



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA
FACULDADE DE MEDICINA**

ABEL PENHA MESQUITA

**ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIANTES GENÉTICAS
RELACIONADAS AO RISCO DE HEPATOCARCINOMA POR MEIO
DE ABORDAGENS BAYESIANAS**

**ALTAMIRA
2024**

ABEL PENHA MESQUITA

**ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIANTES GENÉTICAS
RELACIONADAS AO RISCO DE HEPATOCARCINOMA POR MEIO
DE ABORDAGENS BAYESIANAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Medicina da UFPA, Campus de
Altamira, como requisito parcial para obtenção de
grau de Bacharel em Medicina.

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

**ALTAMIRA
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)

M578a Mesquita, Abel Penha.
 Análise da associação entre variantes genéticas relacionadas ao
 risco de hepatocarcinoma por meio de abordagens bayesianas /
 Abel Penha Mesquita. — 2024.
 x, 49 f. : il. color.

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

 1. Neoplasias hepáticas. 2. Câncer hepático. 3.
 Polimorfismos. 4. Fatores de risco. 5. Biomarcadores. I.
 Título.

CDD 599.935

ABEL PENHA MESQUITA

**ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIANTES GENÉTICAS
RELACIONADAS AO RISCO DE HEPATOCARCINOMA POR MEIO
DE ABORDAGENS BAYESIANAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Medicina da UFPA, Campus de
Altamira, como requisito parcial para obtenção de
grau de Bacharel em Medicina.

Examinador:

Nota:

Data:

Examinador:

Nota:

Data:

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha Família, meu pai, Catarino das Chagas Correia Mesquita; minha mãe, Lurdinete Penha Mesquita; e ao meu irmão, Gabriel Penha Mesquita. Saber do apoio de todos eles significa muito para mim, é deles que consigo sustento, força e coragem. Tudo isso que sou e que ainda posso ser é graças ao esforço e incentivo de cada um de vocês!

AGRADECIMENTOS

Meu sincero obrigado:

Primeiramente a Deus, por estar sempre ao meu lado, cuidando e me guardando. Tudo isso que tenho e que sou, é graças à Ele. Sentir sua presença e suas ações me alegra dia e noite. E continuarei neste caminho, com fé, força e coragem!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Felipe Rodolfo Pereira da Silva, pela paciência e por todo o respeito, certamente és um docente de extrema qualidade, que desde o primeiro dia de projeto, soube entender quais eram minhas dificuldades, tendo, assim, todo cuidado em me ensinar e ajudar em conceitos que para mim eram novidades. Obrigado por acreditar em mim, me dando a oportunidade de ser aluno de iniciação científica por 2 vezes seguidas, e ter compartilhado conhecimentos aprofundados na área da pesquisa científica. Quero agradecer de todo o coração, também, por sempre estar aberto a sanar minhas dúvidas e questionamentos constantes nesses 2 anos de projetos, que mesmo com problemas de tempo na faculdade e empecilhos pessoais da minha parte, soube gerir bem o tempo proposto, seja com conversas rápidas, seja em longas conversas, sempre me incentivando a fazer o certo em meio ao medo que muitas das vezes partiu de uma imaturidade acadêmica e/ou profissional da minha parte, personalidade essa, que vem mudando e sendo moldada, e és, como meu orientador, parte desse processo. Lembro que em nossas primeiras conversas, havia sempre aquelas lembranças nostálgicas sobre sua época de graduando, sobre sua experiência na pesquisa e sua experiência com orientadores, reiterando o desejo que já tinha, naquela época, de ser um excelente orientador no futuro. Por isso, destaco que, o futuro chegou, e já és um excelente orientador, um excelente Doutor.

Ao Prof. Dr. José Rogério Souza Monteiro, gostaria de agradecer imensamente, primeiramente, por ter aceitado participar da banca examinadora, e em segundo, por ter me inspirado logo no início da faculdade, desde o segundo semestre, onde foi meu tutor. Ali eu já sabia que terias que participar de alguma forma no meu TCC, e assim cumpro com uma promessa que fiz para mim mesmo. És inspirador em todos os aspectos, como docente e como pessoa, posso conversar com alegria por horas com você. Outro motivo primordial de agradecimento, é o fato de teres sido uma ponte importantíssima na minha participação do projeto onde fui autor e que hoje se

tornou meu TCC, apresentando-me ao meu Orientador. Lembro até hoje, do dia que me levantei incomodado da minha cadeira por não ter nenhum projeto na carreira acadêmica e ter ido até você. Fostes acolhedor e me instruiu com excelência. Muito Obrigado Doutor.

À Prof. Dra. Karynne de Nazaré Lins de Brito, gostaria de agradecer por ter aceitado participar da banca examinadora. Lembro-me de seus ensinamentos desde o meu primeiro semestre, afinal, jamais esquecemos do primeiro professor que nos deu aula na faculdade, ainda mais sendo de Bioquímica. E mesmo tendo poucos tempos de conversa, sei que és uma grande docente desta instituição, onde jamais haverá limite de conhecimento, sendo alguém que sempre busca evoluir e crescer como docente, com o objetivo de somar ainda mais na instituição. Muito Obrigado Doutora.

À Universidade Federal do Pará – campus Altamira, por toda gestão e empenho para encaminhar seus alunos para um futuro melhor.

Ao curso de Medicina – campus Altamira, pela oportunidade que tem me dado e pela competência na organização, certamente continuará sendo um curso que formará grandes Médicos para a cidade de Altamira e, também para todo o Brasil.

À minha família, destaco novamente a importância e o amor que sinto por cada um deles.

“Pois é preciso crer afoitamente que o que é, é.”

Vicent Van Gogh

RESUMO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é considerado a segunda causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo. Variações genéticas estão associadas ao risco de CHC, questão que tem sido objeto de diversas metanálises. No entanto, as metanálises têm uma limitação importante na probabilidade de dados falsos positivos. Daqui em diante, este estudo teve como objetivo avaliar o nível de notabilidade nas metanálises por meio de uma abordagem bayesiana. Uma busca sistemática foi realizada por metanálises com associações entre polimorfismos genéticos e CHC. Os cálculos para a Probabilidade de Taxa Falso-Positiva (FPRP) e a Probabilidade Bayesiana de Falsa Descoberta (BFDP) foram realizados para avaliar a notabilidade com um poder estatístico de 1,2 e 1,5 de Odds Ratio a uma probabilidade prévia de 10^{-3} e 10^{-5} . A qualidade dos estudos foi avaliada pelos critérios de Veneza. Como análises adicionais, as redes gene-gene e proteína-proteína foram projetadas para esses genes e produtos. Como resultados, encontramos 33 estudos metanalíticos sobre 45 polimorfismos ocorrendo em 35 genes. Foram obtidos um total de 1.280 valores para FPRP e BFDP. Destacaram-se setenta e cinco para FPRP (5,86%) e 95 para BFDP (14,79%). Em conclusão, os polimorfismos nos genes CCND1, CTLA4, EGF, IL6, IL12A, KIF1B, MDM2, MICA, miR-499, MTHFR, PNPLA3, STAT4, TM6SF2 e XPD foram considerados biomarcadores dignos de nota para o risco de CHC.

Palavras-chave: Neoplasias hepáticas. Câncer hepático. Polimorfismos. Fatores de risco. Biomarcadores.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is considered as the second cause of cancer-related deaths worldwide. Genetic variations are associated with HCC risk, an issue that has been the subject of several meta-analyses. However, meta-analyses have an important limitation on the likelihood of false positive data. Henceforth, this study aimed to assess the level of noteworthiness in the meta-analyses by means of a Bayesian approach. A systematic search was performed for meta-analyses with associations between gene polymorphisms and HCC. 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^{-5} . The quality of studies was evaluated by the Venice criteria. As additional analyses, the gene-gene and protein-protein networks were designed for these genes and products. As results, we found 33 meta-analytic studies on 45 polymorphisms occurring in 35 genes. A total of 1,280 values for FPRP and BFDP were obtained. Seventy-five for FPRP (5.86%) and 95 for BFDP (14.79%) were noteworthy. In conclusion, the polymorphisms in *CCND1*, *CTLA4*, *EGF*, *IL6*, *IL12A*, *KIF1B*, *MDM2*, *MICA*, *miR-499*, *MTHFR*, *PNPLA3*, *STAT4*, *TM6SF2*, and *XPD* genes were considered as noteworthy biomarkers for HCC risk.

Key-words: Liver neoplasms. Hepatic cancer. Polymorphisms. Risk Factors. Biomarkers.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
2. JUSTIFICATIVA.....	12
3. OBJETIVOS.....	14
3.1 GERAL.....	14
3.2 ESPECÍFICOS.....	14
4. REFERENCIAL TEÓRICO	14
4.1 HEPATOCARCINOMA.....	14
4.2 FATORES GENÉTICOS RELACIONADOS AO CHC	15
4.3 METANÁLISE EM ESTUDOS GENÉTICOS.....	18
4.4 ABORDAGEM BAYESIANA.....	20
5. METODOLOGIA DA PESQUISA	22
5.1 PROTOCOLOS	22
5.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA	22
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	22
5.4 EXTRAÇÃO DE DADOS	22
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
5.6 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE	24
5.7 ANÁLISES ADICIONAIS	25
6. RESULTADOS.....	25
6.1 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	25
6.2 CÁLCULOS BAYESIANOS	27
6.3 RESULTADO DOS CRITÉRIOS DE VENEZA	32
6.4 REDES GENE-GENE E PROTEÍNA-PROTEÍNA.....	33
7. DISCUSSÃO	34
REFERÊNCIAS.....	49

1. INTRODUÇÃO

O CHC é o tipo histológico mais comum de câncer de fígado, responsável pela maioria da incidência e mortalidade de pacientes diagnosticados com neoplasia hepática (ZHANG et al., 2022), cuja incidência da doença permanece aumentada na Ásia e na África (KONYN; AHMED; KIM, 2021). O risco de incidência cumulativa estimado para CHC em 2018 foi de 6,6 por 100.000 homens e 3,4 por 100.000 mulheres na América do Norte, corroborando os dados de que nos Estados Unidos as taxas de incidência de CHC foram maiores em homens em comparação com mulheres (FRAGER; SCHWARTZ, 2020).

Vários fatores de risco intervêm na patogênese e progressão do CHC, sendo a infecção pelos vírus da hepatite B e/ou C (HBV e HCV, respectivamente) responsável por 80% dos casos mundiais (MCGLYNN; PETRICK; EL-SERAG, 2021). Além disso, o diagnóstico de doença hepática gordurosa não alcoólica, o consumo de álcool e as síndromes metabólicas estão relacionados com o risco de desenvolvimento de CHC (CHOUDHARY; DUSEJA, 2021).

Devido à alta heterogeneidade do CHC como doença, a análise molecular para essa neoplasia e sua probabilidade de transformação maligna forneceu uma ferramenta para diagnóstico patológico e triagem (PARADIS, 2021). Dentro da triagem molecular, polimorfismos em genes envolvidos na patogênese da doença têm recebido intenso olhar de pesquisadores na tentativa de identificar possíveis biomarcadores candidatos ao CHC (YANG et al., 2021).

Um gene candidato para triagem de risco de CHC é o Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 4 (*STAT4*), que tem um papel crucial na ativação de células T *helper* 1 (*Th1*) na promoção da resposta imune do hospedeiro mediada por células (ZHU et al., 2018). O polimorfismo rs7574865 no gene *STAT4* foi associado ao risco de CHC, cujo genótipo homozigoto mutante promove a ocorrência e progressão do CHC (WANG et al., 2022).

Além disso, resultados de outros genes candidatos estão disponíveis na literatura. Por exemplo, o polimorfismo rs2279744 no proto-oncogene *MDM2* (*MDM2*)

que representa uma mudança de uma timina para guanina na posição 309 do gene e foi associado ao aumento do risco de CHC na população asiática (HOSEN et al., 2021). Resultados semelhantes no polimorfismo rs4444903 no gene do Fator de Crescimento Epidérmico (*EGF*) também mostraram o aumento do risco de CHC em pacientes cirróticos com hepatite C genotípicos com o alelo mutante e o genótipo mutante homozigoto nessa variação genética (BAGHDADI et al., 2020).

A literatura traz uma quantidade maior de informações sobre variações genéticas relacionadas ao risco de CHC que os autores realizaram por caso-controle (REUKEN et al., 2019), associação genômica ampla (SAWAI et al., 2018) e metanálises (LUO et al., 2019). A metanálise é considerada uma ferramenta estatística potente para investigar a associação entre variações genéticas e risco de doença. No entanto, a metanálise tem uma séria limitação relacionada com a ocorrência de dados falso-positivos com base no valor p como nível de significância e a ausência de relevância (MAJUMDAR et al., 2018).

Para resolver este problema, abordagens Bayesianas podem ser aplicadas em dados obtidos de metanálises, onde dois cálculos foram desenvolvidos, a probabilidade de relatório falso positivo (FPRP) (WACHOLDER 2004) e a probabilidade Bayesiana de falsa descoberta (BFDP) (WAKEFIELD et al., 2007). Vendo a quantidade de dados para metanálises sobre polimorfismos genéticos e risco de CHC, a probabilidade de dados falsos positivos e a necessidade de identificar possíveis biomarcadores moleculares úteis para triagem e avaliação de CHC, realizamos essa reavaliação sistemática com abordagens bayesianas. Este trabalho traz os dados do artigo publicado na revista Gene (FI: 3.5) (MESQUITA et al., 2023) em que são apresentados os resultados.

2. JUSTIFICATIVA

O CHC é um tumor altamente maligno, que dobra o seu volume a cada 180 dias em média (O'CONNOR et al., 2018) caracterizando-se como um problema de saúde global e principal causa de mortalidade entre pacientes com cirrose (EL-SERAG; RUDOLPH, 2017).

Os conhecimentos na área de polimorfismos genéticos e o risco de desenvolvimento e progressão de CHC têm crescido ao decorrer da evolução da medicina, pois se trata de um tipo de câncer que possui as variantes genéticas como um dos fatores de risco em sua gênese e progressão.

Embora diversos estudos utilizando variadas metodologias busquem demonstrar a relação entre variantes genéticas e o risco de CHC, os resultados mostram-se falhos pelo número amostral reduzido gerando dados falso-positivos ou falso-negativos (DAHL et al., 2019). Nessa perspectiva os estudos de metanálise têm sido cada vez mais empregados em análise genética pela sua maior capacidade de associação de dados anulando os chamados "efeitos curtos" acarretados por estudos com número amostral reduzido (LOHMUELLER et al., 2003).

Os estudos de metanálise representam o topo da evidência científica sendo esta considerada uma ferramenta indispensável para a síntese de dados conflitantes disponíveis na literatura (LEUCHT et al., 2016). Por se valerem de métodos não dispendiosos, os estudos de metanálise vêm como uma alternativa de produção científica de alta qualidade em meio à falta de financiamento e crise científica brasileira que ameaçam o futuro da pesquisa no país (DA CUNHA BUSTAMANTE, 2023).

No entanto, a metanálise tem uma limitação importante em seus resultados, como já mencionado. Essa limitação é referente ao valor P como limiar de confiabilidade que pode ser apontado como um potencial falha na interpretação de uma metanálise. De fato, um achado estatístico significativo não depende apenas do valor significativo de P, mas também da prévia probabilidade de que a associação entre o polimorfismo genético e a alteração fenotípica seja real e do poder estatístico do teste aplicado sendo necessária revalidação dos dados por abordagem Bayesiana (WACHOLDER, 2004).

Portanto, este trabalho valida os achados publicados em estudos de metanálises sobre a influência de variantes genéticas em genes de citocinas e quimiocinas e o risco de HCC por meio de abordagem Bayesiana com a indicação de polimorfismos como possíveis biomarcadores moleculares para a doença.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Verificar a notoriedade dos dados sobre polimorfismos em mediadores inflamatórios e o risco de desenvolvimento e progressão de hepatocarcinoma por meio de cálculos metanalíticos de abordagem Bayesiana.

3.2 Específicos

Identificar polimorfismos em mediadores inflamatórios que venha a ser potenciais biomarcadores para o risco de desenvolvimento e progressão de hepatocarcinoma por meio de cálculos metanalíticos de abordagem Bayesiana;

Revalidar os achados publicados de metanálises sobre polimorfismos em genes de mediadores inflamatórios significativamente associados ao risco de desenvolvimento e progressão de hepatocarcinoma;

Verificar a veracidade das evidências disponíveis nas metanálises coletadas sobre diferentes polimorfismos em genes de mediadores inflamatórios e o risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma;

Determinar a taxa de relatos falsos-positivos acerca das metanálises disponíveis sobre variantes genéticas em mediadores da resposta imune e o risco de hepatocarcinoma;

Analisar a qualidade dos estudos incluídos na metanálise de abordagem Bayesiana por meio de critério de qualidade metodológico específico.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Hepatocarcinoma

O CHC é um tumor epitelial derivado dos hepatócitos e seu parênquima, sendo formado por células neoplásicas arranjadas em um padrão trabecular ou acinar em

meio a pouca quantidade de estroma, por isso sua consistência é ligeiramente amolecida (PIMENTA, MASSABKI, 2010).

O CHC é um dos tumores mais importantes por sua frequência e morbimortalidade associada. É a terceira causa de morte por câncer e se desenvolve fundamentalmente em pacientes com cirrose hepática com graus avançados de fibrose. As causas mais frequentes são o vírus da hepatite C, o vírus da hepatite B e o álcool, embora as aflatoxinas constituam outra causa importante em nível mundial, sobre todos os países nas vias de desenvolvimento. Por outro lado, em países desenvolvidos, a doença hepática grave não alcoólica é uma causa emergente de CHC (MARTÍNEZ et. al, 2016). Assim, também, observa-se fatores genéticos associado à patologia.

O câncer hepático predomina no sexo masculino, uma vez que há maior prevalência do vírus B e de hepatopatias crônicas em homens, maior prevalência de alcoolismo, assim como maior acúmulo de ferro (DE CAMPOS, 2011).

4.2 Fatores genéticos relacionados ao CHC

O fígado é um alvo muito raro de síndromes clássicas de predisposição ao câncer (TOMASO, 2010). A variabilidade genética tem sido bastante discutida como um importante fator para o desenvolvimento de CHC, uma vez que muitos dos pacientes expostos a fatores de risco conhecidos, nunca chegam a desenvolver cirrose e CHC. Assim como, uma minoria significativa de casos desenvolve CHC sem apresentar nenhum fator de risco (BALDISSERA et al., 2016; EL-SERAG; RUDOLPH, 2007).

