óbitos, em destaque nos continentes Ásia e América do Sul (WHO, 2023). Além dessa alarmante estatística, vale ressaltar que a análise prospectiva para os próximos anos aponta para um aumento anual de pelo menos 2% nesses números até 2030, sinalizando um cenário desfavorável no que diz respeito ao controle e prevenção global dessas neoplasias (BRAY *et al.*, 2024).

De forma similar, a prevalência, incidência e mortalidade do câncer oral constituem aspectos cruciais no panorama da saúde pública no Brasil (MORO *et al.*, 2018). Dados recentes apontam para uma presença considerável desse carcinoma na população, já que, somente em 2020, ocorreram 6.192 óbitos por câncer da cavidade oral, indicando, então, um risco de morte de 2,92 por 100 mil habitantes (INCA, 2022). Compreender esses indicadores é crucial para o avanço do conhecimento científico, pois permite uma compreensão mais aprofundada dos cenários mundiais, facilitando o direcionamento de pesquisas e estudos (FRIIS, 2020).

3.2. Fatores de risco

Por definição, o câncer oral é uma condição multifatorial com vários fatores de risco. Nesse contexto, é importante citar o consumo de tabaco, álcool e noz de betel, inflamação crônica, exposição à radiação ultravioleta (para câncer de lábio), infecções pelo vírus do papiloma humano (HPV), situações de imunossupressão e dieta. Dentre esses, o uso de tabaco e o consumo de álcool são considerados os principais fatores de risco para malignidades na cavidade oral, pois a sinergia entre essas substâncias potencializa a carcinogênese (IRANI, 2020).

O hábito de mascar noz de areca ou de betel é relatado em muitos países, como Tailândia, Sri Lanka, Bangladesh, Paquistão, Malásia, Camboja, China, Indonésia e Nova Guiné. Além disso, é amplamente difundido entre populações migrantes em lugares como o Reino Unido, África do Sul e Oriental, Austrália e América do Norte (PILLAI; BALARAM; REDDIAR, 1992). Nos países do sudeste asiático, o tabaco é frequentemente combinado com o betel, sendo o hábito de fumar também comum. Os habitantes das montanhas do Camboja, Mianmar, Tailândia e Laos adicionam a areca às raízes de outras plantas locais, como canela e cravo, no preparo do betel para consumo, fato que corrobora a relação epidemiologia-hábitos de vida dentro do continente asiático (AWANG, 1988).

A relação entre a dieta e a nutrição com o risco de desenvolvimento de câncer também foi estabelecida por diversos estudos epidemiológicos e laboratoriais. O grupo de trabalho da

Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC) afirmou que o baixo consumo de frutas e vegetais aumenta o risco de desenvolvimento de câncer. O consumo mais frequente de frutas e vegetais, especialmente cenouras, tomates frescos e pimentões verdes, está associado a uma redução no risco de câncer oral e faríngeo. Outros alimentos além de frutas e vegetais crus que têm efeito protetor incluem peixes, óleo vegetal, azeite, pão, cereais, leguminosas, proteínas, gordura, carne fresca, frango, fígado, camarão, lagosta e fibras (JENG; CHANG; HAHN, 2001).

Em contrapartida, certos grupos alimentares estão associados a um risco maior de câncer oral, como carnes processadas, bolos e sobremesas, manteiga, ovos, sopas, carne vermelha, carnes salgadas, queijos, polenta, massas ou arroz, milho e pão de milho. No entanto, as evidências desses estudos não permitem atribuir de maneira definitiva os benefícios ou malefícios a um ingrediente específico presente nos alimentos (BERNZWEIG *et al.*, 1998).

Os fatores supracitados interagem no desenvolvimento do câncer oral e pré-câncer. Por exemplo, estudos já demonstraram uma associação entre o tabagismo e a diminuição dos níveis séricos de nutrientes. Fumantes normalmente apresentam níveis mais baixos de β -caroteno em comparação a não fumantes, e o tabagismo altera a relação entre a dieta e os níveis séricos de β -caroteno. O hábito de mascar noz de betel também demonstrou reduzir os níveis séricos de vitaminas A, C e B12, folato e β -caroteno em usuários, em comparação com não usuários, afirmando a relação dos hábitos de vida tanto com a prevenção quanto com o prognóstico do quadro (DE STEFANI *et al.*, 1999).

3.3. Aspectos genéticos

Além disso, como componente determinante, tem-se a predisposição genética individual. Por possuir uma natureza molecular, uma série de mecanismos atuam no desenvolvimento do tumor e também na sua supressão. A interação entre o crescimento tumoral, a inibição da apoptose e a expressão de angiogênese é essencial no curso da neoplasia, explicitando, assim, o determinismo de variações genéticas, intrinsecamente relacionadas tanto à evolução quanto ao não desenvolvimento da doença (KONTOMANOLIS *et al.*, 2020).

O papel da genética no desenvolvimento do câncer oral (OC) tem sido sugerido por diversos estudos que mostram o agrupamento familiar de casos. Esse fenômeno foi observado em certos grupos étnicos, por exemplo, como os Asquenazitas em Israel, onde a incidência de OC é duas vezes maior em comparação com outras populações judaicas no país (JEFFERIES *et al.*, 1999).

Um estudo realizado por Copper *et al.*, que acompanhou parentes de primeiro grau de

105 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, descobriu que 31 dessas pessoas desenvolveram cânceres no trato respiratório e no trato aerodigestivo superior (COPPER *et al.*, 1995). No entanto, estudos populacionais que buscam determinar a predisposição genética ou familiar para cânceres orais são limitados pela presença de fatores de risco concomitantes, como tabagismo e consumo de álcool. Acredita-se também que certos indivíduos herdem uma susceptibilidade que os torna incapazes de metabolizar carcinógenos ou procarcinógenos, e/ou uma habilidade prejudicada de reparar danos no DNA (HERNÁNDEZ *et al.*, 2003).

Diante disso, evidenciam-se os polimorfismos genéticos, variações nas sequências de DNA encontradas entre indivíduos de uma mesma população. No contexto das respostas imunes ao câncer, esses polimorfismos desempenham um papel crucial na determinação da suscetibilidade individual ao desenvolvimento de neoplasias e na eficácia da resposta imune antitumoral. Variações em genes relacionados à imunidade, como aqueles envolvidos na apresentação de antígenos, reconhecimento de células cancerígenas e regulação da resposta inflamatória, podem influenciar a capacidade do sistema imunológico em reconhecer e combater as células malignas. A compreensão desses polimorfismos em respostas imunes ao câncer é fundamental para avanços na medicina personalizada, permitindo estratégias terapêuticas mais direcionadas e eficazes, adaptadas às características genéticas individuais dos pacientes (OZTURK *et al.*, 2020; SCHMIEDEL *et al.*, 2019; TALSETH-PALMER; SCOTT, 2011).

3.3.1. Oncogenes

Nas células normais, existem proto-oncogenes que atuam como importantes fatores reguladores de processos biológicos. Os proto-oncogenes podem funcionar como fatores de crescimento, transmissores de sinais celulares e fatores de transcrição nuclear. Genomas de mamíferos e aves contêm uma variedade de proto-oncogenes que controlam a diferenciação e proliferação celular normais (RIEGER, 2004). Alterações nesses genes, que afetam tanto o controle de seu comportamento quanto a estrutura das proteínas que eles codificam, podem aparecer em células cancerosas como oncogenes ativados (ABEL, 2009). Quando esses oncogenes são formados, eles estimulam a multiplicação celular e desempenham um papel crucial na patogênese do câncer (KONTOMANOLIS, 2020).

Nesse sentido, há uma estreita relação entre o desenvolvimento de tumores e a inibição da apoptose, ou morte celular programada, o que confere imortalidade às células (JAN, 2019). Além disso, a angiogênese e os fatores angiogênicos foram encontrados em tumores e podem desempenhar um papel crucial na formação e desenvolvimento dos mesmos. Por fim, há

também os genes supressores de tumor, que atuam bloqueando o crescimento do câncer e contribuem para o desenvolvimento normal das células (WELTI, 2013).

Entende-se, então, que o prognóstico do câncer oral está intimamente relacionado a alterações genéticas que afetam o equilíbrio entre os proto-oncogenes, oncogenes ativados e genes supressores de tumor. Essas mudanças, que estimulam a proliferação celular descontrolada, inibem a apoptose e promovem a angiogênese, contribuem de forma significativa para a progressão tumoral. A compreensão desses mecanismos moleculares é fundamental para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, através de estudos que identifiquem os principais genes envolvidos nesse processo.

3.3.2. TNF

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina central nas reações inflamatórias, e medicamentos biológicos que neutralizam o TNF estão entre os tratamentos mais eficazes para doenças inflamatórias crônicas e autoimunes. Nos últimos anos, ficou evidente que o TNF promove respostas inflamatórias não apenas diretamente, induzindo a expressão de genes inflamatórios, mas também indiretamente, ao causar morte celular, o que desencadeia reações imunes inflamatórias e o desenvolvimento de doenças (JOSEPHS, 2018). Por isso, inibidores da morte celular estão sendo considerados como uma nova abordagem terapêutica para doenças inflamatórias dependentes do TNF (VAN LOO, 2022).

A atividade antitumoral do TNF-alfa está bem estabelecida e pode ocorrer por meio de vários mecanismos, incluindo: (1) Apoptose celular ao se ligar aos receptores na superfície das células tumorais; (2) Ativação de células T efectoras (macrófagos e células NK) ao bloquear as células T reguladoras, que atuam como imunossupressores; (3) Indução do colapso da microvasculatura tumoral através da modulação das células endoteliais e interrupção da neoangiogênese, incluindo a desorganização da vasculatura tumoral; (4) Promoção da transformação dos macrófagos associados ao tumor (TAM) para o estado M1, que é antitumoral; (5) Atração e estimulação de neutrófilos e monócitos para os locais de ativação, favorecendo respostas imunes antitumorais; e (6) Regulação negativa da expressão de IL-13 por células semelhantes a eosinófilos e inibição da diferenciação de monócitos induzidos por tumores para fenótipos imunossupressores (HOVING, 2006; MACKAY, 1993; NIE, 2013; VALENCIA, 2003).