Portanto, predisposições para o CHC são observadas em vários genes. A exemplo, temos o gene da ciclina D1, CCND1, localizado no cromossomo 11q13, que desempenha um papel importante na regulação da progressão do ciclo celular e tem propriedades oncogênicas. A ciclina D1 frequentemente é expressa em uma variedade de cânceres, incluindo carcinoma hepatocelular (CHC), como resultado da amplificação genética. A relação entre o alelo variante e a suscetibilidade ao CHC e o resultado clínico-patológico foi investigada, em estudo caso-controle, em 97 pacientes de CHC de Taiwan e 35 indivíduos de controle. Todos os nove pacientes homozigotos para o alelo G (genótipo GG) tinham tumores pouco diferenciados, mas essa

associação não foi estatisticamente significativa, talvez devido à pequena amostra (ZHANG et al., 2002).

Já no gene Antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA4) é desempenhado um papel importante na regulação negativa da proliferação e ativação das células T e, portanto, participa da imunidade antitumoral e da vigilância do câncer. Além disso, é composto por quatro exons que codificam domínios funcionais separados: sequência líder, domínio extracelular, domínio transmembrana e domínio citoplasmático. Foi Genotipado rs231775 em estudo de caso-controle independente de 864 pacientes com CHC e 864 indivíduos de controle. Nos modelos de regressão logística multivariada, CTLA4O, genótipo da variante A/G +49 foi associado a um risco aumentado (AA vs GG) de 1,43 vezes (IC de 95% = 0,94–2,17) para CHC. Conclui-se que, os resultados sugerem que CTLA4, rs231775, pode servir como um marcador comum de suscetibilidade ao câncer hepático (HU et al., 2010).

O gene humano MDM2 localizado no cromossomo 12q13-14 com tamanho genômico de 34 kb compreende dois promotores, promotor constitutivo e promotor entronco responsivo a p53. Embora o MDM2 raramente sofra mutação, ele é altamente polimórfico. Recentemente, em estudo, foi descrito um SNP funcional de ocorrência natural (National Center for Biotechnology Information Single Nucleotide Polymorphism Identification Number: dbSNP ID: rs2279744) no promotor intrônico de resposta p53 do gene MDM2, denominado SNP309 (c.-5 + 309 T > G), com mudança de base de T para G. O SNP está localizado 309 pares de bases (pb) a jusante do íntron 1 no promotor do MDM2 (BOND et al., 2004). Em estudo caso-controle em população turca o polimorfismo SNP309 do MDM2 foi investigado em 110 indivíduos confirmados com CHC e 110 indivíduos controle sem câncer pareados em idade, sexo, tabagismo e consumo de álcool usando um ensaio de polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição de reação em cadeia da polimerase. Em conclusão, os achados sugerem que o alelo G do promotor MDM2 SNP309 está associado à presença de CHC na população turca (AKKIZ et al., 2010).

Já o gene contendo o domínio da fosfolipase semelhante à patatina 3 (PNPLA3), também conhecido como adiponectina, codifica uma proteína transmembrana composta de 481 aminoácidos e é expressa na membrana do

hepatócito, que pode regular o metabolismo lipídico, mediadores inflamatórios e assim por diante (NOMAIR et al., 2021; GAVRIL et al., 2021). O PNPLA3, localizado nos braços longos (q) (22q.13.31) do cromossomo humano 22, pertence à família da fosfolipase semelhante à patatina e é altamente expresso no fígado e na gordura (XIANG et al., 2021; KANDA et al., 2020). Atualmente, vários estudos estão preocupados com a associação de polimorfismos do gene PNPLA3 como na doença hepática gordurosa não alcoólica (MANSOOR et al., 2021; SALARI et al., 2021; STASINOU et al., 2022) e na cirrose hepática (SHAO et al., 2022).

Em estudo caso-controle que incluiu 484 pacientes com CHC e 487 controles, a análise de regressão logística foi realizada para estudar as associações dos polimorfismos do gene PNPLA3 com a suscetibilidade ao CHC. Na análise geral, quatro polimorfismos genéticos (rs738409, rs3747207, rs4823173 e rs2896019) em PNPLA3 foram rastreados. Em análise estratificada, descobriu-se que todos os quatro SNPs estavam relacionados ao aumento da suscetibilidade ao CHC em indivíduos com idade > 55 anos. Na análise de haplótipos, o haplótipo GAAG foi significativamente associado ao aumento da suscetibilidade ao CHC (OR = 1,25, IC 95% = 1,03–1,53, $p = 0,023$, FDR- $p = 0,046$). Além disso, notou-se que rs738409 foi significativamente correlacionado com alfa-fetoproteína (AFP) ($p = 0,007$), e pacientes com CHC com o genótipo GG apresentaram um nível mais alto de AFP (GONG et al., 2022).

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina pleiotrópica que é expressa em muitas células inflamatórias em resposta a diferentes tipos de estímulos, regulando uma série de processos biológicos. O gene IL-6 é polimórfico nas regiões de flanqueamento 5' e 3' e mais de 150 polimorfismos de nucleotídeo único foram identificados até agora. Polimorfismos genéticos de IL-6 podem afetar os resultados de várias doenças, onde a presença de altos níveis de IL-6 circulante for correlacionada ao estágio e/ou à progressão da própria doença (GIANNITRAPANI et al., 2013), incluindo o CHC. Em particular, a IL-6 é uma citocina envolvida na regulação de vários processos celulares, incluindo proliferação e diferenciação, e desempenha um papel fundamental na resposta de fase aguda e no controle do equilíbrio entre as vias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. O gene IL-6 está localizado no cromossomo 7p21 (BOWCOCK et al., 1988).

Como exemplo, em estudo de caso-controle, foi realizada uma investigação para associar um o polimorfismo no gene IL-6 e a suscetibilidade ao carcinoma hepatocelular (CHC) relacionado ao HBV em uma população chinesa Han. Um total de 900 pacientes com infecção crônica pelo HBV, incluindo 505 pacientes com CHC relacionado ao HBV e 395 pacientes infectados pelo HBV sem CHC foram inscritos. Os resultados não indicaram associação significativa entre o polimorfismo rs1800796 e o risco de CHC relacionado ao VHB em todos os indivíduos; no entanto, uma diferença significativa foi identificada em indivíduos do sexo masculino. Sob o modelo dominante, indivíduos do sexo masculino com o alelo G (CG/GG) têm maior suscetibilidade ao CHC relacionado ao HBV do que aqueles com genótipo CC após o ajuste de fatores de confusão ($P = 0,012$, razão de chances [OR] 1,68, intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 1,15–2,42). Resultados sugerem que o polimorfismo rs1800796 do gene IL-6 estava associado à suscetibilidade ao CHC relacionado ao VHB em uma população masculina chinesa Han (TANG et al., 2014).

Assim, nos últimos anos vários estudos vêm demonstrando que para além dos fatores virais e secundários, os fatores genéticos apresentam contribuições significativas para o desenvolvimento deste carcinoma. Por meio de anomalias cromossômicas, como deleções e duplicações de genes, que podem contribuir para uma maior susceptibilidade para este carcinoma. (MAGALHÃES, 2013).

Visto o papel preponderante da participação de polimorfismos genéticos no risco de CHC, é necessário um estudo que reavalie os dados sobre variantes genéticas e o risco de CHC.

4.3 Metanálise em estudos genéticos

A identificação de correlações genéticas entre características complexas e doenças pode fornecer informações etiológicas úteis e ajudar a priorizar possíveis relações causais (BULIK-SULLIVAN et al., 2015). Embora diversos estudos usando metodologias como caso - controle (WU et al., 2019; CHEN et al., 2006; WANG et al., 2017) ou associação genômica (TRÉPO et al., 2022; LI et al., 2014; ZHU, 2017) têm buscado esclarecer a relação entre polimorfismos genético e hepatocarcinoma, os resultados mostram se falhos pelo número amostral reduzido gerando dados falso-

positivos ou falso negativos (DAHL et al., 2019). Um dos principais desafios que impedem a estimativa da correlação genética a partir dos dados do estudo de associação genômica com os métodos atuais é a falta de disponibilidade de dados genotípicos no nível individual para variantes gênicas raras (TABANGIN; WOO; MARTIN, 2009).

Apesar dos polimorfismos genéticos serem uma ferramenta amplamente utilizada, existem limitações, especialmente referentes ao tamanho amostral, que podem inviabilizar o desenvolvimento deste tipo de estudo (IOANNIDIS; TRIKALINOS; KHOURY, 2006). Nessa perspectiva os estudos de metanálise têm sido cada vez mais empregados em análise genética pela sua maior capacidade de associação de dados anulando os chamados "efeitos curtos" que estudos com número amostral reduzido acarretam (LOHMUELLER et al., 2003).

A metanálise é uma ferramenta estatística utilizada para agregar resultados de estudos tornando-se comum e com crescente interesse, especialmente no campo de estudos em genética humana, devido à dificuldade existente em se obter resultados robustos, confiáveis e replicáveis nestes tipos de estudos (MUNAFÒ; FLINT, 2004). Quando o tamanho amostral é elevado (em cerca de centenas de participantes) mesmo alelos raros podem ser identificados com sucesso. Contudo para muitos estudos de associação, a incapacidade em fornecer evidências convincentes – como valores de *Odds Ratio* (OR) maiores que 1,5 para um polimorfismo associado ao câncer de mama (PHAROAH et al., 2002), por exemplo – indica falhas metodológicas associadas ao tamanho amostral que podem ser anuladas pela metanálise.

A informação principal obtida por meio de metanálise em estudos de polimorfismos genéticos é o valor de *Odds Ratio* usado para quantificar a associação de dados. O cálculo de OR neste tipo de metanálise pode ser obtido por meio do modelo de efeito-fixado (MANTEL; HAENSZEL, 1956), modelo estatístico mais confiável por assumir variação mínima entre os estudos ou do modelo de efeitos aleatórios (DERSIMONIAN; LAIRD, 1986), modelo estatístico menos confiável por assumir variados pesos entre os estudos com maior divergência estatística (DERSIMONIAN; LAIRD, 2015; KAVVOURA; IOANNIDIS, 2008).

Contudo, outros cálculos adicionais fornecem dados relevantes à metanálise. Por exemplo, tem-se o valor de heterogeneidade estatística que define a variação estatística entre os estudos por meio do cálculo do teste do qui-quadrado baseado no teste Q de Cochran (I^2) (HIGGINS et al., 2002) influenciando diretamente no modelo estatístico aplicado aos dados (HUEDO-MEDINA et al., 2006). Além desse cálculo, tem-se os valores de viés de publicação (caracterizados como erros na busca sistemática dos estudos que comporão a metanálise os quais podem invalidar os resultados) sendo obtido pelos testes de regressão linear de Egger (EGGER et al., 1997) e pelo teste de Begg (BEGG; MAZUMDAR, 1994).

Metanálises com foco em polimorfismos genéticos estão disponíveis na literatura trazendo informações esclarecedoras sobre a associação destas alterações genéticas e o risco da doença (WHITE et al., 2008; ZHANG et al., 2016; TANG et al., 2019). Percebe-se, portanto, a maior confiabilidade e acurácia de resultados devido a elevada capacidade de associação de dados feita pela metanálise. Esta associação vem a permitir o correto direcionamento do enfoque no desenvolvimento de marcadores moleculares para a doença destacando assim a importância do desenvolvimento deste tipo de estudo em análise genética.

4.4 Abordagem bayesiana

Revisões sistemáticas e metanálises em avaliações genéticas são uma fonte de dados confiáveis pela combinação dos resultados disponíveis na literatura trazendo novos achados robustos e acurados (MUNAFÓ E FLINT, 2004). Especificamente, a metanálise é relevante para detectar quaisquer efeitos individuais por aumento do poder de associação e tem sido usada no teste de nível genético para associação de 38 variantes raras (LIU et al., 2014) ou associação genômica (EVANGELOU; IOANNIDIS et al., 2013).

No entanto, a metanálise tem uma limitação importante representada pelo que alguns autores chamam de taxa de falso positivo e propõe 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 um potencial falha na interpretação de uma metanálise. Quando os autores e leitores consideram o valor P,

isoladamente, como o único ponto de precisão, vários dados podem se tornar falsos positivos devido à limitação estatística que influencia o valor P e, portanto, esse índice possivelmente não seja confiável como a comunidade científica considera (NUZZO, 2014).

De fato, um achado estatístico significativo não depende apenas do valor significativo de P, mas também da prévia probabilidade de que a associação entre o polimorfismo genético e a alteração fenotípica seja real e do poder estatístico do teste aplicado (WACHOLDER, 2004). Para verificar os possíveis dados de taxa de falsos positivos em metanálises e associações genômicas, foram desenvolvidos os cálculos bayesianos específicos denominados FRPR (*False-Positive Report Probability*) e BDFP (*Bayesian False Discovery Probability*) (COLQUHOUND et al., 2019).

Primeiramente, o teste FRPR avalia a probabilidade de uma associação não verdadeira entre o fator e a doença (WACHOLDER et al., 2004) e foi introduzido como meio de avaliar se a força de associação era “digna de nota” e como critério de verificação para leitores e autores se certificarem da possível interpretação superestimada de dados significativos que provavelmente não refletem uma associação verdadeira (EFRON et al., 2004). Após o desenvolvimento do teste FRPR, observou-se uma maior preocupação com a taxa de dados falso-positivos que culminou com o desenvolvimento do teste BDFP (WAKEFIELD, 2007) que difere do teste FRPR pelo uso de variáveis fixas permitindo que a taxa de falsas descobertas sejam controladas (WHITTEMORE, 2007).

Ambos os testes diferem dos chamados métodos frequentistas que se valem invariavelmente do valor significativo de P tornando-se testes com análises mais diretas, intuitivas e informativas (KRUSCHKE; LIDDELL, 2018). Neste contexto, um estudo de abordagem bayesiana com enfoque nas metanálises disponíveis acerca de polimorfismos genéticos em mediadores inflamatórios e periodontite dá-se necessário para validação dos achados observados e direcionamento em futuras pesquisas que foquem no desenvolvimento de marcadores moleculares para esta patologia.

5. METODOLOGIA DA PESQUISA

Este projeto tratou-se de um estudo de caráter descritivo analítico de metanálise com estatística Bayesiana. Por ser um trabalho de caráter de revisão sistemática não necessitou de submissão para Comitês de Ética.

5.1 Protocolos

Este estudo seguiu o protocolo *PRISMA* (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) proposto por Moher et al. (2009).

5.2 Estratégia de pesquisa

Houve a recuperação da literatura nas seguintes bases de dados médicas e científicas: Google Scholar, Medline, Pubmed, Web of Science. A busca se concentrou em estudos publicados antes de 12 de dezembro de 2023. Uma combinação específica de palavras-chave e operadores são utilizadas na pesquisa: “*hepatocellular carcinoma*”, “*HCC*”, “*hepatic cancer*”, “*polymorphism*” “*genetic variation*” e “*meta-analysis*”. Nenhuma restrição de idioma foi aplicada nesta busca de estratégia, para verificar a possibilidade de coletar qualquer estudo adicional. Além disso, as referências dos estudos incluídos foram recuperadas para identificação de estudo elegível em potencial.

5.3 Critérios de inclusão

Para serem incluídos nas análises, os estudos atenderam aos seguintes critérios de inclusão: (1) ter realizado uma avaliação metanalítica sobre carcinoma hepatocelular e variações genéticas; (2) informar o número de estudos incluídos nas metanálises, o total de participantes caso e controle nas avaliações gerais, o valor da *Odds Ratio* (OR) com 95% de Intervalos de Confiança (IC) e o valor de *p* para a associação teste. Foram excluídos os artigos identificados que: (1) não abordaram o tema variações genéticas e risco de CHC; (2) não utilizaram métodos estatísticos específicos e corretos para calcular os resultados da metanálise.

5.4 Extração de dados

Houve a coleta dos dados seguindo um formulário padronizado com a seguinte ordem: (1) autor e ano, (2) gene, (3) variante, (4) comparação, (5) avaliação, (6) número de publicações no estudo meta-analítico, (7) total de participantes caso e

controle para cada avaliação, (8) valor de *Odds Ratio* (OR) com 95% de Intervalos de Confiança (IC) e (9) valor p para os cálculos das metanálises. Os dados foram coletados a partir das análises estatísticas, cujas informações se encontrarão plotadas em planilha Excel.

5.5 Análise estatística

Usou-se duas abordagens bayesianas para avaliar a robustez da evidência relatada, a probabilidade de relatório falso positivo (FPRP) e a probabilidade bayesiana de descoberta falsa (BFDP). Em primeiro lugar, FPRP é uma análise que analisa a probabilidade de associações não verdadeiras entre os loci suscetíveis e a doença (Wacholder 2004). O valor FPRP é derivado dos seguintes parâmetros: (1) π – o indicador da probabilidade anterior para uma associação verdadeira, (2) o menor valor α onde o teste é digno de nota ou o valor P obtido dos estudos, (3) $1 - \beta$, que indica o poder estatístico para o achado ser digno de nota, com rejeição da hipótese nula. Então, o FPRP pode ser calculado pela equação abaixo:

$$FPRP = \alpha (1 - \pi) / \{\alpha (1 - \pi) + (1 - \beta)\}$$

O valor de α pode ser substituído pelo p-valor observado e $(1 - \beta)$ é calculado a partir de uma equação específica disponibilizada por Wacholder (2004). Nesta sinopse de campo, dois valores pré-especificados para as probabilidades a priori (10^{-3} e 10^{-5}) se aplicaram aos dados. Eles seriam, respectivamente, aproximados dos valores esperados para um gene candidato ou um gene aleatório. Portanto, abrimos a possibilidade de realizar o julgamento do próprio leitor sobre as evidências apresentadas para um locus. Wacholder (2004) indicou três valores para OR (1,2, 1,5, 2,0), que foram considerados válidos para um achado digno de nota. Tendo em conta os resultados do OR incluídos neste estudo, com o valor mediano próximo de 1,2 e 1,5, optou-se por ambos os valores (ou seja, 1,2 e 1,5). O nível de corte para FPRP é definido em 0,2 conforme descrito anteriormente na literatura.

Em segundo lugar, usou-se, também, o cálculo BFDP. Onde permite a descrição de uma notabilidade por meio da medida de uma falsa descoberta e uma falsa não descoberta, com base metodológica sólida, como informação complementar para FPRP [Wakefield 2007]. De acordo com a literatura, o nível de corte para BFDP é definido em 0,8, derivado da suposição de que uma falsa não descoberta é quatro vezes mais cara que uma falsa descoberta [Wakefield 2007]. BFDP é explicado pela seguinte equação, onde PO é a probabilidade prévia de não associação e ABF é o fator de Bayes aproximado, que pode ser deduzido de OR e SE:

$$\text{BFDP} = (\text{ABF} \times \text{PO}) / (\text{ABF} \times \text{PO} + 1) \quad \text{PO} = \pi_0 / (1 - \pi_0)$$

Da mesma forma, o BFDP foi calculado com base em ambas as probabilidades anteriores (10^{-3} e 10^{-5}). Além disso, todos os cálculos de acompanhamento para derivar o BFDP foram realizados com a planilha Excel lançada por Wakefield (2007).