Como a citocina mais pleiotrópica, o TNF-alfa contribui tanto para a inflamação durante infecções quanto para processos anti-inflamatórios e de reparo tecidual após a eliminação das infecções. Seus efeitos em baixos níveis de expressão podem contribuir para a tumorigênese

(MARINO, 1997). Quando exposto a estímulos inflamatórios, o TNF-alfa, assim como a IL-1 e outras quimiocinas, é produzido principalmente por macrófagos ativados e outras células da linhagem mieloide, que atraem e ativam neutrófilos e monócitos para o local do tumor (SETHI, 2008).

Em conclusão, o fator de necrose tumoral (TNF) desempenha um papel fundamental na biologia do câncer oral, atuando tanto como mediador das respostas inflamatórias quanto como agente antitumoral. A evidência de que o TNF-alfa pode induzir a apoptose celular e modular a atividade de células imunológicas, como macrófagos e neutrófilos, destaca sua importância nos mecanismos que envolvem tumores orais. Entretanto, sua capacidade de contribuir para a tumorigênese em níveis elevados sugere que um equilíbrio delicado é necessário entre suas funções pro e anti-inflamatórias.

3.3.3. VEGF

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é uma família de proteínas estrutural e funcionalmente relacionadas, que inclui VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD e o fator de crescimento placentário (PlGF). As formas biologicamente ativas desses fatores são constituídas como homodímeros ou heterodímeros, que se ligam a receptores de tirosina quinase (TK) estrutural e funcionalmente semelhantes, expressos na superfície celular, como VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3 (LEUNG, 1989). Quando esses receptores são ativados por seus respectivos ligantes, as células alvo desencadeiam uma série de eventos de sinalização em cascata, envolvendo as vias da fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K), proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), tirosina quinase citoplasmática Src e fosfolipase C gama (PLC γ) (JOUKOV, 1996; YANG, 2022).

Enquanto VEGFR1 e VEGFR2, que se ligam ao VEGFA, são principalmente expressos nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, o VEGFR3 é predominantemente encontrado nas células endoteliais linfáticas, fazendo com que seus ligantes, VEGFC e VEGFD, sejam considerados fatores linfangiogênicos. Dessa forma, o VEGFA (frequentemente chamado apenas de VEGF) promove a angiogênese, a permeabilidade vascular, o remodelamento dos vasos e a sobrevivência dos mesmos (OLSSON, 2006; YAMADA, 1997).

O VEGFB e o PlGF se ligam especificamente ao VEGFR1, e evidências experimentais indicam que esses dois fatores não parecem estimular a angiogênese, mas estão mais relacionados ao remodelamento vascular. As características biologicamente inertes do VEGFB e do PlGF reforçam a ideia de que o VEGFR1 atua como um receptor "falso", contrariando a função do VEGFR2. Assim, o equilíbrio nos níveis de expressão e ativação desses receptores

em conjunto controla a homeostase vascular, crescimento, regressão, sobrevivência e remodelamento dos vasos (FERRARA, 2003).

Os VEGFs aumentam a metástase do câncer por meio de vários mecanismos, incluindo: (1) Estímulo à angiogênese tumoral; (2) Formação de vasos primitivos desorganizados e permeáveis dentro dos tumores; (3) Promoção da inflamação tumoral; (4) Alteração da hipóxia tumoral; (5) Promoção da interação entre células cancerígenas e células endoteliais vasculares por meio do remodelamento dos vasos tumorais; (6) Modificação do macroambiente do hospedeiro para facilitar a disseminação metastática; (7) Suporte ao crescimento de câncer metastático em órgãos distantes. Portanto, a metástase induzida por VEGF envolve várias etapas do complexo processo metastático (ROSKOSKI, 2007; SAHARINEN, 2011; VALASTYAN, 2011)

3.3.4. IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10

A IL-4 é um regulador bem caracterizado da proliferação e da mudança de classe de imunoglobulina em células B. Essa citocina, que desempenha papéis imunorreguladores e efetores, é produzida por macrófagos, células dendríticas, mastócitos, células T do tipo natural killer (NKT), células NK, basófilos, eosinófilos e linfócitos T (WILLS-KARP, 2008). Sua atuação no sistema imunológico é especialmente relevante em contextos inflamatórios, incluindo a neoplasia oral, onde a regulação da resposta imune é crucial para o desenvolvimento e a progressão da doença.

Nesse contexto, outras duas citocinas principais, a Interleucina IL-6 e a IL-8, estão relacionadas à inflamação em diversas doenças, incluindo o câncer oral. O gene da IL-8 está localizado no cromossomo 4q13-3, em uma região proximal do promotor, e uma variedade de tipos celulares, como neutrófilos, macrófagos, células endoteliais e células epiteliais, são responsáveis pela produção de IL-8 (REZAEI, 2021). Essas citocinas estão frequentemente associadas a processos inflamatórios que favorecem a progressão tumoral e a metastatização, contribuindo para a criação de um microambiente tumoral propício ao desenvolvimento do câncer.

A interleucina-10, por sua vez, é uma citocina multifuncional que apresenta tanto funções imunossupressoras quanto antiangiogênicas, resultando em propriedades que podem promover ou inibir tumores. Níveis elevados de IL-10 no soro e na região peri-tumoral foram observados em diversas malignidades, sugerindo um papel dessa citocina na evasão tumoral da resposta imune. Além disso, pesquisas clínicas demonstraram que os níveis de IL-10 no soro podem servir como um marcador para monitorar o progresso clínico de pacientes com certos

tipos de câncer. Recentemente, várias evidências indicaram que a IL-10 desempenha um papel crucial no desenvolvimento e na metástase tumoral, sugerindo que essa citocina pode estar envolvida na patogênese do câncer (YAO et al., 2008). A interação entre IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10, portanto, destaca a complexidade do microambiente inflamatório em tumores orais e a importância de abordar essas citocinas na compreensão do câncer oral.

3.4. Metanálise em estudos genéticos

A metanálise é uma ferramenta estatística amplamente utilizada para combinar resultados de diferentes estudos, ganhando destaque e despertando crescente interesse, especialmente no campo da genética humana. Isso se deve à dificuldade de se obter resultados consistentes, confiáveis e reproduzíveis nesses tipos de pesquisas (MUNAFÒ; FLINT, 2004). Em estudos com grandes amostras (com centenas de participantes), até mesmo alelos raros podem ser identificados com êxito (AUER; LEAL, 2017). No entanto, em muitos estudos de associação, a falta de evidências sólidas – como a obtenção de Odds Ratio (OR) superiores a 1,5 para a associação de um polimorfismo ao câncer de mama, por exemplo (PHAROAH *et al.*, 2002) – aponta para falhas metodológicas relacionadas ao tamanho amostral, que podem ser corrigidas com o uso de metanálises.

O dado mais relevante gerado por metanálises em estudos de polimorfismos genéticos é o valor de Odds Ratio, que mede a associação dos dados. Esse valor pode ser obtido usando o modelo de efeito fixo (MANTEL; HAENSZEL, 1956), considerado mais robusto por assumir variações mínimas entre os estudos, ou o modelo de efeitos aleatórios (DERSIMONIAN; LAIRD, 1986), que é menos confiável por atribuir diferentes pesos aos estudos, especialmente quando há maior variação estatística entre eles (DERSIMONIAN; LAIRD, 2015; KAVVOURA; IOANNIDIS, 2008).

Além disso, outros cálculos adicionais oferecem informações relevantes para a metanálise. O valor de heterogeneidade estatística, que reflete a variação entre os estudos, é medido pelo teste do qui-quadrado baseado no teste Q de Cochran (I^2) (HIGGINS *et al.*, 2002), influenciando diretamente o modelo estatístico escolhido (HUEDO-MEDINA *et al.*, 2006). Outro aspecto importante é a verificação de viés de publicação, que ocorre devido a erros na seleção dos estudos incluídos na metanálise, e que pode invalidar os resultados. Esses vieses podem ser detectados por meio do teste de regressão linear de Egger (EGGER *et al.*, 1997) ou pelo teste de Begg (BEGG; MAZUMDAR, 1994).

Na literatura, há várias metanálises focadas em polimorfismos de genes relacionados a mediadores inflamatórios, fornecendo insights valiosos sobre a relação entre essas variações genéticas e o risco de desenvolver doenças (SILVA et al., 2017; SHAO et al., 2009; YAN et al., 2014). Dessa forma, observa-se que a metanálise aumenta a confiabilidade e precisão dos resultados, devido à sua capacidade superior de associar dados. Isso permite um melhor direcionamento na identificação de marcadores moleculares para doenças, ressaltando a importância desse tipo de estudo na análise genética.

3.5. Abordagens bayesianas

Revisões sistemáticas e metanálises em estudos genéticos são consideradas fontes confiáveis, pois combinam os resultados disponíveis na literatura, fornecendo novos achados mais robustos e precisos (MUNAFÒ; FLINT, 2004). Em particular, a metanálise é essencial para identificar quaisquer efeitos individuais, ao aumentar o poder de associação, sendo amplamente utilizada em testes genéticos para a associação de variantes raras (LIU, X. *et al.*, 2014) ou em estudos de associação genômica (EVANGELOU; IOANNIDIS, 2013).

Contudo, uma importante limitação da metanálise é o que alguns pesquisadores denominam como alta taxa de falsos positivos, para a qual métodos estatísticos têm sido propostos como solução (MAJUMDAR et al., 2018). Essa limitação está relacionada ao valor de P, que é comumente utilizado como limiar de confiança. Dependendo de como o valor de P é interpretado isoladamente, sem a devida consideração de outros fatores, há o risco de gerar falsos positivos devido às restrições estatísticas que afetam esse valor, tornando-o possivelmente menos confiável do que a comunidade científica geralmente acredita (NUZZO, 2014).

Na verdade, a significância estatística não depende apenas do valor de P, mas também da probabilidade prévia de que a associação entre o polimorfismo genético e o fenótipo seja real, assim como do poder estatístico do teste aplicado (WACHOLDER *et al.*, 2004). Para avaliar as possíveis taxas de falsos positivos em metanálises e estudos de associações genômicas, foram desenvolvidos cálculos bayesianos específicos, como a probabilidade de relato de falso-positivo (FRPR - False-Positive Report Probability) e a probabilidade bayesiana de descoberta falsa (BDFP - Bayesian False Discovery Probability) (SUTTON; ABRAMS, 2001).

O teste FRPR, por exemplo, calcula a probabilidade de que uma associação observada entre um fator e uma doença não seja verdadeira (WACHOLDER *et al.*, 2004). Foi introduzido

para ajudar a determinar se a força da associação era "digna de nota" e como um critério de verificação, tanto para autores quanto para leitores, a fim de evitar uma interpretação superestimada de resultados estatisticamente significativos que, na realidade, podem não refletir uma verdadeira associação (COLQUHOUN *et al.*, 2014; EFRON; TIBSHIRANI, 2007). Posteriormente, com o aumento da preocupação com falsos positivos, foi desenvolvido o teste BDFP (WAKEFIELD, 2007), que difere do FRPR por utilizar variáveis fixas, permitindo um controle mais eficaz das taxas de falsas descobertas (WHITTEMORE, 2007).

Esses testes diferem dos métodos frequentistas, que se baseiam exclusivamente no valor de P, oferecendo análises mais diretas, intuitivas e informativas (KRUSCHKE; LIDDELL, 2018). Nesse contexto, é necessário um estudo com abordagem bayesiana sobre as metanálises existentes em polimorfismos genéticos relacionados a mediadores inflamatórios e câncer oral, com o objetivo de validar os achados e orientar futuras pesquisas voltadas ao desenvolvimento de marcadores moleculares para essa doença.

4. METODOLOGIA

4.1. Materiais e métodos

4.1.1. Tipo de estudo e aspectos éticos

Este é um estudo de caráter descritivo analítico de metanálise com estatística Bayesiana. Por ser um trabalho de caráter de revisão sistemática não necessitará de submissão para Comitês de Ética.

4.1.2. Protocolos utilizados e busca sistemática

Este estudo seguirá o protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) proposto por Page et al. (2021). Uma busca sistemática para estudos publicados anteriormente a 02 de abril de 2024 nas bases de dados médicos e científicos Google Scholar, Pubmed, Scielo e Web of Science será realizada com a seguinte combinação de palavras-chave: (genetic variation ou polymorphism) e (oral cancer ou oral carcinoma ou oral squamous cell carcinoma) e (meta-analysis) para coleta de estudos que irão compor a metanálise Bayesiana. Não haverá restrição de linguagem na estratégia de busca e todas as citações serão analisadas para identificação de possíveis estudos adicionais.

4.1.3. Critérios de inclusão

Para serem inclusos nos resultados, os estudos coletados deverão se enquadrar nos seguintes critérios de inclusão: (1) Avaliarem a associação entre polimorfismos genéticos e o risco de câncer oral por meio de metanálise; (2) Trouxeram valores completos sobre o total de casos e controles inclusos nas análises genéticas; (3) Utilizarem estatísticas adequadas para os cálculos da metanálise; (4) Informarem os valores de Odds Ratio das associações calculadas, heterogeneidade e viés de publicação pelos testes de regressão linear de Egger e de Begg.

4.1.4. Processo de coleta de dados

Todos os estudos serão avaliados para extração dos dados seguindo formulário padronizado seguindo o autor, ano de publicação, gene avaliado, polimorfismo estudado, tipo histológico analisado, frequências alélicas e genotípicas, valor de Odds Ratio para associação, valor de heterogeneidade, valores de significância estatística e valores dos testes de Egger para viés de publicação.

4.1.5. Avaliação de risco de viés pelo critério de Veneza

Por meio do critério de Veneza (IOANNIDIS, 2008) será realizada a avaliação da credibilidade dos estudos identificados e inclusos na metanálise de abordagem Bayesiana. Resumidamente, as notas A, B e C serão atribuídas ao nível de credibilidade classificado como forte, moderado ou fraco, respectivamente. Para tal classificação serão utilizadas as categorias:

[1] Total de evidência, dado dependente do tamanho amostral e avaliado pela soma dos casos e controles utilizados pelos estudos para expressar o alelo de risco. As notas A, B e C foram atribuídas para somas >1000 , entre 100 e 1000 e <100 , respectivamente; [2] Replicação da associação encontrada avaliada pelo nível de I^2 em que as notas A, B e C foram atribuídas para valores de $I^2 < 25\%$, $25-50\%$ e $>50\%$, respectivamente; [3] Proteção de viés, em que a nota A será atribuída ao estudo sem risco de viés de publicação ou que este risco fosse improvável de interferir na associação relatada, a nota B atribuída à provável mas não detectada presença de viés relatado no estudo e a nota C se algum viés tivesse sido detectado no estudo. Utilizando tais critérios o nível de credibilidade do estudo será definido com alto (notas A apenas), intermediário (notas A e B, apenas) e baixo (ao menos uma nota C).

4.1.6. Análise estatística

Primeiramente, o teste FRPR avalia a probabilidade de uma associação não verdadeira entre o fator e a doença (WACHOLDER *et al.*, 2004). Este dado pode ser obtido por meio dos seguintes parâmetros: [1] π , variável indicativa a probabilidade prévia de uma associação verdadeira; [2] o menor α , o qual o teste é “fidedigno” ou o valor de p observado; [3] $(1-\beta)$, sendo este o poder estatístico no qual a descoberta é definido como digna de nota ao se rejeitar a hipótese nula. Para cálculo do FRPR utiliza-se a seguinte equação: $FRPR = \alpha (1 - \pi) / \{ \alpha (1 - \pi) + (1 - \beta) \}$ α pode ser substituído pelo valor de p observado e $(1 - \beta)$ é obtido por meio da seguinte equação em que se assume que a estimativa do risco relativo (RR) é baseada numa distribuição normal o qual a variação é igual a σ^2 (WACHOLDER *et al.*, 2004): $1 - \beta = \Phi [\{ \log(RR / RR_0) \} / \sigma] - Z_{\alpha/2}$ Φ demonstra a função distribuição acumulativa do desvio normal, σ e $Z_{\alpha/2}$ podem ser substituídos pelo erro padrão do logaritmo estimado do valor de OR e do valor bilateral de p da distribuição normal (WACHOLDER *et al.*, 2004). No presente estudo dois específicos valores para probabilidade prévia foram usados (10^{-3} e 10^{-6}) que podem ser respectivamente aproximados ao valor esperado de estimativa para cada gene candidato ou gene aleatório.

Após, o cálculo de BFDP, proposto por Wakefield *et al.*, (2007), será realizado para esclarecer a fidedignidade das evidências reportadas. Este dado concede uma descrição da fidedignidade por meio do custo de uma falsa descoberta e uma falsa não descoberta com um viés metodológico enquanto se utiliza mais informações que o FPRP. De acordo com a literatura, o nível de significância para o cálculo e BFDP é determinado no valor de $p = 0,8$, valor este derivado da afirmativa de que uma falsa não descoberta é quatro vezes mais dispendiosa que uma falsa descoberta. BFDP é determinado pela seguinte equação: $BFDP = (ABF \times PO) / (ABF \times PO + 1)$ [I]; $PO = \pi_0 / (1 - \pi_0)$ [II]. PO é a chance de probabilidade

prévia de uma não associação, e ABF é o fator Bayesiano aproximado que pode ser deduzido por meio dos valores de OR e erro padrão. Semelhantemente, BFDP foi calculado baseado em ambas as probabilidades prévias como o FRPR (10⁻³ e 10⁻⁶). Embora os possíveis vieses propostos tenham sido removidos, assume-se que uma parte das variantes genéticas não está verdadeiramente associada à doença, apesar da significância estatística descrita como valor de $p < 0,05$. Portanto, as abordagens Bayesianas são úteis para evitar a interpretação superestimada dos resultados.

4.1.7. Análises adicionais

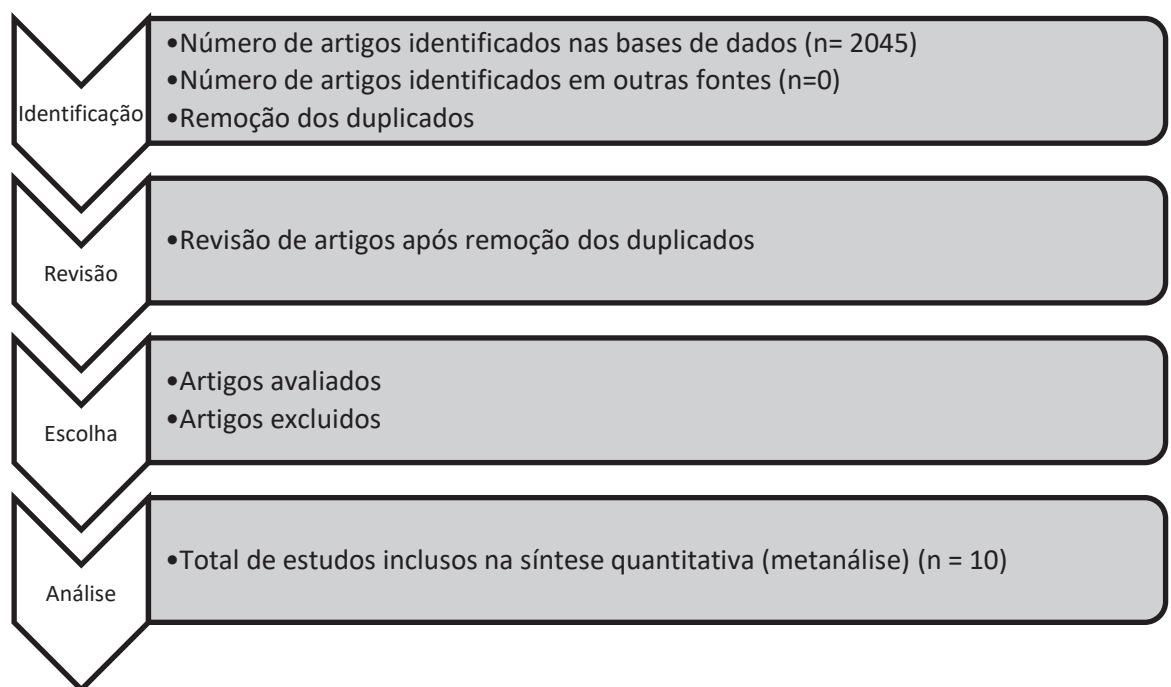
Por meio dos nomes dos genes incluídos na metanálise Bayeasiana com os SNP's de associação que foram estatisticamente significativas nas metanálises, uma rede genética da base de dados GeneMania (versão 3.3) e uma rede proteica obtida da base de dados STRING10.5 serão montadas com o score mínimo de 0,7.