5.6 Avaliação de qualidade

Para verificar a qualidade das metanálises incluídas, ocorreu a aplicação de uma avaliação pelos critérios de Veneza (IOANNIDIS, 2008). Essa avaliação compreende a classificação dos estudos nas notas A, B e C para atribuição do nível de credibilidade classificado como forte, moderado ou fraco, respectivamente. Para isso, utilizou-se das seguintes categorias para embasar a classificação:

[1] Evidência total, que pode ser avaliada pelo tamanho da amostra do estudo incluído. As notas A, B e C foram atribuídas para tamanho amostral > 1.000 , entre 100 e 1.000 e < 100 , respectivamente;

[2] Replicação da associação, avaliada pelo índice de grau de heterogeneidade (I^2) em que foram atribuídas as notas A, B e C para os valores de $I^2 < 25\%$, $25\% \leq I^2 < 50\%$ e $\geq 50\%$, respectivamente;

[3] Proteção de viés, em que a nota A foi atribuída ao estudo sem risco de viés de publicação ou risco improvável de ser interferido por esse viés; a nota B atribuída à

presença provável, mas não detectada, de viés de publicação no estudo; e o grau C se algum viés foi detectado no estudo. Se os dados para viés de publicação não estivessem disponíveis, a magnitude da associação também era avaliada para considerar a presença de viés protetor; assim, a nota C foi atribuída à associação com valor de OR <1,15.

Usando esses critérios, o nível de credibilidade do estudo será definido como alto (notas A, apenas), intermediário (notas A e B, apenas) e baixo (pelo menos uma nota C).

5.7 Análises adicionais

Uma rede gene-gene foi construída a partir de uma “lista de sementes” de genes fornecida por um usuário obtida de outros bancos de dados de conhecimento preciso de vias biológicas (KEGG) e InterPro com o GeneMania (versão 3.3). Além disso, o banco de dados STRING 10.5 esteve em utilização para a construção de uma rede proteína-proteína, na qual uma pontuação de interação mínima necessária se definiu como 0,7 para alta confiança e não houve mais de cinco interações definidas para exibição.

6. RESULTADOS

6.1 Pesquisa bibliográfica

A busca bibliográfica trouxe o quantitativo de 1.601 artigos por meio das palavras-chave combinadas. Após as etapas de remoção, triagem e seleção de duplicatas, 33 estudos de metanálise atenderam aos critérios de inclusão e compuseram os resultados.

Encontramos estudos metanalíticos sobre 45 polimorfismos que ocorrem em 35 genes: Ciclina D1 (*CCND1*) – rs603965 (ZHAO et al., 2015), ciclooxigenase 2 (*Cox2*) – rs689466 (BU e ZHAO, 2013), Proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (*CTLA4*) – rs231775 (EL AWADY et al., 2022), Citocromo P450 família 1 subfamília A membro 1 (*CYP1A1*) – rs4646903 (YU et al., 2015), Citocromo P450 família 2 subfamília E membro 1 (*CYP2E1*) – *PstI* | *RsaI* (LIU et al., 2014), *EGF* – rs4444903

(JIANG et al., 2015), Receptor de morte na superfície celular Fas (*Fas*) – rs3740286 (LIU et al., 2014), Glutathione S-transferase P1 (*GSTP1*) – rs16595 (ZHAO et al., 2016), Homeostático regulador de ferro (*HFE*) - rs1800562 (JIN et al., 2010), Antígeno leucocitário humano (*HLA*)-*DR* - alelo *07/alelo *12/alelo *15 (LIN et al 2010), *HLA-DQ* - alelo *02 /* Alelo 03/* Alelo 0502 (XIN et al., 2011), *HLA-DP* – rs3077/rs927735 (ZHANG et al., 2015), Interferon (*IFN*) – rs2430561 (ZHOU et al., 2015), Interleucina-6 (*IL*) 6 – rs1800795 (AN et al., 2020), *IL12A* – rs568408 (KONG et al., 2020), *IL12B* – rs3212227 (KONG et al., 2020), *IL18* – rs187238 (XIAO et al 2018), *IL28B* – rs12979860/rs8099917 (QIN et al., 2018), membro da família Kinesin 1B (*KIF1B*) – rs17401966 (LUO et al., 2019), proto-oncogene MDM2 (*MDM2*) – rs2279744 (MERCHANT et al., 2022), Epóxido hidrolase microsomal (*mEH*) – rs1051740 (ZHONG et al., 2013), cadeia A relacionada à classe I do complexo principal de histocompatibilidade (*MICA*) – rs2596542 (KUANG et al., 2019), micro-RNA (*miR*) - 146 – rs910164 (ZHENG et al., 2017), *miR-196a2* – rs11614913 (ZHENG et al., 2017), *miR-499* – rs3746444 (ZHENG et al., 2017), Superóxido dismutase de manganês (*MnSOD*) – rs4880 (MENG e SHI, 2016), Metilenotetrahydrofolato Redutase (*MTHFR*) – rs1801131/rs1801133 (QIN et al., 2013), NAD(P)H quinona desidrogenase 1 (*NQO1*) – rs1800566 (FAN et al., 2014), Domínio de fosfolipase semelhante a patatina contendo 3 (*PNPLA3*) – rs378409 (HUANG et al., 2019), *STAT4* – rs7574865 (ZHANG et al., 2017), membro 2 da superfamília transmembrana 6 (*TM6SF2*) – rs58542926 (TANG et al., 2019), fator de necrose tumoral (*TNF*) – rs1800629/rs361525/rs1800630 (WEI et al., 2011), supressor de tumor p53 (*TP53*) – rs1042522 (DUAN e LI, 2017), Complementação de xeroderma pigmentoso grupo D (*XPB*) – rs13181/rs1799793 (ZHOU et al., 2021) e Grupo 1 de complementação cruzada de reparo de raios X (*XRCC1*) – rs25487 (WANG et al., 2014).

As metanálises incluíram avaliações de dados gerais, população asiática, caucasiana, africana, mista, estudos em pacientes hospitalares e populacionais, estudos genéticos relativos ou não ao equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (*HWE*), estudos de alta e baixa qualidade e diferentes tamanhos de amostra. Algumas metanálises incluíram estudos sobre pacientes com cirrose e hepatite viral como participantes controle.

6.2 Cálculos Bayesianos

Coletamos 321 valores significativos de OR com IC de 95% das metanálises incluídas. Estratificamos os valores de OR para aqueles que possuem valor de $p < 0,0001$ com 142 valores (Tabela 1) e aqueles que possuem valor de p entre 0,05 e 0,0001 com 179 valores. Os dados permitiram o cálculo de 1.280 valores para FPRP e 642 valores para BFDP. Desses resultados para FPRP e BFDP, destacaram-se 75 (5,86%) e 95 (14,79%), respectivamente.

Juntos, os cálculos de FPRP e BFDP mostraram que os seguintes genes e variantes eram dignos de nota: *CCND1* – rs603965 (ZHAO et al., 2015), *CTLA4* – rs231775 (EL AWADY et al., 2022), *EGF* – rs4444903 (JIANG et al., 2015), *IL6* – rs1800795 (AN et al., 2020), *IL12A* – rs568408 (KONG et al., 2020), *KIF1B* – rs17401966 (LUO et al., 2019), *MDM2* – rs2279744 (MERCHANT et al., 2022), *MICA* – rs2596542 (KUANG et al., 2019), *miR-499* – rs3746444 (ZHENG et al., 2017), *MTHFR* – rs1801133 (QIN et al., 2013), *PNPLA3* – rs378409 (HUANG et al., 2019), *STAT4* – rs7574865 (ZHANG et al., 2017), *TM6SF2* – rs58542926 (TANG et al., 2019) e *XPD* – rs13181 (ZHOU et al., 2021).

Nos cálculos do FPRP, para o OR de 1,2 na probabilidade anterior de 10^{-3} , encontramos 13 valores dignos de nota (1,01%) e para o OR de 1,2 na probabilidade anterior de 10^{-5} , identificamos 11 valores dignos de nota (0,86). %). Por outro lado, para os cálculos de OR de 1,5 nas probabilidades anteriores de 10^{-3} e 10^{-5} , encontramos 36 (2,81%) e 15 (1,17%) valores dignos de nota, respectivamente.

No BFDP, os cálculos na probabilidade, a priori, de 10^{-3} tiveram 63 (9,81%) valores dignos de nota, e na probabilidade, a priori, de 10^{-5} , os dados trouxeram 32 (4,98%) valores que apresentaram notabilidade. Apenas os dados com valor de $p < 0,0001$ apresentaram destaque para FPRP e/ou BFDP, conforme mostra a tabela 1.

Tabela 1 - Resultados de metanálise de estudos observacionais; variantes genéticas com significância estatística (valor $p < 0,0001$), avaliadas como dignas de nota pela probabilidade de relatório falso-positivo (FPRP) ou probabilidade de falsa descoberta bayesiana (BFDp).

									FPRP valores em probabilidade anterior						BFDp	28
Autor e ano	Gene	Variante	Comparação	Avaliação	Nº de publicações	Total de casos/controle	OR (95% CI)	pvalue para metanálises	Poder OR		OR 1.2	OR 1.5		OR 1.5	OR 1.5	OR 1.5
An 2020	IL6	rs1800795	GG vs CC+GC	Não – italianos Caucasianos	2	217/221	3.26 (2.29- 4.65)	<0.00001	0.000	0.000	0.800	0.998	0.008	0.431	0.000	0.001
El Awdary 2022	CTLA4	rs231775	G vs A	Sem HWE	1	298/330	1.99 (1.43- 2.77)	<0.001	0.001	0.047	0.971	1.000	0.491	0.990	0.628	0.994
			AG+GG vs AA	Sem HWE	1	149/165	2.40 (1.53- 3.78)	<0.001	0.001	0.021	0.991	1.000	0.881	0.999	0.855	0.998
Fan 2014	NQO1	rs1800566	TT+TC vs CC	Geral	2	779/816	1.46 (1.19- 1.81)	<0.001	0.037	0.597	0.938	0.999	0.482	0.989	0.994	0.999
				Hospitalar	2	612/649	1.46 (1.19- 1.81)	<0.001	0.037	0.597	0.938	0.999	0.482	0.989	0.944	0.999
			CC+TC vs TT	Geral	3	779/816	1.62 (1.25- 2.09)	<0.001	0.010	0.277	0.952	0.999	0.462	0.987	0.865	0.998
Huang 2019	PNPLA3	rs378409	C vs G	Geral	17	3154/7176	0.64 (0.53- 0.77)	<0.0001	0.003	0.333	0.465	0.989	0.007	0.403	0.102	0.919
				Caucasianos	10	2041/4890	0.56 (0.46- 0.67)	<0.0001	0.000	0.028	0.032	0.770	0.000	0.001	0.000	0.002
			GG vs CC+GG	Geral	17	3154/7176	2.32 (1.76- 3.06)	<0.0001	0.000	0.001	0.626	0.994	0.003	0.202	0.000	0.023
				Caucasianos	10	2041/4890	2.74 (2.02- 3.71)	<0.0001	0.000	0.000	0.603	0.993	0.001	0.127	0.000	0.001
			GC+GG vs CC	Geral	17	3154/7176	0.66 (0.53- 0.82)	0.0001	0.018	0.464	0.909	0.999	0.274	0.974	0.855	0.998
					10	2041/4890	0.57 (0.45- 0.71)	<0.0001	0.000	0.081	0.600	0.993	0.006	0.394	0.028	0.740
Jiang 2015	EGF	rs4444903	G vs A	Geral	16	2475/5381	1.38 (1.17- 1.63)	<0.05	0.050	0.837	0.750	0.997	0.152	0.947	0.885	0.998
				Africanos	2	153/165	3.60 (2.55- 5.08)	<0.001	0.000	0.000	0.605	0.994	0.001	0.090	0.000	0.000
				Alta qualidade	9	1688/4339	1.18 (1.08- 1.29)	<0.001	0.644	1.000	0.297	0.977	0.214	0.965	0.945	0.999
				Alta qualidade / Asiáticos	6	1487/3003	1.17 (1.06- 1.29)	<0.001	0.694	1.000	0.700	0.996	0.619	0.994	0.988	1.000
				Hospitalar / Asiáticos	15	2358/3930	1.44 (1.21- 1.72)	<0.001	0.022	0.674	0.722	0.996	0.079	0.895	0.702	0.996
				Hospitalar / Asiáticos	9	2018/2638	1.16 (1.06- 1.27)	<0.001	0.768	1.000	0.632	0.994	0.569	0.992	0.986	1.000
				Hospitalar / Outros	6	340/1292	2.08 (1.44- 2.98)	<0.001	0.001	0.037	0.980	1.000	0.636	0.994	0.706	0.996
				CLD/Asiáticos	5	1055/1424	1.17 (1.03- 1.32)	<0.001	0.660	1.000	0.942	0.999	0.915	0.999	0.997	1.000
				CDL/Outros	7	340/1272	1.98 (1.41- 2.79)	<0.001	0.002	0.56	0.978	1.000	0.627	0.994	0.764	0.997
				Nº de casos ≥100	10	2195/3868	1.26 (1.03- 1.53)	<0.001	0.311	0.961	0.984	1.000	0.953	1.000	0.998	1.000
				Nº de casos ≥100/Asiáticos	8	1945/3538	1.13 (1.04- 1.24)	<0.001	0.898	1.000	0.917	0.999	0.908	0.999	0.998	1.000
				Nº de casos <100	6	280/1513	1.74 (1.43- 2.12)	<0.001	0.000	0.070	0.255	0.972	0.001	0.052	0.002	0.200
				Nº de casos <100/Asiáticos	1	73/117	1.70 (1.11- 2.59)	<0.001	0.052	0.280	0.996	1.000	0.980	1.000	0.995	1.000
				Nº de casos <100/Outros	5	207/1396	1.75 (1.41- 2.18)	<0.001	0.000	0.085	0.610	0.994	0.007	0.414	0.031	0.761
			GA vs AA	Africanos	2	153/165	2.11 (1.21- 3.67)	<0.05	0.023	0.113	0.997	1.000	0.986	1.000	0.993	1.000
				Baixa qualidade	7	787/1042	1.45 (1.02- 2.07)	<0.05	0.149	0.574	0.996	1.000	0.986	1.000	0.998	1.000
				Baixa qualidade/Outros	4	256/390	1.88 (1.25- 2.82)	<0.05	0.015	0.138	0.993	1.000	0.943	0.999	0.980	1.000
				Hospitalar/Outros	6	340/1292	1.61 (1.16- 2.25)	<0.05	0.043	0.339	0.992	1.000	0.940	0.999	0.990	1.000
				Controles saudáveis	8	1153/1708	1.35 (1.05- 1.72)	<0.05	0.170	0.803	0.989	1.000	0.950	0.999	0.996	1.000
				CDL	12	1395/2696	1.36 (1.09- 1.70)	<0.05	0.136	0.805	0.981	1.000	0.896	0.999	0.993	1.000
				CDL/Outros	7	340/1272	1.55 (1.12- 2.16)	<0.05	0.065	0.423	0.993	1.000	0.958	1.000	0.994	1.000
				Nº de casos ≥100/Outros	2	250/330	1.62 (1.08- 2.44)	<0.05	0.075	0.356	0.996	1.000	0.983	1.000	0.996	1.000
			GG vs AA	Geral	16	2475/5381	1.96 (1.43- 2.68)	<0.05	0.001	0.047	0.959	1.000	0.347	0.982	0.496	0.990
				Asiáticos	9	2018/3655	1.40 (1.14- 1.71)	<0.05	0.065	0.750	0.937	0.999	0.586	0.992	0.967	1.000
				Europeus	2	62/438	2.51 (1.11- 5.71)	<0.05	0.039	0.110	0.999	1.000	0.996	1.000	0.997	1.000
				Africanos	2	153/165	9.34 (4.61- 18.91)	<0.05	0.000	0.000	0.989	1.000	0.741	0.997	0.002	0.180
				Alta qualidade	9	1688/4339	1.36 (1.11- 1.67)	<0.05	0.116	0.825	0.966	1.000	0.802	0.998	0.988	1.000
								Alta qualidade/Asiáticos	0.176	0.830	0.987	1.000	0.942	0.992	0.996	1.000