5. RESULTADOS

5.1. Características dos estudos incluídos

A busca sistemática resultou em 2.045 estudos coletados nas bases de dados pesquisadas (Figura 1). Após as etapas de remoção de duplicados, identificação e seleção dos estudos, dez estudos de metanálise foram incluídos nos resultados (CHEN, F. C. *et al.*, 2013; JIA *et al.*, 2017; LIU, R. Y. *et al.*, 2021; MANDAL *et al.*, 2013; REZAEI *et al.*, 2021; REZAEI; DOULATPARAST; SADEGHI, 2020; WANG *et al.*, 2017; YANG, Y.; CAO, 2022; YOU *et al.*, 2015; ZHAO *et al.*, 2013). Os estudos foram publicados no período de 2013 a 2021 e abordaram a relação entre diversos genes e polimorfismos em mediadores imunológicos e o risco de câncer oral (Tabela 1), a citar: TNFA/rs361625/rs1800629 (CHEN *et al.*, 2013), VEGF/rs3025039 (MANDAL *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2013), IL4/rs2070874 (JIA *et al.*, 2014), IL6/rs1800795 (REZAEI *et al.*, 2021), IL8/rs4073 (WANG *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2014) e IL10/rs1800896 (LIU *et al.*, 2021; REZAEI *et al.*, 2020; YOU *et al.*, 2015). Os estudos incluíram participantes tanto de populações gerais quanto Asiáticos e Caucásianos, além de participantes de hospitais e da população geral.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos de metanálise incluídos.



Fonte: Autoria Própria, 2024

You, 2015	IL-10	rs1800896	Etnia	G vs. A	Asiáticos	1,69	1,45	1,98	<0,05	1,1291E-05	0,069967967	0,00733	0,88089	0,00000	0,00119	0,00001	0,00075
You, 2015	IL-10	rs1800896	Etnia	G vs. A	Caucasianos	1,63	1,14	2,34	<0,05	0,048440854	0,326157512	0,99404	0,99999	0,96119	0,99996	0,99265	0,99993
You, 2015	IL-10	rs1800896	Geral	AG vs. AA		1,53	1,29	1,81	<0,05	0,002302965	0,408677059	0,23445	0,99675	0,00172	0,63336	0,03833	0,79961
You, 2015	IL-10	rs1800896	Etnia	AG vs. AA	Asiáticos	1,52	1,26	1,83	<0,05	0,006275329	0,444381385	0,60933	0,99936	0,02155	0,95661	0,30897	0,97814
You, 2015	IL-10	rs1800896	Etnia	AG vs. AA	Caucasianos	1,59	1,07	2,37	<0,05	0,083510887	0,387392567	0,99634	1,00000	0,98326	0,99998	0,99663	0,99997
Rezaei, 2020	IL-10	rs1800896	Geral	GG vs. AA		2,99	1,32	6,79	0,009	0,014565651	0,049629864	0,99836	1,00000	0,99442	0,99999	0,99463	0,99995
Rezaei, 2020	IL-10	rs1800896	Geral	AG vs. AA		1,64	1,16	2,33	0,006	0,040626647	0,309232635	0,99299	0,99999	0,94901	0,99995	0,99041	0,99990
Rezaei, 2020	IL-10	rs1800896	Geral	GG+GA vs. AA		1,77	1,25	2,49	0,001	0,012809321	0,170929393	0,98784	0,99999	0,85894	0,99984	0,96155	0,99960
Rezaei, 2020	IL-10	rs1800896	Geral	GG vs. AA+AG		2,44	1,21	4,92	0,01	0,023662444	0,086955065	0,99813	1,00000	0,99318	0,99999	0,99513	0,99995
Rezaei, 2021	IL-6	rs1800795	População	C vs. G		2,03	1,38	2,97	3E-04	0,003386242	0,059560956	0,98739	0,99999	0,81656	0,99978	0,88953	0,99876
Rezaei, 2021	IL-6	rs1800795	População	GC vs. GG		2,56	1,32	4,99	5E-04	0,013038848	0,058235511	0,99774	1,00000	0,99000	0,99999	0,99167	0,99992
Rezaei, 2021	IL-6	rs1800795	População	CC+GC vs GG		2,67	1,3	5,47	0,007	0,014421884	0,057536239	0,99802	1,00000	0,99215	0,99999	0,99321	0,99993
Rezaei, 2021	IL-6	rs1800795	Hospital	C vs. G		0,54	0,39	0,74	2E-04	0,003478376	0,094959998	0,97322	0,99997	0,57108	0,99925	0,80336	0,99756
Rezaei, 2021	IL-6	rs1800795	Hospital	CC+GC vs GG		0,53	0,34	0,83	0,006	0,0239918	0,158061988	0,99568	1,00000	0,97220	0,99997	0,98986	0,99990
Rezaei, 2021	IL-6	rs1800795	Hospital	CC+GC vs GC		0,43	0,25	0,74	0,002	0,008450258	0,056686706	0,99635	1,00000	0,97603	0,99998	0,98183	0,99982
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	India	G vs.A	Asiáticos	2,13	1,67	2,71	<0,001	1,50635E-06	0,002159524	0,33408	0,99801	0,00035	0,25942	0,00007	0,00661
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Amostra pequena ou moderada	G vs.A		1,81	1,39	2,34	<0,001	0,000854415	0,075828771	0,87436	0,99986	0,07271	0,98742	0,20854	0,96347
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	China	G vs.A	Asiáticos	1,86	1,59	2,18	<0,001	3,12245E-08	0,003946849	0,00058	0,36834	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Non-PCR-RFLP	G vs.A		1,68	1,17	2,41	0,005	0,033799127	0,269083432	0,99305	0,99999	0,94720	0,99994	0,98887	0,99989
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Geral	GA vs. AA		1,86	1,34	2,58	<0,001	0,004330669	0,098783609	0,97893	0,99998	0,67071	0,99951	0,85990	0,99837
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Amostra grande	GA vs. AA		2,13	1,54	2,96	<0,001	0,000315779	0,018372211	0,95482	0,99995	0,26645	0,99726	0,24028	0,96938
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	China	GA vs. AA	Asiáticos	1,46	0,93	2,3	0,098	0,198836973	0,546398126	0,99807	1,00000	0,99470	0,99999	0,99881	0,99999
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	India	GA vs. AA	Asiáticos	2,15	0,99	4,68	0,054	0,070858169	0,182164885	0,99868	1,00000	0,99662	1,00000	0,99801	0,99998
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Asiáticos	GA vs. AA	Asiáticos	1,71	1,19	2,46	0,004	0,02814265	0,240037812	0,99271	0,99999	0,94104	0,99994	0,98657	0,99986
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	PCR-RFLP	GA vs. AA		2,25	1,7	2,97	<0,001	4,54424E-06	0,002101787	0,69463	0,99956	0,00489	0,83117	0,00083	0,07696
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Geral	GG vs. AA		3,85	2,59	5,74	<0,001	5,29608E-09	1,86506E-06	0,87461	0,99986	0,01942	0,95198	0,00001	0,00118
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Amostra grande	GG vs. AA		3,24	2,13	4,92	<0,001	1,57871E-06	0,000151149	0,95648	0,99995	0,18669	0,99567	0,00473	0,32238
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Amostra pequena ou moderada	GG vs. AA		16,78	3,29	85,63	0,001	0,000756422	0,001842943	0,99891	1,00000	0,99735	1,00000	0,99502	0,99995
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	China	GG vs. AA	Asiáticos	3,05	2	4,68	<0,001	9,76353E-06	0,000579603	0,97132	0,99997	0,36330	0,99825	0,03255	0,77105
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	India	GG vs. AA	Asiáticos	22,78	4,31	120,51	<0,001	0,000266771	0,00068528	0,99887	1,00000	0,99709	1,00000	0,99355	0,99994
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	PCR-RFLP	GG vs. AA		3,31	2,19	5,01	<0,001	8,01713E-07	9,10236E-05	0,94964	0,99995	0,14244	0,99402	0,00230	0,18726
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Non-PCR-RFLP	GG vs. AA		20,01	2,84	140,77	0,003	0,002349	0,00462251	0,99910	1,00000	0,99823	1,00000	0,99741	0,99997
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Asiáticos	GG vs. AA	Asiáticos	3,79	2,54	5,66	<0,001	9,52833E-09	2,95149E-06	0,88646	0,99987	0,02459	0,96188	0,00002	0,00219
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Geral	GG+GA vs. AA		2,05	1,53	2,74	<0,001	0,000148507	0,017413577	0,89271	0,99988	0,06626	0,98612	0,06175	0,86822
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Amostra grande	GG+GA vs. AA		2,25	1,7	2,99	<0,001	7,35291E-06	0,002595764	0,75541	0,99968	0,00867	0,89751	0,00174	0,14866
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	China	GG+GA vs. AA	Asiáticos	1,59	1,02	2,47	0,039	0,105250902	0,397711064	0,99731	1,00000	0,98991	0,99999	0,99767	0,99998
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	India	GG+GA vs. AA	Asiáticos	2,55	1,56	4,18	<0,001	0,001397835	0,017671851	0,99323	0,99999	0,92067	0,99991	0,88761	0,99874
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	PCR-RFLP	GG+GA vs. AA		2,34	1,84	2,99	<0,001	4,64821E-08	0,00018848	0,18586	0,99564	0,00006	0,05335	0,00000	0,00013

Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Asiáticos	GG+GA vs. AA	1,92	1,38	2,66	<0,001	0,002358278	0,068879903	0,97383	0,99997	0,56024	0,99922	0,74940	0,99667
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Geral	GG vs. GA + AA	3,28	2,21	4,87	<0,001	3,07792E-07	5,22883E-05	0,92596	0,99992	0,06857	0,98661	0,00063	0,05930
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Amostra grande	GG vs. GA + AA	2,74	1,81	4,16	<0,001	5,32006E-05	0,00234139	0,97668	0,99998	0,48764	0,99895	0,13725	0,94091
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Amostra pequena ou moderada	GG vs. GA + AA	14,19	2,83	71,08	0,001	0,001328551	0,003134087	0,99894	1,00000	0,99750	1,00000	0,99570	0,99996
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	China	GG vs. GA + AA	2,66	1,74	4,06	<0,001	0,000112307	0,003962012	0,98089	0,99998	0,59261	0,99931	0,26418	0,97293
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	India	GG vs. GA + AA	15,55	3,08	78,62	0,001	0,00097315	0,002338886	0,99892	1,00000	0,99742	1,00000	0,99533	0,99995
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	PCR-RFLP	GG vs. GA + AA	2,78	1,84	4,2	<0,001	3,29539E-05	0,001691169	0,97312	0,99997	0,41361	0,99859	0,08445	0,90228
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Non-PCR-RFLP	GG vs. GA + AA	19,26	2,72	136,53	0,001	0,002736289	0,00531699	0,99911	1,00000	0,99827	1,00000	0,99751	0,99998
Liu, 2021	IL-10	rs1800896	Asiáticos	GG vs. GA + AA	3,25	2,18	4,84	<0,001	4,71039E-07	7,08489E-05	0,93338	0,99993	0,08521	0,98939	0,00102	0,09277

5.2. Cálculos Bayesianos

No total, 88 valores significativos de OR com 95% de IC foram coletados dos estudos. Estes valores permitiram o cálculo de 336 dados para FPRP e 176 dados para BFDP. Foram identificados 35 (10,42%) valores dignos de nota para FPRP (sete e um para o OR de 1,2 nas probabilidades primárias de 10^{-3} e 10^{-6} , respectivamente; e 21 e seis para um para o OR de 1,5 nas probabilidades primárias de 10^{-3} e 10^{-6} , respectivamente). Por sua vez, foram encontrados 59 (33,52%) valores dignos de nota para BFDP (35 e 24 para as probabilidades primárias de 10^{-3} e 10^{-6} , respectivamente). A partir dos cálculos Bayesianos, pode-se determinar que os genes *VEGF* e *IL10*, que abrigam os polimorfismos rs3025039 e rs1800896, respectivamente, apresentam notoriedade pela análise de FPRP e/ou BFDP.

5.3. Análise pelo critério de Veneza

A análise de qualidade metodológica baseado no critério de Veneza evidenciou elevada heterogeneidade de classificação dos estudos em que os estudos de Chen et al., (2013) - gene *TNFA* e polimorfismo rs1800629, (YANG, L. *et al.*, 2014) e You et al., (2015) foram classificados como elevada qualidade metodológica enquanto os demais estudos foram classificados como intermediária e baixa qualidade. O detalhamento da avaliação pelo critério de Veneza está mostrado na tabela 2.

Tabela 2. Resultados sobre a análise do critério de Veneza

Autor e ano	Gene	Variante	Evidência total	Replicação da associação	Proteção contra viés
CHEN 2013	<i>TNFA</i>	rs361625	A	A	A
		rs1800629	A	B	A
JIA 2017	<i>IL4</i>	rs2070874	C	C	B
LIU 2021	<i>IL10</i>	rs1800896	A	B	A
MANDAL 2013	<i>VEGF</i>	rs3025039	B	A	A
REZAEI 2020	<i>IL10</i>	rs1800896	A	C	A
REZAEI 2021	<i>IL6</i>	rs1800795	C	B	A
WANG 2013	<i>IL8</i>	rs4073	A	B	A
YANG 2014	<i>IL8</i>	rs4073	A	A	A
YOU 2015	<i>IL10</i>	rs1800896	A	A	A
ZHAO 2013	<i>VEGF</i>	rs3025039	A	A	C

Fonte: Autoria Própria, 2024

5.4. Redes gene-gene e proteína-proteína

Os resultados mostraram os genes *VEGF*, *TNFA*, *IL4*, *IL6*, *IL8* e *IL10* no centro do processo fisiopatológico do câncer oral. Além disso, o gene *VEGF* que mostrou um

polimorfismo como digno de nota para a doença, apresentou interação física com os genes *CXCL8*, *IL10*, *IL10RA* e *VEGFB*, e genética com os genes *IL10RA*, *PGF*, *VEGFB* e *NRP1*. Por sua vez, o gene *IL10*, também digno de nota, apresentou interação física e genética com os genes *A2M*, *TNFA*, *CCL2*, *VEGFA*, *IL6*, *IL19*, *IL20* e *CXCR1*. A rede proteína-proteína nos mostra a co-expressão proteica entre os genes que apresentaram resultados significativos, exceto o *VEGFB*.

6. DISCUSSÃO

Esta é a primeira metanálise de abordagem Bayesiana a analisar de forma compilada e sintetizada a associação entre diferentes polimorfismos em genes de mediadores imunológicos o risco de desenvolvimento de câncer oral. Essa doença é um problema de saúde pública cujos possíveis prognósticos envolvem uma baixa proporção de casos em que há cura, bem como um percentual expressivo onde há morte (TRANBY *et al.*, 2022).

É bem estabelecida o caráter multifatorial e complexo da patogênese do câncer oral onde estudos realizados em diferentes populações já demonstraram a inter-relação existente entre polimorfismos no DNA relacionados desenvolvimento do câncer, trazendo à luz o fato de que o risco da doença é fortemente influenciado por alterações genéticas do hospedeiro (GONZALEZ-GARZA *et al.*, 2020; TATA *et al.*, 2022). Muitos dos estudos caso-controle que avaliaram a associação entre polimorfismos genéticos e o risco de câncer oral foram abordados em metanálises que buscaram esclarecer a relação entre as variantes e a doença (REZAEI *et al.*, 2021; REZAEI; DOULATPARAST; SADEGHI, 2020; WANG *et al.*, 2017; YANG, Y.; CAO, 2022; YOU *et al.*, 2015; ZHAO *et al.*, 2013).

Nesse contexto, a metanálise se destaca como uma ferramenta essencial nos estudos de associação genética, pois supera desafios como a necessidade de grandes amostras para detecção de alelos raros nas populações (LEE *et al.*, 2018). A metanálise combina resultados de estudos anteriores, aumentando a força estatística, a precisão na estimativa de efeitos, lidando com a heterogeneidade entre estudos e fornecendo novas percepções sobre associações gene-doença (LEE, 2015).

Contudo, a metanálise apresenta uma limitação referente ao limiar de significância estatística ligada estritamente ao valor de P tido como um valor de uma associação verdadeira o que pode levar a divulgação de dados falso-positivos (NUZZO, 2014). Para solucionar tal problemática, foram desenvolvidas abordagens Bayesianas que podem ser usadas para reavaliar os dados significativos de metanálises genéticas apontando variantes com valores fidedignos de associação com as doenças (MAJUMDAR *et al.*, 2018). Por meio dos cálculos bayesianos de FPRP (WACHOLDER *et al.*, 2004) e BFDP (WAKEFIELD, 2007), nossos resultados mostraram uma associação notória entre os polimorfismos rs3025039 e rs1900896 nos genes VEGF e IL10, respectivamente, e o risco de câncer oral.

O gene VEGF expressa uma molécula homônima considerada um dos principais fatores angiogênicos envolvidos na gênese tumoral, atuando tanto na progressão quanto na possibilidade de se desenvolver metástase no hospedeiro por meio da sua influência na

permeabilidade, remodelação e sobrevivência dos vasos, além de ser altamente expresso em tecidos tumorais (YANG.; CAO, 2022). O polimorfismo rs3025039 representa uma mudança de uma citosina para uma timina na posição 936 da região 3' não traduzida (DING, H. *et al.*, 2012), este polimorfismo foi associado a níveis séricos reduzidos de VEGF em pacientes saudáveis do Bahrein em indivíduos com o genótipo homozigoto mutado apresentaram os menores valores deste mediador quando comparados aos indivíduos homozigotos selvagens e heterozigotos (AL-HABBOUBI *et al.*, 2011).

Por outro lado, outros autores encontraram achados contraditórios ao papel do polimorfismo rs3025039 no gene VEGF em que o alelo T foi significativamente associado a uma maior expressão de CD-31, um marcador de células endoteliais, sugerindo que este alelo está relacionado a uma maior taxa de angiogênese em pacientes com câncer oral (KAMMERER *et al.*, 2014). Este achado corrobora nossos resultados em que o genótipo TT apresentou valores dignos de associação com o maior risco de associação com o câncer oral (OR: 1,64, IC: 1,34-1,98, $p < 0,05$) (Figura 1). A metanálise de abordagem Bayesiana apresenta a vantagem de reavaliar os estudos de metanálise convencional que traz informações agrupadas de estudos individuais com aumento do poder de associação estatística. Portanto, os nossos achados a partir dos dados da metanálise de Zhao *et al.*, (2013) são considerados robustos e demonstram o papel do alelo T no polimorfismo rs3925039 no gene VEGF como notório biomarcador molecular para o câncer oral.