Tabela 1. Continuação

	Baixa qualidade	7	787/1042	3.06 (1.62- 5.76)	<0.05	0.002	0.014	0.996	1.000	0.975	1.000	0.957	1.000
	Baixa qualidade/Asiáticos	3	531/652	1.59 (1.05- 2.43)	<0.05	0.093	0.394	0.997	1.000	0.988	1.000	0.997	1.000
	Baixa qualidade/Outros	4	256/390	5.67 (3.52- 9.14)	<0.05	0.000	0.000	0.920	0.999	0.042	0.815	0.000	0.000
	Hospitalar	15	2358/3930	2.10 (1.49- 2.96)	<0.05	0.001	0.027	0.970	1.000	0.453	0.988	0.485	0.990
	Hospitalar/Asiáticos	9	2018/2638	1.38 (1.11- 1.71)	<0.05	0.101	0.777	0.970	1.000	0.806	0.998	0.988	1.000
	Hospitalar/Outros	6	340/1292	3.77 (2.07- 6.88)	<0.05	0.000	0.001	0.994	1.000	0.920	0.999	0.610	0.994
	Controles saudáveis	8	1153/1708	1.44 (1.11- 1.86)	<0.05	0.019	0.679	0.630	0.994	0.045	0.825	0.991	1.000
	Controles saudáveis/Asiáticos	5	998/1254	1.47 (1.09- 1.97)	<0.05	0.087	0.554	0.991	1.000	0.947	0.999	0.994	1.000
	CDL	12	1395/2696	2.58 (1.60- 4.16)	<0.05	0.001	0.13	0.992	1.000	0.885	0.999	0.813	0.998
	CDL/Asiáticos	5	1055/1424	1.77 (1.02- 3.06)	<0.05	0.082	0.277	0.998	1.000	0.993	1.000	0.998	1.000
	CDL/Outros	7	340/1272	3.53 (2.01- 6.20)	<0.05	0.000	0.001	0.992	1.000	0.887	0.999	0.516	0.991
	Nº de casos ≥100	10	2195/3868	1.66 (1.13- 2.43)	<0.05	0.048	0.301	0.995	1.000	0.968	1.000	0.993	1.000
	Nº de casos ≥100/Asiáticos	8	1945/3538	1.34 (1.08- 1.65)	<0.05	0.149	0.856	0.975	1.000	0.872	0.999	0.993	1.000
	Nº de casos <100	6	280/1513	2.82 (1.93- 4.13)	<0.05	0.000	0.001	0.946	0.999	0.145	0.944	0.010	0.493
	Nº de casos <100/Asiáticos	1	73/117	3.00 (1.27- 7.10)	<0.05	0.019	0.057	0.999	1.000	0.995	1.000	0.996	1.000
	Nº de casos <100/Outros	5	207/1396	2.78 (1.82- 4.25)	<0.05	0.000	0.002	0.978	1.000	0.516	0.991	0.146	0.945
GG+GA vs AA	Geral	16	2475/5381	1.53 (1.22- 1.92)	<0.05	0.018	0.432	0.931	0.999	0.358	0.982	0.885	0.999
	Asiáticos	9	2018/3655	1.20 (1.01- 1.43)	<0.05	0.500	0.994	0.988	1.000	0.977	1.000	0.999	1.000
	Africanos	2	153/165	3.69 (2.23- 6.10)	<0.05	0.000	0.000	0.984	1.000	0.614	0.994	0.051	0.842
	Misturado	3	242/1123	1.52 (1.08- 2.16)	<0.05	0.094	0.471	0.995	1.000	0.976	1.000	0.996	1.000
	Alta qualidade	9	1688/4339	1.26 (1.04- 1.52)	<0.05	0.305	0.966	0.981	1.000	0.942	0.999	0.997	1.000
	Baixa qualidade	7	787/1042	1.90 (1.17- 3.09)	<0.05	0.032	0.170	0.997	1.000	0.983	1.000	0.993	1.000
	Baixa qualidade/Outros	4	256/390	2.89 (1.98- 4.20)	<0.05	0.000	0.000	0.928	0.999	0.082	0.900	0.003	0.226
	Hospitalar	15	2358/3930	1.57 (1.21- 2.04)	<0.05	0.022	0.366	0.971	1.000	0.667	0.995	0.951	0.999
	Hospitalar/Outros	6	340/1292	2.31 (1.70- 3.14)	<0.05	0.000	0.003	0.861	0.998	0.030	0.755	0.006	0.395
	Controles saudáveis	8	1153/1708	1.40 (1.11- 1.76)	<0.05	0.093	0.723	0.977	1.000	0.845	0.998	0.989	1.000
	Controles saudáveis/Asiáticos	5	998/1254	1.36 (1.04- 1.79)	<0.05	0.186	0.758	0.993	1.000	0.974	1.000	0.998	1.000
	CDL	12	1395/2696	1.87 (1.30- 2.67)	<0.05	0.007	0.112	0.987	1.000	0.835	0.998	0.938	0.999
	CDL/Outros	7	340/1272	2.22 (1.64- 3.01)	<0.05	0.000	0.006	0.883	0.993	0.046	0.830	0.018	0.644
	Nº de casos ≥100	10	2195/3868	1.44 (1.07- 1.94)	<0.05	0.115	0.606	0.993	1.000	0.965	1.000	0.996	1.000
	Nº de casos <100	6	280/1513	1.79 (1.31- 2.45)	<0.05	0.006	0.135	0.978	1.000	0.673	0.995	0.890	0.999
	Nº de casos <100/Outros	5	207/1396	1.85 (1.28- 2.66)	<0.05	0.010	0.129	0.989	1.000	0.875	0.999	0.957	1.000
GG vs GA+AA	Geral	16	2475/5381	1.48 (1.20- 1.84)	<0.05	0.030	0.548	0.934	0.999	0.432	0.987	0.928	0.999
	Asiáticos	9	2018/3655	1.19 (1.06- 1.34)	<0.05	0.555	1.000	0.880	0.999	0.803	0.998	0.994	1.000
	Europeus	2	62/438	2.10 (1.07- 4.13)	<0.05	0.052	0.165	0.998	1.000	0.995	1.000	0.997	1.000
	Africanos	2	153/165	6.33 (3.39- 11.83)	<0.05	0.000	0.000	0.987	1.000	0.696	0.996	0.007	0.397
	Alta qualidade	9	1688/4339	1.22 (1.08- 1.38)	<0.05	0.396	0.999	0.798	0.997	0.610	0.994	0.985	1.000
	Alta qualidade/Asiáticos	6	1487/3003	1.22 (1.07- 1.38)	<0.05	0.396	0.999	0.798	0.997	0.610	0.994	0.985	1.000
	Baixa qualidade	7	787/1042	2.28 (1.23- 4.23)	<0.05	0.021	0.092	0.998	1.000	0.990	1.000	0.993	1.000
	Baixa qualidade/Outros	4	256/390	3.57 (1.94- 6.60)	<0.05	0.000	0.003	0.995	1.000	0.945	0.999	0.794	0.997
	Hospitalar	15	2358/3930	1.59 (1.27- 1.99)	<0.05	0.007	0.305	0.880	0.999	0.143	0.944	0.655	0.995
	Hospitalar/Asiáticos	9	2018/2638	1.23 (1.09- 1.39)	<0.05	0.346	0.999	0.724	0.996	0.476	0.989	0.975	1.000
	Hospitalar/Outros	6	340/1292	2.79 (1.72- 4.53)	<0.05	0.000	0.006	0.990	1.000	0.846	0.998	0.648	0.995

Tabela 1. Continuação

				CDL	12	1395/2696	1.74 (1.29- 2.36)	<0.05	0.008	0.170	0.978	1.000	0.648	0.995	0.912	0.999
				CDL/Asiáticos	5	1055/1424	1.19 (1.01- 1.40)	<0.05	0.540	0.997	0.985	1.000	0.973	1.000	0.999	1.000
				CDL/Outros	7	340/1272	2.73 (1.74- 4.28)	<0.05	0.001	0.010	0.993	1.000	0.908	0.999	0.418	0.986
				Nº de casos≥100	10	2195/3868	1.27 (1.01- 1.60)	<0.05	0.315	0.921	0.993	1.000	0.979	1.000	0.999	1.000
				Nº de casos≥100/Asiáticos	8	1945/3538	1.17 (1.04- 1.32)	<0.05	0.660	1.000	0.942	0.999	0.915	0.999	0.997	1.000
				Nº de casos<100	6	280/1513	2.28 (1.68- 3.10)	<0.05	0.000	0.004	0.873	0.999	0.037	0.794	0.010	0.501
				Nº de casos<100/Asiáticos	1	73/117	2.62 (1.20- 5.74)	<0.05	0.026	0.082	0.998	1.000	0.995	1.000	0.996	1.000
				Nº de casos<100/Outros	5	207/1396	2.22 (1.59- 3.10)	<0.05	0.000	0.011	0.949	0.999	0.210	0.964	0.131	0.938
Jin 2010	HFE	rs1800562	A vs G	Geral	9	2204/7352	1.50 (1.05- 2.14)	<0.05	0.109	0.500	0.996	1.000	0.981	1.000	0.997	1.000
				Controles saudáveis	7	866/3468	1.61 (1.08- 2.39)	<0.05	0.072	0.363	0.996	1.000	0.980	1.000	0.996	1.000
				Cirrose hepática como controle	4	450/890	3.41 (1.81- 6.41)	<0.05	0.001	0.005	0.996	1.000	0.963	1.000	0.895	0.999
			GA+AA vs GG	Cirrose hepática como controle	4	450/890	4.06 (2.08- 7.92)	<0.05	0.000	0.002	0.996	1.000	0.958	1.000	0.802	0.998
Kong 2020	IL12A	rs568408	A vs G	Outros	1	156/312	4.08 (2.44- 6.82)	<0.00001	0.000	0.000	0.982	1.000	0.546	0.992	0.017	0.638
			AG vs GG	Outros	1	68/150	4.84 (2.40- 9.78)	<0.00001	0.000	0.001	0.995	1.000	0.953	1.000	0.633	0.995
Kuang 2019	MICA	rs2596542	C vs T	Geral	14	4639/19254	0.76 (0.69- 0.83)	<0.001	0.020	0.998	0.000	0.005	0.000	0.000	0.000	0.011
				Asiáticos	9	4277/16253	0.75 (0.66- 0.85)	<0.001	0.049	0.967	0.118	0.931	0.007	0.407	0.002	0.191
				Europeus	5	623/3266	0.79 (0.69- 0.90)	<0.001	0.211	0.995	0.651	0.995	0.284	0.975	0.945	0.999
			CC vs TT	Geral	14	4639/19254	0.57 (0.48- 0.69)	<0.001	0.000	0.054	0.142	0.943	0.000	0.015	0.001	0.054
				Asiáticos	9	4277/16253	0.56 (0.45- 0.70)	<0.001	0.000	0.063	0.595	0.993	0.006	0.360	0.019	0.662
			CC vs CT+TT	Geral	14	4639/19254	0.77 (0.65- 0.91)	<0.001	0.177	0.955	0.924	0.999	0.694	0.996	0.985	1.0000
			CC+CT vs TT	Geral	14	4639/19254	1.57 (1.36- 1.81)	<0.001	0.000	0.265	0.005	0.325	0.000	0.000	0.000	0.004
				Asiáticos	9	4277/16253	1.61 (1.32- 1.96)	<0.001	0.002	0.240	0.550	0.992	0.009	0.464	0.094	0.912
				Europeus	5	623/3266	1.54 (1.22- 1.93)	<0.001	0.015	0.410	0.921	0.999	0.302	0.977	0.854	0.998
Lou 2019	KIF1B	rs17401966	AG vs AA	Geral	18	6185/8085	0.81 (0.75- 0.87)	<0.001	0.218	1.000	0.000	0.003	0.000	0.001	0.001	0.084
				Chineses	14	4705/5754	0.76 (0.66- 0.87)	<0.001	0.091	0.971	0.432	0.987	0.066	0.877	0.770	0.997
Merchant 2022	MDM2	rs2279744	G vs A	Geral	13	3062/3721	1.56 (1.32- 1.84)	<0.001	0.001	0.321	0.123	0.000	0.934	0.039	0.001	0.447
				Asiáticos	9	2695/3167	1.38 (1.19- 1.60)	<0.001	0.032	0.865	0.381	0.022	0.984	0.695	0.494	0.990
				Caucasianos	2	171/232	1.99 (1.49- 2.65)	<0.001	0.00	0.027	0.902	0.086	0.999	0.904	0.109	0.925
			GG vs GA+AA	Geral	13	3062/3721	1.52 (1.27- 1.81)	<0.001	0.004	0.441	0.395	0.006	0.985	0.371	0.118	0.930
				Asiáticos	9	2695/3167	1.42 (1.20- 1.69)	<0.001	0.029	0.731	0.730	0.097	0.996	0.915	0.761	0.997
			GG+GA vs AA	Geral	13	3062/3721	1.88 (1.48- 2.38)	<0.001	0.000	0.030	0.619	0.005	0.994	0.339	0.009	0.479
				Asiáticos	9	2695/3167	1.60 (1.28- 1.90)	<0.001	0.001	0.231	0.138	0.000	0.941	0.035	0.005	0.344
				Caucasianos	2	171/232	2.73 (1.74- 4.28)	<0.001	0.000	0.005	0.986	0.726	1.000	0.996	0.418	0.986
Tang 2019	TM6SF2	rs58542926	T vs C	Geral	4	1574/2264	1.62 (1.38- 1.90)	0.000	0.000	0.172	0.026	0.728	0.000	0.002	0.000	0.022
			CT+CC vs TT	Geral	4	1574/2264	2.89 (1.70- 4.97)	0.000	0.001	0.009	0.994	1.000	0.934	0.999	0.859	0.998
			CC+TT vs TC	Geral	4	1554/2264	0.69 (0.58- 8.34)	0.000	0.441	0.511	0.999	1.000	0.999	1.000	0.999	1.000
			CT+TT vs CC	Geral	5	2594/4279	1.54 (1.35- 1.76)	0.000	0.000	0.350	0.002	0.157	0.000	0.000	0.000	0.002
			CC vs CT+TT	CDL	3	1921/3541	1.67 (1.41- 1.99)	0.000	0.000	0.115	0.082	0.900	0.000	0.008	0.001	0.065
Xiao 2018	IL18	rs187238	GC vs GG	Hospitalar	2	56/558	1.66 (1.22- 2.26)	<0.0001	0.020	0.260	0.985	1.000	0.832	0.998	0.968	1.000

Tabela 1. Continuação

			GC+CC vs GG				1.68 (1.24- 2.26)	<0.001	0.013	0.227	0.979	1.000	0.728	0.996	0.941	0.999
Yu 2015	CYP1A1	rs4646903	TT vs CC	Geral	5	731/1059	1.21 (0.63- 2.30)	<0.05	0.490	0.744	0.999	1.000	0.999	1.000	0.999	1.000
				Asiáticos	4	522/803	0.94 (0.57- 1.55)	<0.05	0.682	0.911	0.999	1.000	0.999	1.000	1.000	1.000
			TT vs TC	Geral	5	731/1059	0.87 (0.55- 1.38)	<0.05	0.573	0.871	0.999	1.000	0.998	1.000	1.000	1.000
				Asiáticos	4	522/803	0.77 (0.60- 0.99)	<0.05	0.269	0.869	0.994	1.000	0.979	1.000	0.998	1.000
			CC+CT vs TT	Geral	5	731/1059	1.33 (0.89- 1.98)	<0.05	0.306	0.723	0.998	1.000	0.995	1.000	0.999	1.000
				Asiáticos	4	522/803	1.25 (0.97- 1.63)	<0.05	0.382	0.911	0.996	1.000	0.991	1.000	0.999	1.000
			CC vs CT+TT	Geral	5	731/1059	1.03 (0.63- 1.71)	<0.05	0.723	0.927	0.999	1.000	0.999	1.000	1.000	1.000
				Asiáticos	4	522/803	1.26 (0.86- 1.84)	<0.05	0.400	0.817	0.998	1.000	0.996	1.000	0.999	1.000
Zhang 2016	STAT4	rs7574865	G vs T	Geral	8	7503/13831	1.25 (1.19- 1.30)	<0.00001	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.000	0.000
			GG vs TT				1.72 (1.42- 2.10)	<0.00001	0.000	0.090	0.331	0.980	0.001	0.101	0.006	0.380
			GG vs GT+TT				1.35 (1.21- 1.50)	<0.00001	0.014	0.975	0.002	0.143	0.000	0.002	0.002	0.171
			GG+GT vs TT				1.52 (1.26- 1.84)	<0.0001	0.008	0.446	0.695	0.996	0.038	0.796	0.430	0.987
Zhang 2020	MTHFR	rs1801133	T vs C	Hospitalar	15	2198/4941	0.88 (0.83- 0.93)	<0.001	0.973	1.000	0.006	0.373	0.006	0.367	0.412	0.986
			TT+CT vs CC	Hospitalar	15	2198/4941	0.84 (0.77- 0.93)	<0.001	0.561	1.000	0.583	0.993	0.440	0.987	0.976	1.000
Zhao 2015	CCND1	rs603965	A vs G	Geral	4	540/620	1.43 (1.20- 1.69)	<0.0001	0.020	0.713	0.577	0.993	0.037	0.792	0.549	1.000
			AA vs GG				2.06 (1.45- 2.94)	<0.0001	0.001	0.040	0.979	1.000	0.629	0.994	0.712	0.996
Zheng 2017	miR-499	rs3746444	A vs G	Outros (método de genotipagem)	2	4158/5264	1.55 (1.25- 1.92)	<0.001	0.010	0.382	0.863	0.998	0.136	0.940	0.691	0.996
Zhong 2013	mEH	rs1051740	CC vs CT+TT	Geral	10	1696/3600	1.54 (1.21- 1.96)	<0.001	0.021	0.415	0.955	1.000	0.519	0.991	0.929	0.999
Zhou 2021	XPD	rs13181	G vs T	Hospitalar	9	NR	1.66 (1.32-2.09)	<0.001	0.003	0.194	0.848	0.998	0.077	0.893	0.397	0.985

Fonte: Próprio autor

6.3 Resultado dos Critérios de Veneza

A avaliação pelos critérios de Veneza resultou em oito estudos classificados como de alta qualidade, 11 como de qualidade intermediária e 23 como de baixa qualidade (Tabela 2). Cinco estudos não trouxeram dados suficientes sobre I^2 , o que impossibilitou sua classificação.

Tabela 2 - Resultados da análise dos critérios de Veneza.