Por sua vez, o gene IL10 expressa a IL-10 cujas propriedades anti-inflamatórias desempenham um papel complexo no câncer. Embora seja tradicionalmente vista como supressora do crescimento tumoral devido à sua capacidade de limitar a inflamação e a resposta imune, pesquisas recentes sugerem que a IL-10 também pode ter efeitos pró-tumorais (CARLINI *et al.*, 2023). Por exemplo, esta IL pode aumentar a expressão do ligante 1 de morte programada (PD-L1) em células dendríticas, o que pode ajudar as células tumorais a evadir da vigilância imunológica (KWASNIAK *et al.*, 2019). Além disso, a deficiência de IL-10 pode levar ao aumento da produção de IL-1, uma citocina pró-inflamatória que pode promover o crescimento do tumor (LOPEZ-LABADY; BOLOGNA-MOLINA; VILLARROEL-DORREGO, 2021).

A IL-10 é uma citocina de cunho anti-inflamatório e pró-tumoral (GONZALEZ-GARZA *et al.*, 2019) os quais os níveis elevados foram relatados em pacientes com carcinoma orofaríngeo quando comparados com os níveis em pacientes saudáveis (2,3 pg/mL) (POLZ-DACEWICZ *et al.*, 2016)). Neste contexto tem-se o polimorfismo rs1800896 que representa uma mudança da base adenosina para uma guanina na região promotora do gene IL10, mais

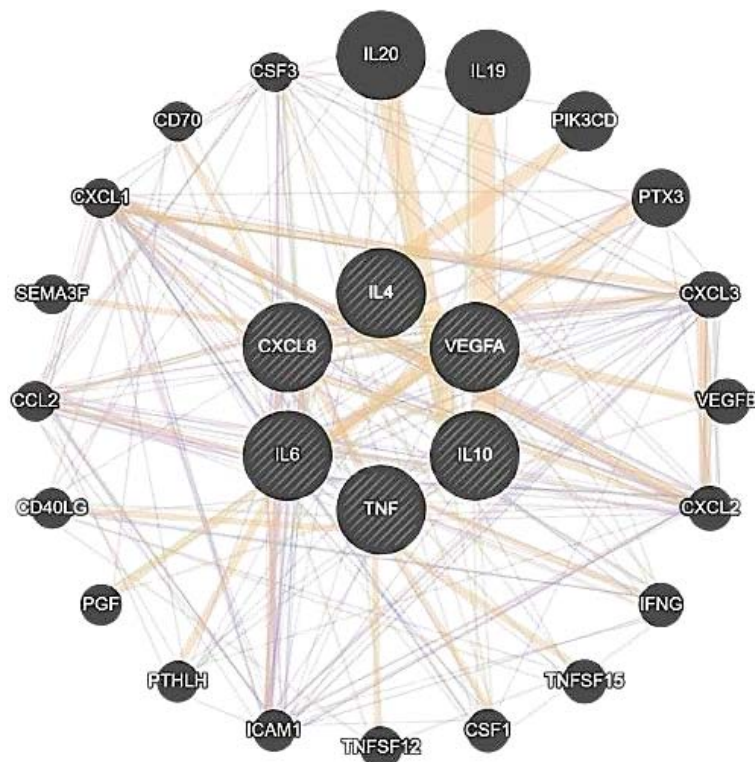
especificamente no locus -1082 (NAMAZI *et al.*, 2018). Este polimorfismo foi significativamente associado a uma maior susceptibilidade para o desenvolvimento de câncer oral em população de Taiwan (TSAI *et al.*, 2014) e da Índia (SHARMA *et al.*, 2018). Além disso, associação similar foi encontrada para uma população do norte da Índia em que o alelo G apresentou associação em pacientes portadores de câncer oral com hábitos de fumar (HUSSAIN *et al.*, 2016).

Nossos dados mostram notoriedade para a associação entre o genótipo homozigoto mutado e o maior risco de câncer oral em população asiática, o que corrobora os estudos disponíveis que mostram a associação entre o alelo mutado no polimorfismo rs1800896 e o maior risco de câncer oral (LIU *et al.*, 2021; YAO *et al.*, 2008). Tais achados demonstram a possibilidade deste polimorfismo no gene IL10 ser considerado como um potencial biomarcador molecular para o câncer oral.

Contudo, achados contraditórios sobre a influência do polimorfismo rs1800896 são reportados na literatura em que outros autores identificaram níveis séricos elevados desta citocina em pacientes portadores do genótipo homozigoto selvagem para esta variante (VIVAS; VILLAMARÍN-GUERRERO; SANCHEZ, 2021). Portanto, para maior validação de nossa hipótese, mais estudos são necessários sobre a relação entre este polimorfismo no gene IL10 e o risco de câncer oral.

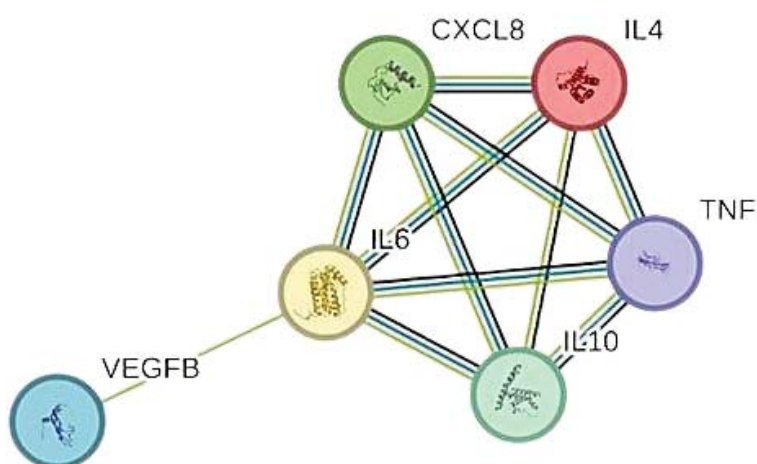
Nossos resultados evidenciaram o montante de dados disponíveis sobre a associação significativa encontrada em metanálises genéticas que relacionaram variantes em genes de mediadores imunológicos e o risco de câncer oral. As metanálises trouxeram dados sobre polimorfismos em genes como TNFA (CHEN, F. C. *et al.*, 2013), IL4 (JIA *et al.*, 2014), IL6 (REZAEI *et al.*, 2021) e IL8 (WANG *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2014). Embora os polimorfismos nestes genes não tenham sido considerados dignos de nota tal achado não indica ausência de influência destes mediadores na fisiopatologia do câncer oral. De fato, os estudos caso controle que compuseram as metanálises incluídas sobre estes genes e polimorfismos, os próprios estudos de metanálise (Tabela 1) e as redes gene-gene e proteína-proteína (Figuras 1 e 2) evidenciam o papel preponderante destes fatores no processo fisiopatológico da neoplasia, sendo necessários estudos que melhor norteiem a relação entre tais genes e variantes e o risco de câncer oral.

Figura 2. Rede gene-gene formada entre os genes de interleucinas onde TNF, VEGF, IL4, IL-6, IL-8 e IL-10 estão em posição central na rede de interação.



Legenda: IL – Interleucina; CXCL – Ligante de quimiocina; TNF – Fator de necrose tumoral; VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular; Linhas douradas – Nível de co-expressão gênica indicando a semelhança no nível de expressão caso dois genes estejam ligados; Linhas roxas – Nível de interação proteica em que dois produtos gênicos estão vinculados; Linhas azul claro – Conexão entre genes que participam da mesma reação num mecanismo biológico; Linhas laranjas – Semelhança da ação dos genes em outros organismos observada por meio de ortologia; Linhas azul escuro – Conexão entre genes expressos no mesmo tecido ou órgão.

Figura 3. Rede proteína-proteína envolvendo interleucinas com genes apresentando valores fidedignos de associação com o câncer oral



Embora este estudo seja considerado acurado pela bem estabelecida metodologia empregada, o qual foi foco de demais estudos disponíveis na literatura (FREIRE et al., 2024; JEONG et al., 2018; LEAL et al., 2022; LEE et al., 2020; MESQUITA et al., 2023; PARK et al., 2018; SILVA et al., 2021) e robusto pelo quantitativo de dados incluídos, bem como pelas informações fornecidas pelas abordagens Bayesianas, pela avaliação de qualidade metodológica (Tabela 2) e análises in sílico, algumas limitações devem ser reportadas e discutidas. Primeiramente, existe uma ampla disponibilidade de dados metanalíticos sobre variantes genéticas em mediadores imunológicos e o risco de câncer oral que não puderam ser incluídos em nossos resultados pela ausência de significância estatística. A ausência desta significância nem sempre representa falta de significância clínica (CHAMBRONE; ARMITAGE, 2016). Em segundo, algumas coortes relevantes para o melhor entendimento do câncer oral, como hábitos de fumar, sexo, idade, fonte dos participantes e histórico clínico de tratamento não puderam ser incluídos na avaliação Bayesiana pela ausência de uma maior estratificação dos dados das metanálises. Em terceiro, por ser uma doença complexa, fatores de ajuste como análises haplotípicas não puderam ser avaliadas pela ausência destes dados nos estudos de metanálises. Futuros estudos devem levar tais limitações em consideração para melhor esclarecer o papel de polimorfismos genéticos relacionados ao risco de câncer oral.

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo demonstrou a notoriedade dos polimorfismos rs3025039 e rs1800896 nos genes *VEGF* e *IL10*, respectivamente, com o risco de câncer oral, sendo tais variantes consideradas como prováveis biomarcadores moleculares para o risco da doença. A análise metanalítica de abordagem Bayesiana aplicada a polimorfismos genéticos em genes de mediadores imunológicos demonstrou ser uma ferramenta eficaz para identificar associações relevantes com o risco de desenvolvimento de câncer oral. Essas descobertas fortalecem a hipótese de que variantes genéticas específicas têm um papel significativo na patogênese do câncer oral, podendo ser utilizadas futuramente como marcadores preditivos em populações de risco.

Adicionalmente, a metanálise bayesiana mostrou-se vantajosa em superar a limitação da análise tradicional, que muitas vezes se baseia apenas no valor de P, propenso a gerar falso-positivos. Com os cálculos de FPRP e BFDP, foi possível identificar associações com maior precisão, oferecendo uma compreensão mais robusta da influência genética na fisiopatologia do câncer oral. A utilização de redes gene-gene e proteína-proteína reforçou a importância de genes como *VEGF*, *IL10*, *TNFA*, *IL4*, *IL6* e *IL8* nesse processo.