Autor e ano	Gene	Variante	Evidência total	Replicação de associação	Proteção contra viés
An 2020	<i>IL6</i>	rs1800795	B	A	A
Bu 2013	<i>Cox2</i>	rs689466	A	C	A
Duan and Li 2017	<i>TP53</i>	rs1042522	A	C	A
El Awdary 2022	<i>CTLA4</i>	rs231775	A	A	A
Fan 2014	<i>NQO1</i>	rs1800566	A	C	A
Huang 2019	<i>PNPLA3</i>	rs378409	A	C	A
Jiang 2015	<i>EGF</i>	rs4444903	A	C	C
Jin 2010	<i>HFE</i>	rs1800562	A	C	A
Kong 2020	<i>IL12A</i>	rs568408	A	A	B
	<i>IL12B</i>	rs3212227	A	C	C
Kuang 2019	<i>MICA</i>	rs2596542	A	C	C
Lin 2010	<i>HLA</i>	DRB1*07 alelo	B	C	C
		DRB1*12 alelo	B	B	C
		DRB1*15 alelo	B	C	C
Liu 2014	<i>CYP2E1</i>	Pst I Rsa I	A	C	A
Liu 2014	<i>Faz</i>	rs3740286	B	-	A
Lou 2019	<i>KIF1B</i>	rs17401966	A	C	A
Lou 2019	<i>MICA</i>	rs2596542	A	A	A
Meng 2016	<i>MnSOD</i>	rs4880	A	B	B
Merchant 2022	<i>MDM2</i>	rs2279744	A	B	C
Qin 2013	<i>MTHFR</i>	rs1801131	A	B	A
Qin 2019	<i>IL28B</i>	rs12979860	A	B	A
		rs8099917	A	A	A
Tang 2019	<i>TM6SF2</i>	rs58542926	A	A	A
Wang 2014	<i>XRCC1</i>	rs25487	A	B	A
Wei 2011	<i>TNF</i>	rs1800629	A	-	A
		rs361525	A	-	A
		rs1800630	A	-	A
Xiao 2018	<i>IL18</i>	rs187238	B	-	A
Xin 2011	<i>HLA</i>	DQB1*02 alelo	B	C	B
		DQB1*03	B	C	B
		DQB1*0502	B	A	B
		DQB1*0602	B	A	B
Yu 2015	<i>CYP1A1</i>	rs4646903	A	C	A
Zhang 2015	<i>HLA-DP</i>	rs3077	A	A	A
		rs9277535	A	A	A
Zhang 2016	<i>STAT4</i>	rs7574865	A	A	A

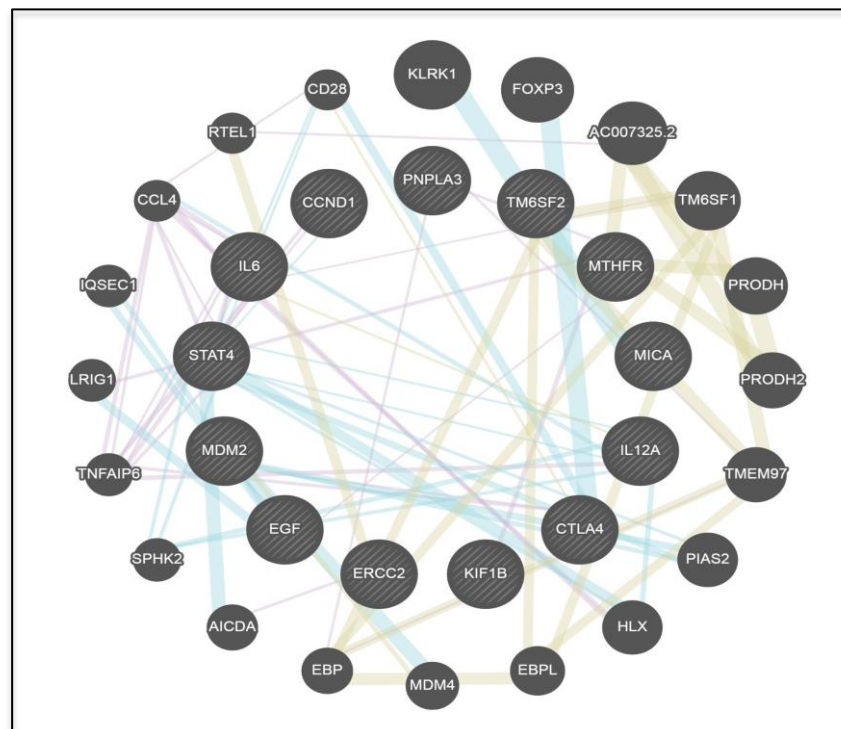
Tabela 2. Continuação

Zhang 2020	<i>MTHFR</i>	rs1801133	A	C	A
Zhao 2013	<i>GSTP1</i>	rs1695	B	B	A
Zhao 2015	<i>CCND1</i>	rs603965	A	A	B
Zheng 2017	<i>miR-146</i>	rs910164	A	C	A
	<i>miR-196a2</i>	rs11614913	A	C	A
	<i>miR-499</i>	rs3746444	A	C	A
Zhong 2013	<i>mEH</i>	rs1051740	A	C	B
Zhou 2015	<i>IFN</i>	rs2430561	A	A	A
Zhou 2021	<i>XPD</i>	rs13181	A	C	A
		rs1799793	A	B	A

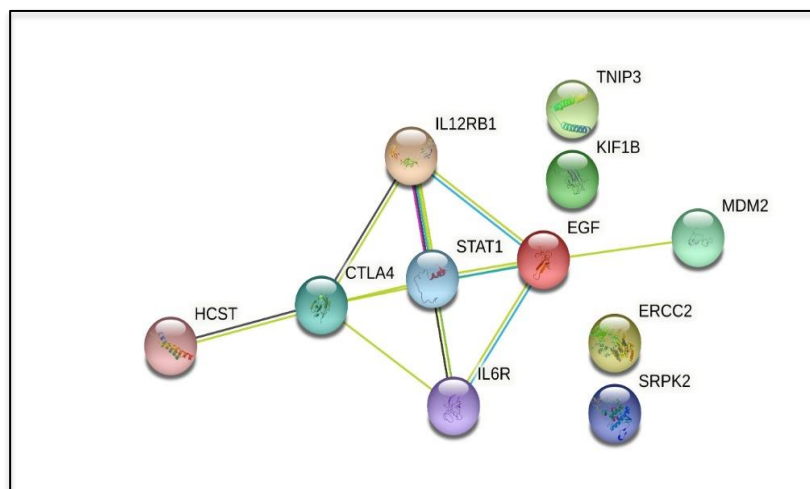
Fonte: Próprio autor

6.4 Redes Gene-Gene e Proteína-Proteína

A rede gene-gene mostrou o aumento da interação entre os genes *STAT4* e *MDM2* através dos resultados notáveis sobre polimorfismos e CHC (Figura 1). Por outro lado, a rede proteína-proteína destacou a relação entre *CTLA4*, *EGF*, *STAT1*, *IL-12RB1* e *IL-6R* como proteína-chave nos notáveis candidatos a genes para risco de CHC (Figura 2).

Figura 1 – Rede Gene - gene

Fonte: Próprio autor

Figura 2 – Rede Proteína - proteína

Fonte: Próprio autor

7. DISCUSSÃO

Até onde sabemos, esta é a primeira sinopse de campo e reavaliação por cálculos bayesianos que demonstraram os polimorfismos em *CCND1*, *CTLA4*, *EGF*, *IL6*, *IL12A*, *KIF1B*, *MDM2*, *MICA*, *miR-499*, *MTHFR*, *PNPLA3*, *STAT4*, *TM6SF2* e genes *XPD* como candidatos notáveis para risco de CHC. Os cálculos para FPRP e BFDP, reunidos com os dados dos critérios de Veneza e das redes gene-gene e proteína-proteína, destacaram a relação entre esses genes e o risco da doença.

O carcinoma hepatocelular é considerado a segunda causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo. O aumento da prevalência e as dificuldades em promover um diagnóstico precoce e eficaz da doença, mesmo por meio de amostras de biópsia, levam os pesquisadores a tentarem identificar ferramentas moleculares para avaliar um risco correto para a mesma (AO et al., 2018).

Os estudos de metanálise sobre variações genéticas e o risco de CHC trouxeram um conhecimento relevante sobre a influência de polimorfismos em diversos genes e a probabilidade de desenvolvimento de câncer no fígado, bem como de outras doenças (LOHMUELLER et al., 2003). No entanto, uma limitação importante

relacionada à metanálise é a taxa de relatos falso-positivos (STANLEY et al., 2022). Para validar os resultados dos estudos metanalíticos em genética, estão disponíveis as abordagens Bayesianas (WACHOLDER et al., 2004; WAKEFIELD, 2007).

Um gene candidato considerado digno de nota para o risco de CHC em nossos resultados foi o *CCND1* (Tabela 1). Este gene expressa a Ciclina D1, um regulador chave no ponto de verificação G1/S do ciclo celular, que pode atuar como um fator molecular para a gênese do tumor (ZHAO et al., 2015). Está bem estabelecido que variações genéticas no gene *CCND1* são responsáveis por interferir na expressão gênica ou na sequência proteica, favorecendo o processo neoplásico.

O polimorfismo rs603965 no gene *CCND1* é uma mudança de guanina em adenina no nucleotídeo 870, códon 242 no éxon 4. Dados anteriores indicaram que indivíduos com esse polimorfismo têm maior probabilidade de contornar esse ponto de verificação e serem suscetíveis ao desenvolvimento de câncer (SOLOMON et al., 2003). De fato, a superexpressão da Ciclina D1 foi detectada em amostras de pacientes com CHC (JOO et al., 2001). Esses autores sugeriram que esse evento poderia desempenhar um papel significativo na diferenciação tumoral. Além disso, o destaque observado em nossos resultados destacou a real associação entre esse polimorfismo e o CHC.

Outro gene candidato a ser destacado no processo de desenvolvimento do CHC é o gene *CTLA4*. Estudos de caso-controle abordaram a relação entre o polimorfismo rs231775 e o risco de câncer, os quais estão incluídos em uma metanálise recente para verificar esta possível associação (EL AWADY et al., 2022). No decorrer do processo de carcinogênese, variantes genéticas podem promover a superexpressão de *CTLA4*, fator esse que atenua o efeito antitumoral celular ou, inversamente, o bloqueio desta proteína potencializa a atividade antitumoral (YANG et al., 2019). Nossos dados mostraram que a comparação do modelo alélico nos estudos que não respeitaram o *HWE* foi digna de nota para o BFDp na probabilidade anterior de 10^{-3} e, então, essa variação genética pode ser usada para prever o risco de CHC.

Com base nesses aspectos imunológicos, nossos resultados incluem outros dois genes envolvidos no sistema imunológico, o *IL6* e o *IL12A* que expressam as proteínas

IL-6 e *IL-12*, respectivamente. A *IL-6* é um membro da família das citocinas capaz de ativar múltiplas vias intracelulares cruciais para o desenvolvimento do CHC (LOKAU et al., 2019). A *IL-12* é considerada uma citocina efetora para ativar a imunidade antitumoral ao ativar a resposta efetora *Th1*, com consequente ativação de células T citotóxicas e *NK* com depuração tumoral (MIRLEKAR e PYLAYEVA-GUPTA, 2021).

Nossos resultados incluem dados dignos de nota para os polimorfismos rs1800795 e rs568404, ambos nos genes *IL6* e *IL12A*, respectivamente. Este destaque corrobora o que está disponível na literatura, que afirma que o genótipo variante no polimorfismo rs568404 já foi relacionado ao risco aumentado de CHC em uma população da China (TAN et al 2016), o que pode ser um indicador como biomarcador molecular para triagem precoce do CHC.

Por outro lado, achados contrários estão relacionados ao polimorfismo rs1800795 no gene da *IL6* que não foi associado à progressão da doença hepática em pacientes com *VHB* (TANG et al., 2013). No entanto, foi significativamente associado ao risco de CHC quando os dados foram reunidos com vários outros estudos na recente metanálise presente nos nossos resultados (AN et al., 2020) e mostraram-se dignos de nota (Tabela 1).

As abordagens bayesianas também demonstraram destaque para os dados sobre o polimorfismo rs4444903 no gene *EGF* (Tabela 1). Como gene candidato ao risco de CHC, valores dignos de nota para este polimorfismo no gene *EGF* podem ser úteis para o desenvolvimento de biomarcadores moleculares para CHC.

A proteína *EGF* estimula a proliferação, diferenciação e tumorigênese atuando como fator mitogênico para hepatócitos adultos e embrionários em cultura (JIANG et al., 2015). Dados anteriores mostraram uma expressão considerável da proteína *EGF* em tecidos de pacientes com CHC nos quais as frequências do alelo mutante e do genótipo homozigoto para o polimorfismo rs444903 estavam aumentadas (LI et al., 2010). Além disso, o genótipo heterozigoto para esse polimorfismo foi significativamente associado aos níveis circulantes de *EGF* em pacientes com glioblastoma (DA SILVEIRA et al., 2012). O papel deste polimorfismo na fisiopatologia

do CHC ou de outros cancros nos leva a verificar a possível taxa de falsos positivos nos resultados desta variação genética e a sua importância no curso das doenças.

Outro ator relevante no desenvolvimento do CHC é o *KIF1B*, um gene supressor de tumor participante das proteínas da superfamília das cinesinas, cujos níveis diminuídos da proteína *KIF1B* foram significativamente correlacionados com veias invadidas pelo CHC em uma amostra de tecido de pacientes com a doença (YANG et al., 2015). Entre os fatores que influenciam o papel da expressão do *KIF1B*, está o rs17401966 (A/G) neste gene que foi sugerido para conferir suscetibilidade ao CHC relacionado ao *HBV* (ZHANG et al., 2010).

É interessante notar que a frequência alélica menor para o alelo A neste polimorfismo, e não a frequência do alelo mutante, foi considerada alta na população global ($MAF = 0,709$) (NCBI, 2022). Nosso resultado mostrou como digno de nota o modelo aditivo para avaliação global e para a população chinesa (Tabela 1), em contraste com a comparação alélica que não foi digna de nota (Tabela 3). Esses dados destacaram o papel desse polimorfismo na avaliação do risco de CHC e atestaram a real associação entre o rs17401966 no gene *KIF1B* e o CHC.

Tabela 3 - Resultados de meta-análise de estudos observacionais; variantes genéticas com significância estatística (valor de $p < 0,05$ e $> 0,0001$), avaliadas como dignas de nota pela probabilidade de relatório falso positivo (FPRP) ou probabilidade de falsa descoberta bayesiana (BFDp)

Autor e ano	Gene	Variante	Comparação	Avaliação	Nº de publicações	Total of Casos/Controle	OR (95% CI)	p-value para metanálises	Valores FPRP em probabilidade anterior						BFDp	
									Poder OR		OR 1.2		OR 1.5		0.001	0.00001
									1.2	1.5	0.001	0.00001	0.001	0.00001		
An 2020	IL6	rs1800795	GG vs CC	Geral	3	271/682	2.78 (1.25-6.19)	0.01	0.020	0.065	0.998	1.000	0.995	1.000	0.995	1.000
			GG+GC vs CC		4	281/782	2.76 (1.29-5.90)	0.009	0.016	0.058	0.998	1.000	0.993	1.000	0.994	1.000
			G vs C	Não Italianos Caucasianos	1	100/100	2.48 (1.48-4.15)	0.0006	0.003	0.028	0.995	1.000	0.951	0.999	0.946	0.999
Bu 2013	Cox2	rs689466	AA vs GG	Geral	5	1690/1961	1.45 (1.15-1.81)	0.001	0.047	0.618	0.956	1.000	0.623	0.994	0.966	1.000
			Asiáticos		4	1561/1832	1.45 (1.16-1.82)	0.001	0.051	0.615	0.963	1.000	0.687	0.995	0.973	1.000
			AA+GA vs GG	Geral	5	1690/1961	1.26 (1.05-1.51)	0.011	0.299	0.970	0.976	1.000	0.927	0.999	0.997	1.000
Duan and Li 2017	TP53	rs1042522	Pro vs Arg	Baseado na população	7	1,322/1,553	1.16 (1.03-1.30)	0.016	0.720	1.000	0.937	1.000	0.914	1.000	0.997	1.000
			ProPro vs ArgArg	Geral	21	7,285/9,710	1.32 (1.06-1.64)	0.013	0.195	1.000	0.984	1.000	0.933	1.000	0.996	1.000
			Asiáticos		15	6,733/8,795	1.29 (1.01-1.62)	0.043	0.267	1.000	0.991	1.000	0.969	1.000	0.998	1.000
			Hospitalar		14	5,963/8,163	1.35 (1.05-1.74)	0.018	0.182	0.999	0.991	1.000	0.963	1.000	0.997	1.000
			ProPro vs ProArg+ArgArg	Geral	21	7,285/9,710	1.13 (1.01-1.27)	0.029	0.843	1.000	0.979	1.000	0.976	1.000	0.999	1.000
			Hospitalar		14	5,963/8,163	1.17 (1.04-1.31)	0.007	0.670	1.000	0.906	1.000	0.866	1.000	0.996	1.000
			ProPro+ProArg vs Arg Arg	Geral	21	7,285/9,710	1.24 (1.03-1.50)	0.024	0.368	1.000	0.986	1.000	0.965	1.000	0.998	1.000
			Hospitalar		14	5,963/8,163	1.27 (1.01-1.59)	0.043	0.310	1.000	0.992	1.000	0.976	1.000	0.998	1.000
			G vs A	Africanos	1	60/40	0.31 (0.13-0.73)	0.008	0.012	0.040	0.998	1.000	0.995	1.000	0.994	1.000
			Alta qualidade		3	3590/4362	1.10 (1.01-1.21)	0.047	0.963	1.000	0.998	1.000	0.980	1.000	0.999	1.000
El Awdary 2022	CTLA4	rs231775	AA+GA vs GG	Geral	8	2307/2793	1.23 (1.05-1.45)	0.011	0.384	0.991	0.973	1.000	0.932	0.999	0.997	1.000
			Asiáticos		7	2277/2773	1.26 (1.07-1.49)	0.005	0.284	0.979	0.960	1.000	0.876	0.999	0.995	1.000
			Método de genotipagem		3	1091/1492	1.32 (1.05-1.68)	0.019	0.219	0.851	0.991	1.000	0.966	1.000	0.998	1.000
			Baseado na população		3	1021/1164	1.39 (1.08-1.81)	0.010	0.138	0.714	0.991	1.000	0.953	1.000	0.996	1.000
			Com HWE		7	2158/2628	1.19 (1.00-1.41)	0.046	0.539	0.996	0.988	1.000	0.978	1.000	0.999	1.000
			Sem HWE		1	149/165	1.74 (1.03-2.93)	0.037	0.081	0.288	0.998	1.000	0.992	1.000	0.997	1.000
			Alta qualidade		3	1795/2181	1.30 (1.06-1.59)	0.011	0.218	0.918	0.980	1.000	0.921	0.999	0.996	1.000

Tabela 3. Continuação

			AG+GG vs AA	Africanos	1	30/20	0.17 (0.03-0.85)	0.032	0.026	0.048	0.999	1.000	0.998	1.000	1.000	1.000
			AG vs AA	Sem HWE	1	105/133	2.47 (1.41-4.31)	0.001	0.006	0.040	0.996	1.000	0.974	1.000	0.975	1.000
			GG vs AA	Africanos	1	21/13	0.14 (0.02-0.77)	0.025	0.020	0.036	0.999	1.000	0.998	1.000	0.998	1.000
				Baseado na população	3	586/689	1.58 (1.20-2.08)	0.001	0.025	0.356	0.978	1.000	0.757	0.997	0.965	1.000
				Sem HWE	1	104/134	2.34 (1.34-4.07)	0.003	0.009	0.058	0.997	1.000	0.978	1.000	0.984	1.000
				Alta qualidade	3	1028/1237	1.31 (1.06-1.62)	0.011	0.209	0.894	0.984	1.000	0.934	0.999	0.996	1.000
Fan 2014	NQO1	rs1800566	T vs C	Geral	3	779/816	1.47 (1.07-2.00)	0.016	0.098	0.551	0.993	1.000	0.963	1.000	0.996	1.000
				Asiáticos	2	612/649	1.63 (1.01-2.64)	0.047	0.107	0.368	0.998	1.000	0.992	1.000	0.998	1.000
				Hospitalar	2	612/649	1.63 (1.01-2.64)	0.047	0.107	0.368	0.998	1.000	0.992	1.000	0.998	1.000
			TT vs CC	Geral	3	779/816	2.06 (1.06-3.98)	0.032	0.054	0.173	0.998	1.000	0.995	1.000	0.997	1.000
			TC vs CC	Geral	3	779/816	1.33 (1.06-1.67)	0.012	0.188	0.850	0.987	1.000	0.943	1.000	0.996	1.000
				Asiáticos	2	612/649	1.35 (1.04-1.75)	0.023	0.187	0.787	0.992	1.000	0.967	1.000	0.997	1.000
				Hospitalar	2	612/649	1.35 (1.04-1.75)	0.023	0.187	0.787	0.992	1.000	0.967	1.000	0.997	1.000
			TT+TC vs CC	Asiáticos	3	612/649	1.53 (1.20-1.95)	0.001	0.025	0.436	0.960	1.000	0.574	0.993	0.943	0.999
Jiang 2015	EGF	rs4444903	G vs A	Asiáticos	9	2018/3655	1.15 (1.05-1.26)	0.001	0.545	0.759	0.999	1.000	0.999	1.000	0.993	1.000
				Europeus	2	62/438	1.59 (1.05-2.41)	0.027	0.092	0.392	0.997	1.000	0.987	1.000	0.997	1.000
				Baixa qualidade	7	787/1042	1.74 (1.14-2.65)	0.01	0.042	0.245	0.996	1.000	0.976	1.000	0.994	1.000
				Controles saudáveis/ Asiáticos	5	998/1254	1.14 (1.00-1.30)	0.043	0.778	1.000	0.985	1.000	0.981	1.000	0.999	1.000
				CLD	12	1395/2696	1.56 (1.23-1.99)	0.017	0.017	0.376	0.952	0.999	0.477	0.989	0.911	0.999
			GA vs AA	Geral	16	2475/5381	1.22 (1.04-1.42)	0.013	0.416	0.996	0.961	1.000	0.911	0.999	0.997	1.000
Kong 2020	IL12A	rs568408	A vs G	Geral	3	1197/1839	1.29 (1.12-1.48)	0.0003	0.151	0.984	0.650	0.995	0.222	0.966	0.924	0.999
				Chineses	2	2394/3678	1.18 (1.02-1.36)	0.03	0.592	1.000	0.974	1.000	0.957	1.000	0.998	1.000
			AA vs GG	Geral	3	890/1512	1.88 (1.17-3.03)	0.009	0.033	0.177	0.997	1.000	0.982	1.000	0.993	1.000
				Outros	1	52/139	5.28 (1.81-15.39)	0.002	0.003	0.011	0.999	1.000	0.995	1.000	0.992	1.000
			AG vs GG	Geral	3	1238/1958	1.27 (1.08-1.49)	0.0004	0.243	0.979	0.932	0.999	0.774	0.997	0.990	1.000

Tabela 3. Continuação

			AA vs AG+GG	Geral	3	1197/1839	1.72 (1.07-2.78)	0.003	0.071	0.288	0.997	1.000	0.989	1.000	0.997	1.000
				Outros	1	78/156	3.68 (1.28-10.53)	0.02	0.018	0.047	0.999	1.000	0.997	1.000	0.997	1.000
			AA+AG vs GG	Geral	3	1275/1995	1.13 (1.01-1.28)	0.0008	0.828	1.000	0.985	1.000	0.982	1.000	0.999	1.000
				Chineses	2	1197/1839	3.13 (2.00-4.90)	0.04	0.000	0.001	0.978	1.000	0.482	0.989	0.058	0.860
				Outros	1	78/156	1.21 (1.08-1.36)	0.001	0.445	1.000	0.757	0.997	0.581	0.993	0.984	1.000
	IL12B	rs3212227	C vs A	Geral	7	3942/5778	1.12 (1.03-1.21)	0.01	0.960	1.000	0.808	0.998	0.802	0.998	0.996	1.000
				Asiáticos	5	3786/5466	1.13 (1.04-1.23)	0.005	0.918	1.000	0.837	0.998	0.825	0.998	0.996	1.000
			CC vs AA	Asiáticos	5	1491/2218	1.18 (1.02-1.35)	0.02	0.597	1.000	0.964	1.000	0.941	0.999	0.998	1.000
			CC+AC vs AA	Geral	7	2337/3362	1.22 (1.07-1.38)	0.003	0.396	0.999	0.798	0.997	0.610	0.994	0.985	1.000
				Asiáticos	5	2142/2983	1.22 (1.07-1.38)	0.002	0.396	0.999	0.798	0.997	0.610	0.994	0.985	1.000
Kuang 2019	MICA	rs2596542	C vs T	Controles saudáveis	6	1035/4149	0.84 (0.76-0.94)	0.002	0.555	1.000	0.811	0.998	0.704	0.996	0.990	1.000
			CC vs TT	Europeus	5	623/3266	0.63 (0.48-0.84)	0.002	0.028	0.350	0.983	1.000	0.824	0.998	0.974	1.000
				Controles saudáveis	6	1035/4149	0.77 (0.61-0.97)	0.03	0.251	0.889	0.991	1.000	0.968	1.000	0.998	1.000
			CC vs CT+TT	Asiáticos	9	4277/16253	0.74 (0.62-0.88)	0.007	0.090	0.881	0.880	0.999	0.428	0.987	0.957	1.000
			CC+CT vs TT	Controles saudáveis	6	1035/4149	1.27 (1.08-1.50)	0.004	0.252	0.975	0.951	0.999	0.833	0.998	0.993	1.000
Lin 2010	HLA	DRB1*07 alelo		Geral	6	281/466	1.65 (1.08-2.51)	0.02	0.068	0.328	0.996	1.000	0.983	1.000	0.996	1.000
				Asiáticos	3	156/224	2.10 (1.06-4.14)	0.03	0.053	0.166	0.998	1.000	0.995	1.000	0.997	1.000
		DRB1*12 alelo		Geral	6	281/516	1.59 (1.09-2.32)	0.02	0.072	0.381	0.996	1.000	0.977	1.000	0.996	1.000
				Asiáticos	4	206/324	1.73 (1.17-2.57)	0.006	0.035	0.240	0.995	1.000	0.965	1.000	0.991	1.000
		DRB1*15 alelo		Asiáticos	3	156/224	3.22 (1.63-6.37)	0.0008	0.002	0.014	0.997	1.000	0.982	1.000	0.970	1.000
Liu 2014	CYP2E1	Pst I Rsa I	c2 allele carries vs c1c1	Status alcóolico	7	323/821	2.88 (1.25-6.60)	0.01	0.019	0.062	0.998	1.000	0.995	1.000	0.996	1.000
Liu 2014	Fas	rs3740286	AA+AG vs. GG	Geral	3	456/604	0.93 (0.87-0.99)	0.035	1.000	1.000	0.958	1.000	0.958	1.000	0.999	1.000
			AG vs GG				0.89 (0.80-0.99)	0.036	0.887	1.000	0.973	1.000	0.970	1.000	0.999	1.000
Lou 2019	KIF1B	rs17401966	G vs A	Geral	18	4241/5301	0.85 (0.76-0.94)	0.003	0.650	1.000	0.704	0.996	0.608	0.994	0.987	1.000
				HBV positivo	NR	3387/3802	0.82 (0.72-0.95)	0.007	0.415	0.997	0.952	0.999	0.892	0.999	0.996	1.000
				Chineses	14	4705/5754	0.82 (0.72-0.93)	0.002	0.401	0.999	0.833	0.998	0.667	0.995	0.987	1.000

Tabela 3. Continuação

			GG vs AA	Geral	18	4241/5301	0.72 (0.52-0.99)	0.044	0.184	0.682	0.996	1.000	0.984	1.000	0.998	1.000
				Chineses	14	4705/5754	0.64 (0.43-0.95)	0.028	0.095	0.420	0.996	1.000	0.985	1.000	0.997	1.000
			AG vs AA	HBV positivo	NR	3387/3802	0.76 (0.66-0.89)	0.001	0.126	0.948	0.839	0.998	0.409	0.986	0.960	1.000
				HBV negativo	NR	1949/3222	0.88 (0.79-0.99)	0.036	0.818	1.000	0.976	1.000	0.971	1.000	0.999	1.000
Lou 2019	MICA	rs2596542	TT vs CT+CC	Geral	11	4582/21095	1.25 (1.04-1.49)	0.017	0.324	0.979	0.975	1.000	0.929	0.999	0.997	1.000
Meng 2016	MnSOD	rs4880	CC vs CT+TT	Geral	3	614/822	1.49 (1.04-2.15)	0.03	0.124	0.514	0.996	1.000	0.985	1.000	0.998	1.000
Merchant 2022	MDM2	rs2279744	GG vs GA+AA	Caucasianos	2	171/232	2.11 (1.27-3.50)	0.004	0.014	0.093	0.996	0.976	1.000	1.000	0.987	1.000
Qin 2013	MTHFR	rs1801131	CC vs AA	Geral	6	1333/1878	0.66 (0.46-0.95)	0.032	0.105	0.478	0.996	1.000	0.981	1.000	0.997	1.000
				Baseado na população	4	915/1489	0.52 (0.33-0.82)	0.005	0.021	0.142	0.996	1.000	0.972	1.000	0.989	1.000
			CC vs AC+AA	Geral	6	1333/1878	0.68 (0.47-0.95)	0.024	0.117	0.546	0.995	1.000	0.978	1.000	0.997	1.000
				Baseado na população	4	915/1489	0.52 (0.33-0.82)	0.005	0.021	0.142	0.996	1.000	0.972	1.000	0.989	1.000
Qin 2019	IL28B	rs12979860	CC vs CT+TT	Geral	18	6033/4504	0.71 (0.57-0.88)	0.002	0.072	0.717	0.961	1.000	0.711	0.996	0.979	1.000
		rs8099917	TT vs GT+GG	Geral	15	5689/4012	0.82 (0.72-0.94)	0.005	0.408	0.999	0.915	0.999	0.815	0.998	0.993	1.000
Tang 2019	TM6SF2	rs58542926	CC vs CT+TT	Hepatite viral	2	NR	1.49 (1.05-2.21)	0.026	0.141	0.513	0.997	1.000	0.989	1.000	0.998	1.000
Wang 2014	XRCC1	rs25487	AA vs GG	Geral	20	2111/3157	1.20 (1.05-1.38)	0.008	0.500	0.999	0.955	1.000	0.914	0.999	0.997	1.000
				Com HWE	14	1451/1990	1.17 (1.05-1.29)	0.004	0.694	1.000	0.700	0.996	0.619	0.994	0.988	1.000
				Hospitalar	14	1470/2470	1.25 (1.03-1.51)	0.023	0.336	0.971	0.984	1.000	0.955	1.000	0.998	1.000
				Asiáticos	18	1912/2807	1.19 (1.03-1.38)	0.020	0.544	0.999	0.975	1.000	0.955	1.000	0.998	1.000
			AG vs AG + AA	Geral	20	2861/4027	1.16 (1.05-1.28)	0.004	0.750	1.000	0.806	0.998	0.757	0.997	0.993	1.000
				Com HWE	14	2049/2669	1.12 (1.00-1.25)	0.045	0.891	1.000	0.980	1.000	0.977	1.000	0.999	1.000
				Hospitalar	14	2080/3244	1.21 (1.07-1.36)	0.003	0.445	1.000	0.757	0.997	0.581	0.993	0.984	1.000
				Asiáticos	18	2641/3617	1.17 (1.04-1.30)	0.006	0.681	1.000	0.837	0.998	0.777	0.997	0.993	1.000
			AA+AG vs GG	Geral	20	3374/4633	1.14 (1.04-1.24)	0.003	0.884	1.000	0.718	0.996	0.693	0.996	0.992	1.000
				Com HWE	14	2410/3056	1.11 (1.02-1.21)	0.018	0.962	1.000	0.948	0.999	0.947	0.999	0.999	1.000
				Hospitalar	14	2411/3614	1.18 (1.06-1.31)	0.003	0.624	1.000	0.754	0.997	0.656	0.995	0.989	1.000
				Asiáticos	18	3123/4192	1.14 (1.04-1.25)	0.006	0.862	1.000	0.860	0.998	0.841	0.998	0.996	1.000

Tabela 3. Continuação

Wei 2011	TNF	rs1800629	AA vs GG	Geral	13	1835/2457	1.97 (1.01- 3.83)	0.046	0.072	0.211	0.998	1.000	0.995	1.000	0.998	1.000
			AG vs GG	Geral	13	1835/2457	1.88 (1.23- 2.88)	0.004	0.020	0.150	0.995	1.000	0.961	1.000	0.986	1.000
				Asiáticos	10	NR	1.89 (1.15- 3.11)	0.013	0.037	0.182	0.997	1.000	0.985	1.000	0.994	1.000
			AA+Ag vs GG	Geral	13	1835/2457	1.80 (1.19- 2.72)	0.005	0.027	0.193	0.995	1.000	0.965	1.000	0.999	1.000
				Asiáticos	10	NR	1.88 (1.14- 3.10)	0.013	0.039	0.188	0.997	1.000	0.986	1.000	0.995	1.000
		rs361525	AG vs GG	Asiáticos	7	NR	1.63 (1.17- 2.26)	0.004	0.033	0.309	0.990	1.000	0.916	0.999	0.985	1.000
			AA+AG vs GG	Geral	1	938/1370	1.62 (1.18- 2.22)	0.003	0.031	0.316	0.989	1.000	0.895	0.999	0.983	1.000
				Asiáticos	8	NR	1.61 (1.16- 2.24)	0.004	0.041	0.337	0.991	1.000	0.933	0.999	0.989	1.000
		rs1800630	AC vs CC	Asiáticos	4	NR	1.72 (1.03- 2.88)	0.004	0.086	0.301	0.998	1.000	0.992	1.000	0.998	1.000
			AA+AC vs CC	Geral	5	627/1004	1.65 (1.06- 2.57)	0.006	0.079	0.337	0.997	1.000	0.988	1.000	0.997	1.000
				Asiáticos	4	NR	1.71 (1.02- 2.86)	0.002	0.089	0.309	0.998	1.000	0.993	1.000	0.998	1.000
Xin 2011	HLA	DQB1*02 alelo		Geral	7	398/593	1.78 (1.05- 3.03)	0.03	0.073	0.264	0.998	1.000	0.992	1.000	0.997	1.000
		DQB1*03 alelo		Geral	7	398/593	0.65 (0.48- 0.89)	0.007	0.061	0.437	0.992	1.000	0.943	0.999	0.992	1.000
		DQB1*0502 alelo		Geral	4	257/349	1.82 (1.14- 2.92)	0.01	0.042	0.211	0.997	1.000	0.984	1.000	0.995	1.000
		DQB1*0602 alelo		Geral	3	173/226	0.58 (0.36- 0.95)	0.03	0.075	0.290	0.998	1.000	0.991	1.000	0.997	1.000
Zhang 2015	HLA-DP	rs3077	A vs G	Geral	4	1871/3207	0.88 (0.80- 0.97)	0.012	0.864	1.000	0.921	0.999	0.910	0.999	0.998	1.000
				Chineses	2	1556/2297	0.89 (0.80- 0.99)	0.041	0.887	1.000	0.973	1.000	0.970	1.000	0.999	1.000
			GA vs GG	Geral	4	1871/3207	0.84 (0.74- 0.97)	0.015	0.543	0.999	0.970	1.000	0.946	0.999	0.998	1.000
				Chineses	2	1556/2297	0.85 (0.74- 0.98)	0.023	0.607	1.000	0.976	1.000	0.962	1.000	0.998	1.000
			AA+AG vs GG	Geral	4	1871/3207	0.85 (0.74- 0.97)	0.014	0.616	1.000	0.963	1.000	0.941	0.999	0.998	1.000
				Chineses	2	1556/2297	0.85 (0.75- 0.98)	0.021	0.607	1.000	0.976	1.000	0.962	1.000	0.998	1.000
		rs9277535	AA vs AG	Geral	5	2017/3930	1.20 (1.01- 1.43)	0.037	0.500	0.994	0.988	1.000	0.977	1.000	0.999	1.000
				Chineses	4	1938/3247	1.23 (1.03- 1.48)	0.025	0.397	0.982	0.986	1.000	0.966	1.000	0.998	1.000
Zhang 2020	MTHFR	rs1801133	T vs C	Tamanho da amostra ≥1000	6	1818/3719	0.88 (0.80- 0.96)	0.006	0.890	1.000	0.817	0.998	0.799	0.997	0.995	1.000
				Hepatite viral	7	1059/1642	0.90 (0.81- 0.99)	0.028	0.943	1.000	0.970	1.000	0.968	1.000	0.999	1.000

Tabela 3. Continuação

				TT vs CC	Tamanho da amostra ≥1000	6	1818/3719	0.80 (0.70-0.92)	0.001	0.283	0.995	0.861	0.998	0.638	0.994	0.985	1.000
					Hospitalar	15	2198/4941	0.81 (0.71-0.92)	0.001	0.331	0.999	0.781	0.997	0.542	0.992	0.980	1.000
				TT+CT vs CC	Tamanho da amostra ≥1000	6	1818/3719	0.84 (0.73-0.97)	0.02	0.543	0.999	0.970	1.000	0.946	0.999	0.998	1.000
				TT vs CT+CC	Geral	19	6102/6526	0.90 (0.82-0.98)	0.016	0.962	1.000	0.941	0.999	0.939	0.999	0.999	1.000
					Tamanho da amostra ≥1000	6	1818/3719	0.85 (0.76-0.94)	0.002	0.650	1.000	0.704	0.996	0.608	0.994	0.987	1.000
					Hospitalar	15	2198/4941	0.85 (0.77-0.94)	0.002	0.650	1.000	0.704	0.996	0.608	0.994	0.987	1.000
					Hepatites virais	7	1059/1642	0.85 (0.72-0.99)	0.035	0.600	0.999	0.984	1.000	0.973	1.000	0.999	1.000
Zhao 2013	GSTP1	rs1695	GG vs AG+AA	Caucasianos	1	184/220	0.44 (0.20-0.98)	0.044	0.059	0.155	0.999	1.000	0.997	1.000	0.998	1.000	
Zhao 2015	CCND1	rs603965	AA+GA vs GG	Geral	4	540/620	1.62 (1.23-2.14)	0.0006	0.017	0.294	0.975	1.000	0.699	0.996	0.947	0.999	
				AA vs GG+GA			1.59 (1.19-2.14)	0.002	0.032	0.350	0.986	1.000	0.863	0.998	0.980	1.000	
Zheng 2017	miR-146	rs910164	AA vs GG	Geral	22	7894/10221	1.35 (1.03-1.78)	0.03	0.202	0.772	0.994	1.000	0.977	1.000	0.998	1.000	
				AG vs GG	Geral	22	7894/10221	1.10 (1.03-1.17)	0.007	0.997	1.000	0.712	0.996	0.711	0.996	0.995	1.000
					Asiáticos	NR	NR	1.10 (1.03-1.17)	0.007	0.997	1.000	0.712	0.996	0.711	0.996	0.995	1.000
					Chineses	NR	NR	1.10 (1.02-1.17)	0.008	0.997	1.000	0.712	0.996	0.711	0.996	0.995	1.000
					Outros (Método de genotipagem)	NR	NR	1.13 (1.02-1.26)	0.02	0.860	1.000	0.970	1.000	0.965	1.000	0.999	1.000
				miR-196a2	rs11614913	T vs C	Geral	17	6937/8217	1.15 (1.05-1.26)	0.003	0.819	1.000	0.768	0.997	0.730	0.996
					Caucasianos	NR	NR	1.52 (1.13-2.04)	0.006	0.058	0.465	0.989	1.000	0.919	0.999	0.990	1.000
					Asiáticos	NR	NR	1.13 (1.03-1.24)	0.007	0.898	1.000	0.917	0.999	0.908	0.999	0.998	1.000
					Chinesa	NR	NR	1.14 (1.04-1.26)	0.005	0.842	1.000	0.924	0.999	0.911	0.999	0.998	1.000
					PCR-RFLP	NR	NR	1.15 (1.01-1.30)	0.03	0.752	1.000	0.971	1.000	0.962	1.000	0.999	1.000
					Outros (Método de genotipagem)	NR	NR	1.15 (1.04-1.28)	0.006	0.782	1.000	0.931	0.999	0.913	0.999	0.998	1.000
				TT vs CC	Geral	17	6937/8217	1.35 (1.12-1.63)	0.002	0.110	0.863	0.942	0.999	0.676	0.995	0.981	1.000
					Caucasianos	NR	NR	2.41 (1.30-4.50)	0.005	0.014	0.068	0.998	1.000	0.988	1.000	0.991	1.000