Entretanto, algumas limitações foram identificadas, como a ausência de significância estatística em alguns estudos metanalíticos, que não necessariamente reflete a ausência de relevância clínica. Além disso, a falta de estratificação de dados sobre fatores como hábitos de vida, idade e histórico clínico dificultou uma análise mais abrangente dos fatores de risco. Tais lacunas indicam a necessidade de estudos futuros com uma maior variedade de dados e coortes mais detalhadas.

Por fim, o estudo contribui de forma significativa para o campo da genética aplicada ao câncer oral, porém, ressalta-se a necessidade de novas investigações que considerem outras variantes genéticas e fatores ambientais. Com mais pesquisas, será possível ampliar a compreensão sobre a interação entre fatores genéticos e ambientais no risco de câncer oral, e desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

REFERÊNCIAS

- ABATI, Silvio *et al.* Oral cancer and precancer: A narrative review on the relevance of early diagnosis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 17, n. 24, p. 1–14, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph17249160>
- ABEL, E. L. *et al.* Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: Fundamentals and applications. **Nature Protocols**, v. 4, n. 9, p. 1350–1362, 27 ago. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.120>
- AL-HABBOUBI, Heba H. *et al.* Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population. **European Cytokine Network**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 154–158, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1684/ecn.2011.0289>
- AUER, Paul L.; LEAL, Suzanne M. From exomes to genomes: Challenges and solutions in population-based genetic association studies. **European Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 395–396, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.206>
- AWANG, M. N. Betel quid and oral carcinogenesis. **Singapore Medical Journal**, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 589–593, 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00006534-199003000-00075>
- BABIUCH, Karolina *et al.* Evaluation of proinflammatory, nf-kappab dependent cytokines: Il-1 α , Il-6, Il-8, and TNF- α in tissue specimens and saliva of patients with oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 3, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm9030867>
- BERNZWEIG, Eric *et al.* Nicotine and Smokeless Tobacco effects on gingival and Peripheral Blood Mononuclear Cells. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 246–252, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02435.x>
- BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- BUEXM, Luisa Aguirre *et al.* CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LÍNGUA E / OU ASSOALHO DE BOCA EM ESTÁDIO CLÍNICO INICIAL : FATORES PROGNÓSTICOS E ANÁLISE DE SOBREVIDA. [s. l.], v. 86, n. 6, p. 2005, 2010.
- CARLINI, Valentina *et al.* The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 14, n. June, p. 1–19, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
- CHAMBRONE, Leandro; ARMITAGE, Gary C. Commentary: Statistical Significance Versus Clinical Relevance in Periodontal Research: Implications for Clinical Practice. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 87, n. 6, p. 613–616, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150554>
- CHAMOLI, Ambika *et al.* Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. **Oral Oncology**, [s. l.], v. 121, n. April, p. 105451, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105451>

CHEN, Fang Chun *et al.* Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and risk of oral cancer: Evidence from a meta-analysis. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [s. l.], v. 14, n. 12, p. 7243–7249, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.12.7243>

CHEN, Pei Yin *et al.* LncRNA MEG3 inhibits self-renewal and invasion abilities of oral cancer stem cells by sponging miR-421. **Journal of the Formosan Medical Association**, [s. l.], v. 120, n. 4, p. 1137–1142, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.09.006>

COLQUHOUN, Heather L. *et al.* Scoping reviews: Time for clarity in definition, methods, and reporting. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 67, n. 12, p. 1291–1294, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.03.013>

COPPER, Marcel P. *et al.* Role of Genetic Factors in the Etiology of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, [s. l.], p. 6–9, 1995.

DE STEFANI, E. *et al.* Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract - II. Nutrients. **Oral Oncology**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 22–26, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(98\)00061-X](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(98)00061-X)

DERSIMONIAN, Rebecca; LAIRD, Nan. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled Clinical Trials**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 177–188, 1986. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)

DERSIMONIAN, Rebecca; LAIRD, Nan. Meta-analysis in clinical trials revisited. **Contemporary Clinical Trials**, [s. l.], v. 45, p. 139–145, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.09.002>

DING, H. *et al.* Associations between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and susceptibility to acute mountain sickness. **Journal of International Medical Research**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 2135–2144, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/030006051204000611>

DING, Yujie *et al.* Low expression of interleukin-1 receptor antagonist correlates with poor prognosis via promoting proliferation and migration and inhibiting apoptosis in oral squamous cell carcinoma. **Cytokine**, [s. l.], v. 179, n. April, p. 156595, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156595>

EFRON, Bradley; TIBSHIRANI, Robert. On testing the significance of sets of genes. **The Annals of Applied Statistics**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 107–129, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1214/07-aoas101>

EGGER, Matthias *et al.* Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **British Medical Journal**, [s. l.], v. 315, n. 7109, p. 629–634, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>

EVANGELOU, Evangelos; IOANNIDIS, John P.A. Meta-analysis methods for genome-wide association studies and beyond. **Nature Reviews Genetics**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 379–389, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg3472>

FERRARA, N.; GERBER, H.-P.; LECOUTER, J. The biology of VEGF and its

receptors. **Nature Medicine**, v. 9, n. 6, p. 669–676, jun. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>

HERNÁNDEZ, Gonzalo *et al.* Rapid progression from oral leukoplakia to carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. **Oral Oncology**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 87–90, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(02\)00009-X](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(02)00009-X)

HIGGINS, J. *et al.* Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: A critical appraisal of guidelines and practice. **Journal of Health Services Research and Policy**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 51–61, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1258/1355819021927674>

HOVING, S. *et al.* Early destruction of tumor vasculature in tumor necrosis factor- α -based isolated limb perfusion is responsible for tumor response. **Anti-Cancer Drugs**, v. 17, n. 8, p. 949–959, 1 set. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.cad.0000224450.54447.b3>

HUEDO-MEDINA, Tania B. *et al.* Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² Index? **Psychological Methods**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 193–206, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/1082-989X.11.2.193>

HUNG, Li Chen *et al.* Assessment of the risk of oral cancer incidence in a high-risk population and establishment of a predictive model for oral cancer incidence using a population-based cohort in Taiwan. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 17, n. 2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph17020665>

HUSSAIN, Syed Rizwan *et al.* Association of interleukin-10 (A1082G) gene polymorphism with oral squamous cell carcinoma in north Indian population. **Journal of Genetics**, [s. l.], v. 95, n. 2, p. 249–255, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12041-016-0626-1>

INCA. **Diagnóstico precoce do câncer**. [S. l.: s. n.], 2022. ISSN 00185469.v. 42

INCA. Intervalo De Tempo Entre O Diagnóstico E O Início Do Tratamento Oncológico Dos Casos De Câncer De Lábio E Cavidade Oral. **INCA**, [s. l.], v. 25, n. 8, p. 3075–3086, 2020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232020000803075&tlng=pt

IOANNIDIS, John P.A. Calibration of credibility of agnostic genome-wide associations. **American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics**, [s. l.], v. 147, n. 6, p. 964–972, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30721>

IRANI, Soussan. New Insights into Oral Cancer—Risk Factors and Prevention: A Review of Literature Abstract. **International Journal of Preventive Medicine**, [s. l.], v. 8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM>

JAN, R.; CHAUDHRY, G.-S. Understanding Apoptosis and Apoptotic Pathways Targeted Cancer Therapeutics. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 9, n. 2, p. 205–218, 1 jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.15171/apb.2019.024>

JEFFERIES, S. *et al.* The role of genetic factors in predisposition to squamous cell cancer of the head and neck. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 79, n. 5–6, p. 865–867, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690138>

JENG, J. H.; CHANG, M. C.; HAHN, L. J. Role of areca nut in betel quid-associated chemical carcinogenesis: Current awareness and future perspectives. **Oral Oncology**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 477–492, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(01\)00003-3](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(01)00003-3)

JIA, Yingxian *et al.* Associations of common IL-4 gene polymorphisms with cancer risk: A meta-analysis. **Molecular Medicine Reports**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 1927–1945, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6822>

JOSEPHS, S. F. *et al.* Unleashing endogenous TNF-alpha as a cancer immunotherapeutic. **Journal of Translational Medicine**, v. 16, n. 1, 31 ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1611-7>

JOUKOV, V. *et al.* A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. **The EMBO Journal**, v. 15, n. 2, p. 290–298, jan. 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1996.tb00359.x>

KAVVOURA, Fotini K.; IOANNIDIS, John P.A. Methods for meta-analysis in genetic association studies: A review of their potential and pitfalls. **Human Genetics**, [s. l.], v. 123, n. 1, p. 1–14, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0445-9>

KONTOMANOLIS, Emmanuel N. *et al.* Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: A review. **Anticancer Research**, [s. l.], v. 40, n. 11, p. 6009–6015, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21873/anticancer.14622>

KRUSCHKE, John K.; LIDDELL, Torrin M. The Bayesian New Statistics: Hypothesis testing, estimation, meta-analysis, and power analysis from a Bayesian perspective. **Psychonomic Bulletin and Review**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 178–206, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1221-4>

LADJEVAC, Nevena *et al.* The Role of IL-17 in the Pathogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 12, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24129874>

LEE, Young Ho. Meta-analysis of genetic association studies. **Annals of Laboratory Medicine**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 283–287, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.3.283>

LENKA, Sudhansubala; BHUYAN, Sanat Kumar; BHUYAN, Ruchi. Deregulation of cytokine affecting oral neutrophil subsets in oral cancer. **Medical Oncology**, [s. l.], v. 40, n. 11, p. 1–5, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02190-8>

LEUCHT, Stefan *et al.* Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 266, n. 6, p. 477–480, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0715-4>

LEUNG, D. *et al.* Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. **Science**, v. 246, n. 4935, p. 1306–1309, 8 dez. 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.2479986>

LIU, Ru Yue *et al.* Role of Interleukin-10 Promoter Polymorphisms in Oral Cancer Susceptibility: A Meta-Analysis. **Cancer Investigation**, [s. l.], v. 39, n. 5, p. 390–400, 2021.

Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07357907.2021.1900217>

LIU, Xiaoping *et al.* Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 11, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112062>

LÔ, Karissa Karen Ricarte. Estadiamento clínico de tumores de cavidade oral e de orofaringe nos Registros Hospitalares Brasileiros, 2000-2013. **INCA**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 31, 2018. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2016.09.008><http://dx.doi.org/10.1007/s00412-015-0543-8><http://dx.doi.org/10.1038/nature08473><http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2009.01.007><http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2012.10.008><http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-2212>

LOPEZ-LABADY, Jeaneth; BOLOGNA-MOLINA, Ronell; VILLARROEL-DORREGO, Mariana. Expression of Interleukin-1 β and Interleukin-8 in Oral Potentially Malignant Disorders and Carcinomas. **Frontiers in Oral Health**, [s. l.], v. 2, n. September, p. 1–6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/froh.2021.649406>

MAJUMDAR, Arunabha *et al.* **An efficient Bayesian meta-analysis approach for studying cross-phenotype genetic associations**. [S. l.: s. n.], 2018. ISSN 15537404.v. 14 Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007139>

MANDAL, Raju Kumar *et al.* Vascular endothelial growth factor 936 C>T polymorphism increased oral cancer risk: Evidence from a meta-analysis. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 543–547, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2013.0020>

MONTERO, Pablo H.; PATEL, Snehal G. Cancer of the Oral Cavity. **Surgical Oncology Clinics of North America**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 491–508, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>

MARINO, M. W. *et al.* Characterization of tumor necrosis factor-deficient mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 15, p. 8093–8098, 22 jul. 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.15.8093>

MORO, Juliana da Silva *et al.* Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. eAO4248, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4248>

MUNAFÒ, Marcus R.; FLINT, Jonathan. Meta-analysis of genetic association studies. **Trends in Genetics**, [s. l.], v. 20, n. 9, p. 439–444, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2004.06.014>

NAMAZI, Abolfazl *et al.* Association of interleukin-10 -1082 A/G (rs1800896) polymorphism with susceptibility to gastric cancer: meta-analysis of 6,101 cases and 8,557 controls. **Arquivos de Gastroenterologia**, [s. l.], v. 55, n. 1, p. 33–40, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-18>

NIE, H. *et al.* Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF- α in rheumatoid arthritis. **Nature Medicine**, v. 19, n. 3, p. 322–328, 10 fev. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nm.3085>

NUZZO, Regina. Statistical errors. **Nature**, [s. l.], v. 506, n. 3, p. 379–380, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-012267351-1/50023-7>

OLSSON, A.-K. et al. VEGF receptor signalling ? in control of vascular function. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 7, n. 5, p. 359–371, maio 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrm1911>

OZTURK, Kaan *et al.* Association of 5'UTR polymorphism of secretory phospholipase A2 group IIA (PLA2G2A) gene with prostate cancer metastasis. **Gene**, [s. l.], v. 742, n. February, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144589>

PHAROAH, Paul D.P. *et al.* Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 33–36, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ng853>

PILLAI, Radhakrishna; BALARAM, Prabha; REDDIAR, Kannan Sankara. Pathogenesis of oral submucous fibrosis. Relationship to risk factors associated with oral cancer. **Cancer**, [s. l.], v. 69, n. 8, p. 2011–2020, 1992. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920415\)69:8<2011::AID-CNCR2820690802>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920415)69:8<2011::AID-CNCR2820690802>3.0.CO;2-B)

POLZ-DACEWICZ, Małgorzata *et al.* Salivary and serum IL-10, TNF- α , TGF- β , VEGF levels in oropharyngeal squamous cell carcinoma and correlation with HPV and EBV infections. **Infectious Agents and Cancer**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1–8, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0093-6>

REZAEI, Farzad *et al.* Polymorphisms and Oral Cancer Susceptibility : A Systematic Review and Meta-Analysis. [s. l.], v. 8, 2021.

REZAEI, Farzad; DOULATPARAST, Delnaz; SADEGHI, Masoud. Common Polymorphisms of Interleukin-10 (-1082A/G, -592A/C, and -819C/T) in Oral Cancers: An Updated Meta-Analysis. **Journal of Interferon and Cytokine Research**, [s. l.], v. 40, n. 7, p. 357–369, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jir.2019.0145>

RIEGER, P. T. The biology of cancer genetics. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 20, n. 3, p. 145–154, ago. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.soncn.2004.04.001>

ROSKOSKI, R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 62, n. 3, p. 179–213, jun. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.01.006>

SAHARINEN, P. et al. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis. **Trends in Molecular Medicine**, v. 17, n. 7, p. 347–362, 1 jul. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.01.015>

SBCO. **Conheça os tipos de câncer de boca**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://sbco.org.br/conheca-os-tipos-de-cancer-de-boca/>. Acesso em: 26 set. 2024.

SCHMIEDEL, Benjamin J *et al.* HHS Public Access. [s. l.], v. 175, n. 6, p. 1701–1715, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.022>. Impact

SETHI, G. TNF: A master switch for inflammation to cancer. **Frontiers in Bioscience**, v. Volume, n. 13, p. 5094, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.2741/3066>

SHAHI, Yadvendra; MUKHERJEE, Sayali; SAMADI, Fahad M. Interaction of tobacco chewing and smoking habit with interleukin 6 promoter polymorphism in oral precancerous lesions and oral cancer. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s. l.], v. 278, n. 10, p. 4011–4019, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06620-z>

SHARMA, Upma *et al.* Genetic variations of IL-10: Identification of novel variations and evaluation of the impact of the SNPs/haplotype in the promoter region with the progression of Oral Squamous Cell Carcinoma in Indian population. **Cytokine**, [s. l.], v. 103, n. October 2017, p. 99–108, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.09.016>

SHIH, Liang Chun *et al.* Interaction of Interleukin-16 Genotypes with Betel Quid Chewing Behavior on Oral Cancer in Taiwan. **In Vivo**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 1759–1764, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21873/invivo.11969>

SUNG, Hyuna *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

SUTTON, A. J.; ABRAMS, K. R. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. **Statistical Methods in Medical Research**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 277–303, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1191/096228001678227794>

TALSETH-PALMER, Bente A.; SCOTT, Rodney J. Genetic variation and its role in malignancy. **International Journal of Biomedical Science**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 158–171, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.59566/ijbs.2011.7158>

TRANBY, Eric P. *et al.* Oral Cancer Prevalence, Mortality, and Costs in Medicaid and Commercial Insurance Claims Data. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, [s. l.], v. 31, n. 9, p. 1849–1857, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0114>

VALASTYAN, S.; WEINBERG, ROBERT A. Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. **Cell**, v. 147, n. 2, p. 275–292, out. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.024>

VALENCIA, X. *et al.* TNF downmodulates the function of human CD4+CD25hi T-regulatory cells. **Blood**, v. 108, n. 1, p. 253–261, 1 jul. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-4567>

VAN LOO, G.; BERTRAND, M. J. M. Death by TNF: a road to inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 23, 15 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00792-3>

VIVAS, Monica Chavez; VILLAMARÍN-GUERRERO, Héctor Fabio; SANCHEZ, Carlos Alberto. Interleukin-10 (IL-10) 1082 promoter polymorphisms and plasma IL-10 levels in patients with bacterial sepsis. **Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 50–57, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2478/rjim-2020-0033>

WACHOLDER, Sholom *et al.* Assessing the probability that a positive report is false: An approach for molecular epidemiology studies. **Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 94, n. 1, p. 59–65, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/kjz001>

l.], v. 96, n. 6, p. 434–442, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djh075>

WAKEFIELD, Jon. A bayesian measure of the probability of false discovery in genetic epidemiology studies. **American Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 81, n. 2, p. 208–227, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/519024>

WANG, Ping *et al.* Association of three promoter polymorphisms in interleukin-10 gene with cancer susceptibility in the Chinese population: A meta-analysis. **Oncotarget**, [s. l.], v. 8, n. 37, p. 62382–62399, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18220>

WELTI, J. *et al.* Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. **Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 8, p. 3190–3200, 1 ago. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI70212>

WHITTEMORE, Alice S. Assessing environmental modifiers of disease risk associated with rare mutations. **Human Heredity**, [s. l.], v. 63, n. 2, p. 134–143, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000099185>

WILLS-KARP, M.; FINKELMAN, F. D. Untangling the Complex Web of IL-4- and IL-13-Mediated Signaling Pathways. **Science Signaling**, v. 1, n. 51, p. pe55–pe55, 17 dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scisignal.1.51.pe55>

WHO. **Oral Health**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>. Acesso em: 26 set. 2024.

YAMADA, Y. *et al.* Molecular Cloning of a Novel Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF-D. **Genomics**, v. 42, n. 3, p. 483–488, 1 jun. 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4774>

YANG, Lan *et al.* Association of IL-8-251A>T polymorphisms with oral cancer risk: evidences from a meta-analysis. **Tumor Biology**, [s. l.], v. 35, n. 9, p. 9211–9218, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2193-5>

YANG, Yunlong; CAO, Yihai. The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease. **Seminars in Cancer Biology**, [s. l.], v. 86, n. P3, p. 251–261, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.03.011>

YAO, J.-G. *et al.* Genetic variation in interleukin-10 gene and risk of oral cancer. **Clinica Chimica Acta**, v. 388, n. 1-2, p. 84–88, 1 fev. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.10.012>

YASASVE, Madhavan *et al.* Unravelling the emerging carcinogenic contaminants from industrial waste water for prospective remediation by electrocoagulation – A review. **Chemosphere**, [s. l.], v. 307, n. P3, p. 136017, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136017>

YOU, Yuehua *et al.* Association between IL-10 polymorphisms (-1082A/G,-592A/C and-819T/C) and oral cancer risk. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. 13187–13194, 2015.

ZHAO, Su Feng *et al.* VEGF +936C/T and +460C/T gene polymorphisms and oral cancer risk: A meta-analysis. **Molecular Biology Reports**, [s. l.], v. 40, n. 12, p. 6637–6643, 2013.

Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2778-x>