Tabela 3. Continuação

				Asiáticos	NR	NR	1.31 (1.08-1.59)	0.005	0.187	0.915	0.971	1.000	0.873	0.999	0.994	1.000
				Chineses	NR	NR	1.34 (1.10-1.63)	0.004	0.135	0.870	0.962	1.000	0.797	0.997	0.989	1.000
				PCR-RFLP	NR	NR	1.35 (1.04-1.76)	0.02	0.192	0.782	0.993	1.000	0.971	1.000	0.998	1.000
				Outros (Método de genotipagem)	NR	NR	1.35 (1.08-1.69)	0.008	0.152	0.821	0.983	1.000	0.915	0.999	0.995	1.000
			TT+TC vs CC	Geral	17	6937/8217	1.20 (1.04-1.37)	0.01	0.500	1.000	0.933	0.999	0.875	0.999	0.996	1.000
				Caucasianos	NR	NR	2.04 (1.16-3.60)	0.01	0.034	0.144	0.998	1.000	0.990	1.000	0.995	1.000
				Asiáticos	NR	NR	1.17 (1.02-1.34)	0.02	0.643	1.000	0.973	1.000	0.959	1.000	0.998	1.000
				Chineses	NR	NR	1.18 (1.03-1.37)	0.02	0.587	0.999	0.981	1.000	0.968	1.000	0.999	1.000
			TT vs TC+CC	Geral	17	6937/8217	1.23 (1.06-1.42)	0.006	0.368	0.997	0.928	0.999	0.826	0.998	0.993	1.000
				Caucasianos	NR	NR	1.56 (1.02-2.39)	0.04	0.114	0.428	0.997	1.000	0.990	1.000	0.998	1.000
				Asiáticos	NR	NR	1.21 (1.04-1.41)	0.01	0.458	0.997	0.970	1.000	0.936	0.999	0.997	1.000
				Chineses	NR	NR	1.23 (1.05-1.43)	0.01	0.374	0.995	0.950	0.999	0.877	0.999	0.995	1.000
				PCR-RFLP	NR	NR	1.23 (1.03-1.47)	0.02	0.393	0.985	0.983	1.000	0.959	1.000	0.998	1.000
	miR-499	rs3746444	A vs G	Outros (Método de genotipagem)	2	4158/5264	1.34 (1.09-1.66)	0.006	0.156	0.849	0.979	1.000	0.897	0.999	0.994	1.000
			AA+AG vs GG	Outros (Método de genotipagem)	2	4158/5264	1.49 (1.16-1.92)	0.002	0.047	0.521	0.978	1.000	0.797	0.997	0.980	1.000
Zhong 2013	mEH	rs1051740	C vs T	Geral	10	1696/3600	1.35 (1.04-1.75)	0.02	0.187	0.787	0.992	1.000	0.967	1.000	0.997	1.000
				Chineses	6	1070/1838	1.62 (1.15-2.28)	0.006	0.043	0.329	0.993	1.000	0.945	0.999	0.990	1.000
			CC vs TT	Geral	10	1696/3600	1.65 (1.07-2.54)	0.02	0.074	0.332	0.997	1.000	0.986	1.000	0.997	1.000
				Chineses	6	1070/1838	1.79 (1.08-2.97)	0.02	0.061	0.247	0.997	1.000	0.990	1.000	0.997	1.000
Zhou 2015	IFN	rs2430561	T vs A	Geral	7	859/1482	1.38 (1.12-1.70)	0.002	0.094	0.783	0.963	1.000	0.759	0.997	0.985	1.000
				Asiáticos	4	527/947	1.42 (1.08-1.87)	0.01	0.115	0.652	0.991	1.000	0.951	0.999	0.995	1.000
				Hepatites virais	4	527/947	1.42 (1.08-1.87)	0.01	0.115	0.652	0.991	1.000	0.951	0.999	0.995	1.000
				Hospitalar	4	527/947	1.45 (1.09-1.93)	0.01	0.097	0.592	0.991	1.000	0.948	0.999	0.995	1.000
Zhou 2021	XPD	rs13181	G vs T	Geral	13	5043/7813	1.36 (1.03-1.80)	0.028	0.191	0.753	0.994	1.000	0.977	1.000	0.998	1.000
				Chineses	10	NR	1.49 (1.11-2.02)	0.009	0.082	0.517	0.992	1.000	0.952	0.999	0.994	1.000

Tabela 3. Continuação

		Tamanho da amostra (<500)	7	NR	1.50 (1.04-2.18)	0.03	0.121	0.500	0.996	1.000	0.985	1.000	0.998	1.000
rs1799793	T vs C	Geral	6	1469/3313	1.23 (1.04-1.46)	0.017	0.389	0.988	0.979	1.000	0.948	0.999	0.998	1.000
		Chineses	6	NR	1.23 (1.04-1.46)	0.017	0.389	0.988	0.979	1.000	0.948	0.999	0.998	1.000
		Hospitalar	4	NR	1.26 (1.09-1.47)	0.002	0.268	0.987	0.925	0.999	0.770	0.997	0.990	1.000
		Tamanho da amostra (≥500)	5	NR	1.27 (1.03-1.55)	0.023	0.289	0.949	0.985	1.000	0.952	0.999	0.997	1.000

Fonte: Próprio autor

Além disso, encontramos valores dignos de nota para comparações genéticas entre o polimorfismo rs2279744 no gene *MDM2* e o risco de CHC abaixo do valor significativo de $p < 0,0001$ (Tabela 1). Esta variação genética está relacionada ao aumento da expressão de *MDM2* com atenuação da supressão tumoral da via p53 (HU et al., 2007). Isso está de acordo com a rede proteína-proteína (Figura 2). Tomados em conjunto, estes dados podem indicar o real papel deste polimorfismo na avaliação do risco de CHC.

Os resultados também mostraram o destaque para o polimorfismo rs2596542 no gene *MICA*. *MICA* expressa um ligante para o receptor de ativação da superfície celular de morte natural e é responsável por mediar efetivamente a destruição de células tumorais de morte natural (KUANG et al., 2019). Este polimorfismo já estava relacionado com a progressão da hepatite crônica para CHC relacionado com o *VHC* (HUANG et al., 2017). Para entender melhor a real associação entre essa variação genética e o CHC, nossos resultados deram força ao polimorfismo do gene *MICA* como ator na biologia tumoral.

Em relação à patogênese do tumor, existe outro ator com papel considerável no risco de CHC, o *miR-499*. Nossos resultados trazem dados para três miRs diferentes, mas apenas o polimorfismo no *miR-499* foi digno de nota (Tabela 1). O *MiR-499* foi indicado com papel crítico nos eventos de viabilidade celular, proliferação e apoptose via Sox6 e ciclina D1 (LI et al., 2013) e, portanto, pode ser um biomarcador relevante para risco de CHC.

Na patogênese do CHC, variações nos genes enzimáticos, como o polimorfismo rs1801133 no gene *MTHFR*, também podem contribuir para a doença. Na verdade, ZHANG et al. (2013) conduziram uma metanálise de 19 estudos caso-controle para verificar a possível relação entre esse polimorfismo genético e o risco de CHC. Os autores encontraram associação significativa no modelo recessivo ($p = 0,016$), bem como outras comparações. Identificamos esses dados como dignos de nota por meio de cálculos de FPRP e BFDP (tabela 1) e sugerimos esse polimorfismo como candidato a biomarcador para CHC.

Outros genes candidatos para CHC também foram descritos nesta sinopse de campo. Por exemplo, os genes *PNPLA3*, *STAT4* e *TM6SF2* (Tabela 1). O gene *PNPLA3* expressa uma proteína que estava relacionada ao metabolismo lipídico nos hepatócitos, cujo polimorfismo rs738409 tem sido implicado na esteatose e fibrose hepática, aumentando o risco de CHC (FALLETI et al., 2016). Esse polimorfismo também mereceu destaque e deve ser mais investigado para verificar a probabilidade dessa variação genética ser um biomarcador para a doença.

O polimorfismo do gene *STAT4* (rs7574865) também mostrou-se digno de nota para o risco de CHC. Este gene é responsável pela expressão de uma proteína homônima envolvida na via de sinalização da *IL-12*, regulando a transcrição gênica através da homodimerização do DNA, onde foi sugerido que esta variação genética contribui para a patogênese do CHC (CLARK et al., 2013). Embora esses autores tenham muito cuidado ao sugerir essa associação, que informou a existência de outros prováveis fatores de confusão que regulam a expressão do gene *STAT4*, nossos dados foram obtidos a partir de uma metanálise que reuniu diversos resultados na literatura (ZHANG et al., 2017). Além disso, o gene *STAT4* e a proteína *STAT4* foram atores centrais nas redes gene-gene e proteína-proteína (Figuras 1 e 2). Portanto, nossos resultados reforçam o papel e a relevância do polimorfismo rs1574865 no risco de CHC.

Além disso, o gene *TM6SF2* do polimorfismo rs58542926 apresentou destaque pelos cálculos de FPRP e BFDP (Tabela 1). O gene *TM6SF2* tem sido relacionado ao metabolismo lipídico e à doença hepática crônica, cujo polimorfismo também foi considerado um fator de risco genético para CHC (FALLETI et al., 2016). Esses autores indicaram o genótipo *TT* significativamente associado ao risco de CHC e foram corroborados pelos nossos resultados, nos quais a comparação do alelo T mostrou valores dignos de nota para ambas as abordagens bayesianas.

Finalmente, o polimorfismo rs13181 no gene *XPD* foi a última variação genética nesta sinopse de campo que mostrou-se digna de nota. Este gene codifica uma enzima que desempenha um papel central na via de reparo por excisão de nucleotídeos, estando envolvida na via de reparo do DNA para remover lesões volumosas de DNA causadas por fatores carcinogênicos e estresse oxidativo

(SAMEER e NISSAR, 2016). Um estudo anterior demonstrou que a expressão de *XPB* inibiu a proliferação de uma linhagem específica de células *HCC - HepG2* (ZHENG et al., 2015), onde os autores mostraram a capacidade de induzir a apoptose de células *HepG2* pela expressão de *XPB*.

Está bem descrito que variações genéticas podem interferir na expressão genética ou na sua função. A metanálise mais recente sobre o polimorfismo rs13181 (ZHOU et al., 2021) mostrou o risco aumentado de CHC em portadores do alelo G ($p = 0,028$). Então, nossos dados elucidam a real relação entre esse polimorfismo e o CHC, indicando essa variação genética como biomarcador para a doença. Esta sinopse de campo mostrou a importância de vários polimorfismos em genes candidatos ao risco de CHC. Os resultados são consistentes e revalidados por análises sensíveis e precisas disponíveis na literatura (WACHOLDER et al., 2004; WAKEFIELD, 2007). Além disso, nossa avaliação da qualidade metodológica pelos critérios de Veneza mostrou a quantidade de estudos de alta, intermediária e baixa qualidade, destacando o possível viés nas avaliações (Tabela 2).

No entanto, algumas limitações devem ser observadas e discutidas. Primeiramente, encontramos diversas metanálises na literatura, mas apenas foram incluídas aquelas que trouxeram resultados estatisticamente significativos. Embora o foco das abordagens Bayesianas seja identificar associações de relatos falsos, que estão ligadas a valores de p significativos, nem sempre uma associação estatística não significativa reflete uma associação clínica não significativa. Em segundo lugar, os outros genes candidatos incluídos nos nossos resultados mostraram-se estatisticamente significativos, mas não foram dignos de nota. Isso não indica a ausência de um papel para estes genes e polimorfismos no risco de CHC. Terceiro, mais estudos por meio de modelos previstos devem ser realizados sobre estes resultados para aumentar o nível de verificação das nossas sugestões para possíveis biomarcadores para o risco de CHC.

Em conclusão, a sinopse de campo com avaliações bayesianas demonstrou que polimorfismos nos genes *CCND1*, *CTLA4*, *EGF*, *IL6*, *IL12A*, *KIF1B*, *MDM2*, *MICA*, *miR-499*, *MTHFR*, *PNPLA3*, *STAT4*, *TM6SF2* e *XPB* são biomarcadores dignos de nota para o risco de CHC.

REFERÊNCIAS

AN, Pei-Pei et al. Association of interleukin-6 gene polymorphisms with the risk of hepatocellular carcinoma: An up-to-date meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 50, p. e23659, 2020.

AO, Lu et al. A qualitative signature for early diagnosis of hepatocellular carcinoma based on relative expression orderings. **Liver International**, v. 38, n. 10, p. 1812-1819, 2018.

AKKIZ, Hikmet et al. MDM2 promoter polymorphism is associated with increased susceptibility to hepatocellular carcinoma in Turkish population. **Cancer epidemiology**, v. 34, n. 4, p. 448-452, 2010.

ARAÚJO, Oscar Rafael Carmo et al. **Estudo da relação entre polimorfismos genéticos e hipermetilação de promotores gênicos e a progressão da hepatite crônica e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular**. 2018. Tese de Doutorado.

BAGHDADI, Ibrahim et al. Genetic polymorphism of epidermal growth factor gene as a predictor of hepatocellular carcinoma in hepatitis C cirrhotic patients. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, v. 21, n. 7, p. 2047, 2020.

Baldissera VD, Alves AF, Almeida S et al. Hepatocellular carcinoma and estrogen receptors: Polymorphisms and isoforms relations and implications. **Med Hypotheses**. 2016; 86 67-70.

BEGG, Colin B.; MAZUMDAR, Madhuchhanda. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. **Biometrics**, p. 1088-1101, 1994.

BOND, Gareth L. et al. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. **Cell**, v. 119, n. 5, p. 591-602, 2004.

BOWCOCK, A. M. et al. The human “interferon- β 2/hepatocyte stimulating factor/interleukin-6” gene: DNA polymorphism studies and localization to chromosome 7p21. **Genomics**, v. 3, n. 1, p. 8-16, 1988.

BU, Xianmin; ZHAO, Chenghai. The association between cyclooxygenase-2 1195 G/A polymorphism and hepatocellular carcinoma: evidence from a meta-analysis. **Tumor Biology**, v. 34, p. 1479-1484, 2013.

BULIK-SULLIVAN, Brendan et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. **Nature genetics**, v. 47, n. 11, p. 1236-1241, 2015.

CHEN, Xiaoping et al. Association of CYP1A2 genetic polymorphisms with hepatocellular carcinoma susceptibility: a case–control study in a high-risk region of China. **Pharmacogenetics and genomics**, v. 16, n. 3, p. 219-227, 2006.

CHOUDHARY, Narendra Singh; DUSEJA, Ajay. Genetic and epigenetic disease modifiers: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ALD). **Translational Gastroenterology and Hepatology**, v. 6, 2021.

CLARK, Adam et al. A trivial role of STAT4 variant in chronic hepatitis B induced hepatocellular carcinoma. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 18, p. 257-261, 2013.

COLQUHOUN, David. The false positive risk: a proposal concerning what to do about p-values. **The American Statistician**, v. 73, n. sup1, p. 192-201, 2019.

DA CUNHA BUSTAMANTE, Mercedes Maria et al. The future of Brazilian science. **Nature Human Behaviour**, p. 1-3, 2023.

DAHL, Andy et al. Adjusting for principal components of molecular phenotypes induces replicating false positives. **Genetics**, v. 211, n. 4, p. 1179-1189, 2019.

DA SILVEIRA, Francisco das Chagas Abreu et al. Analysis of EGF+ 61A> G polymorphism and EGF serum levels in Brazilian glioma patients treated with perillyl alcohol-based therapy. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 138, p. 1347-1354, 2012.

DE CAMPOS, PRISCILA BRIZOLLA. **Hepatocarcinoma: revisão de literatura**. 2011.

DERSIMONIAN, Rebecca; LAIRD, Nan. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled clinical trials**, v. 7, n. 3, p. 177-188, 1986.

DERSIMONIAN, Rebecca; LAIRD, Nan. Meta-analysis in clinical trials revisited. **Contemporary clinical trials**, v. 45, p. 139-145, 2015.

DUAN, Xiaohua; LI, Jingquan. Association between MDM2 SNP309, p53 Arg72Pro, and hepatocellular carcinoma risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. **Medicine**, v. 96, n. 36, p. e7856, 2017.

EFRON, Bradley. Large-scale simultaneous hypothesis testing: the choice of a null hypothesis. **Journal of the American Statistical Association**, v. 99, n. 465, p. 96-104, 2004.

EGGER, Matthias et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **Bmj**, v. 315, n. 7109, p. 629-634, 1997.

EL AWADY, Akram Abbas et al. Association of CTLA4 c. 49A> G (rs231775; p. Thr17Ala) gene variant with the risk of hepatocellular carcinoma and gastric cancer: a meta-analysis and meta-regression. **Meta Gene**, v. 31, p. 100999, 2022.

EL-SERAG, Hashem B.; RUDOLPH, K. Lenhard. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. **Gastroenterology**, v. 132, n. 7, p. 2557-2576, 2017.

EVANGELOU, Evangelos; IOANNIDIS, John PA. Meta-analysis methods for genome-wide association studies and beyond. **Nature Reviews Genetics**, v. 14, n. 6, p. 379-389, 2013.

FALLETI, Edmondo et al. PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 variants increase the risk of hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. **Digestive and Liver Disease**, v. 48, n. 1, p. 69-75, 2016.

FAN, Yonggang et al. The NQO1 C609T polymorphism and hepatocellular carcinoma risk. **Tumor Biology**, v. 35, p. 7343-7350, 2014.

FRAGER, S. Z.; SCHWARTZ, Jonathan M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, screening, and assessment of hepatic reserve. **Current Oncology**, v. 27, n. s3, p. 138-143, 2020.

GAVRIL, Oana Irina et al. Correlations between PNPLA3 gene polymorphisms and NAFLD in type 2 diabetic patients. **Medicine**, v. 57, n. 11, p. 1249, 2021.

GIANNITRAPANI, Lydia et al. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 19, n. 16, p. 2449, 2013.

GONG, Dongwei et al. Contribution of PNPLA3 gene polymorphisms to hepatocellular carcinoma susceptibility in the Chinese Han population. **BMC Medical Genomics**, v. 15, n. 1, p. 248, 2022.

HIGGINS, Julian et al. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice. **Journal of health services research & policy**, v. 7, n. 1, p. 51-61, 2002.

HOSEN, Md Bayejid et al. MDM2 (T309G) Gene Polymorphism Determines the Susceptibility of Hepatocellular Carcinoma in Bangladesh. **Asian Pacific Journal of Cancer Biology**, v. 6, n. 3, p. 213-217, 2021.

HU, Lingmin et al. O polimorfismo do gene CTLA-4+ 49 A/G contribui para a suscetibilidade genética a dois tipos de câncer relacionados à infecção — carcinoma hepatocelular e câncer cervical. **Human immunology**, v. 71, n. 9, p. 888-891, 2010.

HUANG, Chung-Feng et al. Genetics variants and serum levels of MHC class I chain-related A in predicting hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients post antiviral treatment. **EBioMedicine**, v. 15, p. 81-89, 2017.

HUANG, Zongsheng et al. Correlation between PNPLA3 rs738409 polymorphism and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 10,330 subjects. **The International journal of biological markers**, v. 34, n. 2, p. 117-122, 2019.

HUEDO-MEDINA, Tania B. et al. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index?. **Psychological methods**, v. 11, n. 2, p. 193, 2006.

IOANNIDIS, John PA et al. Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines. **International journal of epidemiology**, v. 37, n. 1, p. 120-132, 2008.

IOANNIDIS, John PA; TRIKALINOS, Thomas A.; KHOURY, Muin J. Implications of small effect sizes of individual genetic variants on the design and interpretation of genetic association studies of complex diseases. **American journal of epidemiology**, v. 164, n. 7, p. 609-614, 2006.

JIANG, Guoping et al. Association between epidermal growth factor gene+ 61A/G polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis based on 16 studies. **BMC cancer**, v. 15, p. 1-12, 2015.

JIN, Fei; QU, Li-Shuai; SHEN, Xi-Zhong. Association between C282Y and H63D mutations of the HFE gene with hepatocellular carcinoma in European populations: a meta-analysis. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 29, p. 1-8, 2010.

JOO, Mee et al. Cyclin D1 overexpression in hepatocellular carcinoma. **Liver**, v. 21, n. 2, p. 89-95, 2001.

KANDA, Tatsuo et al. Molecular mechanisms: connections between nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 4, p. 1525, 2020.

KAVVOURA, Fotini K.; IOANNIDIS, John PA. Methods for meta-analysis in genetic association studies: a review of their potential and pitfalls. **Human genetics**, v. 123, p. 1-14, 2008.

KONG, Cunqing et al. Associations between hepatocellular carcinoma risk and rs3212227 and rs568408 polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 8, p. 0300060520943420, 2020.

KONYN, Peter; AHMED, Aijaz; KIM, Donghee. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 15, n. 11, p. 1295-1307, 2021.

KRUSCHKE, John K.; LIDDELL, Torrin M. Bayesian data analysis for newcomers. **Psychonomic bulletin & review**, v. 25, n. 1, p. 155-177, 2018.

KUANG, Xue-Jun et al. Single nucleotide polymorphism of rs2596542 and the risk of hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. **Medicine**, v. 98, n. 11, p. e14767, 2019.

LEUCHT, Stefan et al. Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 266, p. 477-480, 2016.

LI, Cong et al. Variants identified by hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis B virus infection susceptibility GWAS associated with survival in HBV-related hepatocellular carcinoma. **PLoS One**, v. 9, n. 7, p. e101586, 2014.

LIMA, Raul Emídio de et al. Fatores genéticos e epigenéticos associados ao surgimento do carcinoma hepatocelular (HCC). 2022. **Tese de Doutorado**.

LIN, Zhong-Hua et al. Association between HLA-DRB1 alleles polymorphism and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. **BMC gastroenterology**, v. 10, p. 1-10, 2010.

LIU, Dajiang J. et al. Meta-analysis of gene-level tests for rare variant association. **Nature genetics**, v. 46, n. 2, p. 200-204, 2014.

LIU, Tao et al. Significant association among the Fas-670 A/G (rs1800682) polymorphism and esophageal cancer, hepatocellular carcinoma, and prostate cancer susceptibility: a meta-analysis. **Tumor Biology**, v. 35, p. 10911-10918, 2014.

LIU, Wei et al. Cytochrome P450 2E1 gene polymorphism and alcohol drinking on the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. **Molecular biology reports**, v. 41, p. 7645-7650, 2014.

LI, Xianhui et al. MiR-499 regulates cell proliferation and apoptosis during late-stage cardiac differentiation via Sox6 and cyclin D1. **PLoS One**, v. 8, n. 9, p. e74504, 2013.

LI YAJUAN, Li YaJuan et al. Association between epidermal growth factor 61A/G polymorphism and hepatocellular carcinoma susceptibility in Chinese patients. 2010.

LOHMUELLER, Kirk E. et al. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. **Nature genetics**, v. 33, n. 2, p. 177-182, 2003.

LOKAU, Juliane et al. Jak-stat signaling induced by interleukin-6 family cytokines in hepatocellular carcinoma. **Cancers**, v. 11, n. 11, p. 1704, 2019.

LUO, Xiaojun et al. Relationship between the rs2596542 polymorphism in the MICA gene promoter and HBV/HCV infection-induced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. **BMC Medical Genetics**, v. 20, p. 1-8, 2019.

LUO, Ying-ying et al. Association between KIF1B rs17401966 genetic polymorphism and hepatocellular carcinoma susceptibility: an updated meta-analysis. **BMC Medical Genetics**, v. 20, p. 1-10, 2019.

MAGALHÃES, Mariana Pereira. Desenvolvimento de sistemas de base lipídica para a entrega de material genético em hepatocarcinoma. 2013. **Dissertação de Mestrado**.

MAJUMDAR, Arunabha et al. An efficient Bayesian meta-analysis approach for studying cross-phenotype genetic associations. **PLoS genetics**, v. 14, n. 2, p. e1007139, 2018.

MANSOOR, Sana et al. The PNPLA3 rs738409 variant but not MBOAT7 rs641738 is a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease in Obese US children of Hispanic ethnicity. **Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition**, v. 24, n. 5, p. 455, 2021.

MANTEL, Nathan; HAENSZEL, William. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. **Journal of the national cancer institute**, v. 22, n. 4, p. 719-748, 1959.

MARTÍNEZ, J. et al. Carcinoma hepatocelular. **Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, v. 12, n. 12, p. 683-692, 2016.

MATTOS, Angelo Alves. **Tratado de hepatologia**. Editora Rubio, Rio de Janeiro, 2010

MCGLYNN, Katherine A.; PETRICK, Jessica L.; EL-SERAG, Hashem B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. **Hepatology**, v. 73, p. 4-13, 2021.

MENG, Zhaolu; SHI, Huiling. Association between genetic polymorphisms of antioxidant enzyme genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 9, p. 15645-15655, 2016.

MERCHANT, Neha et al. The correlation between MDM2 SNP309 T> G polymorphism and hepatocellular carcinoma risk—A meta-analysis. **Human Gene**, v. 34, p. 201087, 2022.

MESQUITA, Abel Penha et al. Gene variations related to the hepatocellular carcinoma: Results from a field synopsis and Bayesian revaluation. **Gene**, v. 869, p. 147392, 2023.

MIRLEKAR, Bhalchandra; PYLAYEVA-GUPTA, Yuliya. IL-12 family cytokines in cancer and immunotherapy. **Cancers**, v. 13, n. 2, p. 167, 2021.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

MUNAFO, Marcus R.; FLINT, Jonathan. Meta-analysis of genetic association studies. **TRENDS in Genetics**, v. 20, n. 9, p. 439-444, 2004.

NCBI. National Center for Biotechnology Information. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs17401966>. Accessed in: August 15, 2022.

NOMAIR, Azhar Mohamed et al. TGF-B1 & PNPLA3 genetic variants and the risk of hepatic fibrosis and HCC in Egyptian patients with HCV-related liver cirrhosis. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, v. 22, n. 10, p. 3317, 2021.

NUZZO, Rigina. Statistical errors: P values, the 'gold standard' of statistical validity, are not as reliable as many scientists assume. **Nature**, v. 506, n. 7487, p. 150-153, 2014.

O'CONNOR, S. et al. Hepatocellular Carcinoma-United States, 2001-2006. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 59, n. 17, p. 517-520, 2010.

PARADIS, Valérie. Hepatocellular Carcinomas: Towards a pathomolecular approach. **Liver International**, v. 41, p. 83-88, 2021.

PHAROAH, Paul DP et al. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. **Nature genetics**, v. 31, n. 1, p. 33-36, 2002.

PIMENTA, Jefferson Rios; MASSABKI, Paulo Sergio. Carcinoma hepatocelular: um panorama clínico. **Rev Bras Clin Med**, v. 8, p. 59-67, 2010.

QIN, Shaoyou et al. The influence of interleukin 28B polymorphisms on the risk of hepatocellular carcinoma among patients with HBV or HCV infection: An updated meta-analysis. **Medicine**, v. 98, n. 38, p. e17275, 2019.

QIN, Xue et al. The association between MTHFR gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p. e56070, 2013.

REUKEN, Philipp A. et al. The ATG16L1 gene variant rs2241880 (p. T300A) is associated with susceptibility to HCC in patients with cirrhosis. **Liver International**, v. 39, n. 12, p. 2360-2367, 2019.

SAMEER, Aga Syed; NISSAR, Saniya. Xpd—the lynchpin of ner: Molecule, gene, polymorphisms, and role in colorectal carcinogenesis. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 5, p. 23, 2018.

SALARI, Nader et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. **BMC endocrine disorders**, v. 21, n. 1, p. 125, 2021.

SAWAI, Hiromi et al. Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 7958, 2018.

SHAO, Xue et al. The risk of cirrhosis and its complications based on PNPLA3 rs738409 G allele frequency. **Digestive Diseases**, v. 40, n. 5, p. 625-634, 2022.

SOLOMON, David A. et al. Cyclin D1 splice variants: differential effects on localization, RB phosphorylation, and cellular transformation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 32, p. 30339-30347, 2003.

STANLEY, Tom D.; DOUCOULIAGOS, Hristos; IOANNIDIS, John PA. Retrospective median power, false positive meta-analysis and large-scale replication. **Research Synthesis Methods**, v. 13, n. 1, p. 88-108, 2022.

STASINOU, Eleanna et al. Association between rs738409 and rs2896019 single-nucleotide polymorphisms of phospholipase domain-containing protein 3 and

susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in Greek children and adolescents. **Annals of Gastroenterology**, v. 35, n. 3, p. 297, 2022.

TABANGIN, Meredith E.; WOO, Jessica G.; MARTIN, Lisa J. The effect of minor allele frequency on the likelihood of obtaining false positives. In: **BMC proceedings**. BioMed Central, 2009. p. 1-4.

TAN, Aihua et al. Genetic variants in IL12 influence both hepatitis B virus clearance and HBV-related hepatocellular carcinoma development in a Chinese male population. **Tumor Biology**, v. 37, p. 6343-6348, 2016.

TANG, Shan et al. Association of TM6SF2 rs58542926 T/C gene polymorphism with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. **BMC cancer**, v. 19, p. 1-9, 2019.

TANG, Shengli et al. Genetic polymorphism of interleukin-6 influences susceptibility to HBV-related hepatocellular carcinoma in a male Chinese Han population. **Human immunology**, v. 75, n. 4, p. 297-301, 2014.

TANG, Shengli et al. Rather than Rs1800796 polymorphism, expression of interleukin-6 is associated with disease progression of chronic HBV infection in a Chinese Han population. **Disease Markers**, v. 35, n. 6, p. 799-805, 2013.

TOMMASO, A. et al. Risk of CHC: genetic heterogeneity and complex genetics. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 52, p. 252–257, 2010.

TRÉPO, Eric et al. Common genetic variation in alcohol-related hepatocellular carcinoma: a case-control genome-wide association study. **The Lancet Oncology**, v. 23, n. 1, p. 161-171, 2022.

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**, v. 96, n. 6, p. 434-442, 2004.

WAKEFIELD, Jon. A Bayesian measure of the probability of false discovery in genetic epidemiology studies. **The American Journal of Human Genetics**, v. 81, n. 2, p. 208-227, 2007.

WANG, Bin et al. Impacts of CCL4 gene polymorphisms on hepatocellular carcinoma susceptibility and development. **International journal of medical sciences**, v. 14, n. 9, p. 880, 2017.

WANG, Caie et al. Stat4 rs7574865 polymorphism promotes the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma via the Stat4/CYP2E1/FGL2 pathway. **Cell Death & Disease**, v. 13, n. 2, p. 130, 2022.

WANG, Ya-Dong et al. An updated meta-analysis on the association of X-ray repair cross complementing group 1 codon 399 polymorphism with hepatocellular carcinoma risk. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 11, p. 4443-4448, 2014.

WEI, Yonggang et al. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and hepatocellular carcinoma risk: a HuGE systematic review and meta-analysis. **Digestive diseases and sciences**, v. 56, p. 2227-2236, 2011.

WHITE, Donna L. et al. Genetic variants of glutathione S-transferase as possible risk factors for hepatocellular carcinoma: a HuGE systematic review and meta-analysis. **American journal of epidemiology**, v. 167, n. 4, p. 377-389, 2008.

WHITTEMORE, Alice S. A Bayesian false discovery rate for multiple testing. **Journal of Applied Statistics**, v. 34, n. 1, p. 1-9, 2007.

WU, Edie-Rosmin et al. Association of lncRNA CCAT2 and CASC8 gene polymorphisms with hepatocellular carcinoma. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 16, p. 2833, 2019.

XIANG, Hongjiao et al. Research progress, challenges and perspectives on PNPLA3 and its variants in Liver Diseases. **Journal of Cancer**, v. 12, n. 19, p. 5929, 2021.

XIAO, Yao; LIU, Guodong; GONG, Liansheng. Systematic review and meta-analysis on the association between polymorphisms in genes of IL-12 signaling pathway and hepatocellular carcinoma risk. **Journal of Cancer**, v. 9, n. 19, p. 3583, 2018.

XIN, Yong-Ning et al. Specific HLA-DQB1 alleles associated with risk for development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 17, n. 17, p. 2248, 2011.

YANG, Jing et al. Association of CTLA-4 tagging polymorphisms and haplotypes with hepatocellular carcinoma risk: A case-control study. **Medicine**, v. 98, n. 29, p. e16266, 2019.

YANG, Song-Zhu et al. Downregulation of KIF1B mRNA in hepatocellular carcinoma tissues correlates with poor prognosis. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 27, p. 8418, 2015.

YANG, Yichen et al. Identifying the biomarkers and pathways associated with hepatocellular carcinoma based on an integrated analysis approach. **Liver International**, v. 41, n. 10, p. 2485-2498, 2021.

YU, B. W. et al. Association between the CYP1A1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. **Genet Mol Res**, v. 14, n. 1, p. 1076-1084, 2015.

ZHANG, Cheng et al. Meta-analysis of DNA methylation biomarkers in hepatocellular carcinoma. **Oncotarget**, v. 7, n. 49, p. 81255, 2016.

ZHANG, Chen-hao et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. **Liver International**, v. 42, n. 9, p. 2029-2041, 2022.

ZHANG HONGXING, Zhang HongXing et al. Genome-wide association study identifies 1p36. 22 as a new susceptibility locus for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. 2010.

ZHANG, Li et al. Meta-analysis reveals an association between signal transducer and activator of transcription-4 polymorphism and hepatocellular carcinoma risk. **Hepatology Research**, v. 47, n. 4, p. 303-311, 2017.

ZHANG, Sheng et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T (Ala> Val, rs1801133 C> T) polymorphism decreases the susceptibility of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis involving 12,628 subjects. **Bioscience reports**, v. 40, n. 2, p. BSR20194229, 2020.

ZHANG, X. et al. Relationship between HLA-DP gene polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 4, p. 15553-15563, 2015.

ZHANG, Yu-Jing et al. Polymorphisms in cyclin D1 gene and hepatocellular carcinoma. **Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center**, v. 33, n. 2, p. 125-129, 2002.

ZHAO, Y. et al. Cyclin D1 G870A gene polymorphism and risk of leukemia and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. **Genet Mol Res**, v. 14, n. 2, p. 5171-5180, 2015.

ZHAO, Yi et al. Quantitative assessment of the association between GSTP1 gene Ile105Val polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma. **Tumor Biology**, v. 34, p. 2121-2126, 2013.

ZHENG, Jian-feng et al. XPD functions as a tumor suppressor and dysregulates autophagy in cultured HepG2 cells. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 21, p. 1562, 2015.

ZHENG, Lei et al. Functional miR-146a, miR-149, miR-196a2 and miR-499 polymorphisms and the susceptibility to hepatocellular carcinoma: An updated meta-analysis. **Clinics and research in hepatology and gastroenterology**, v. 41, n. 6, p. 664-676, 2017.

ZHONG, Jian-Hong et al. Meta-analysis of microsomal epoxide hydrolase gene polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma. **PloS one**, v. 8, n. 2, p. e57064, 2013.

ZHOU, Huan et al. Interferon- γ + 874A/T polymorphism and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 21, p. 689, 2015.

ZHOU, Qiang et al. XPD Polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma and gastric cancer: A Meta-Analysis. **Technology in Cancer Research & Treatment**, v. 20, p. 1533033821990046, 2021.

ZHU, Hairong; WU, Jian; SHEN, Xizhong. Genome-wide association study: new genetic insights into HBV/HCV-related hepatocellular carcinoma genomes. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 52, n. 2, p. 209-215, 2017.

ZHU, Jinfang. T helper cell differentiation, heterogeneity, and plasticity. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 10, n. 10, p. a030338, 2018.