

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – ICB
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA – PPGIBA

MATHEUS SANTOS FREIRE

**AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS EM GENES DE MEDIADORES
INFLAMATÓRIOS E O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE
PRÓSTATA: ACHADOS DE METANÁLISE**

MANAUS
2025

MATHEUS SANTOS FREIRE

**AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS EM GENES DE MEDIADORES
INFLAMATÓRIOS E O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE
PRÓSTATA: ACHADOS DE METANÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada como requisito para obtenção do título de Doutor em Imunologia Básica e Aplicada.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Rodolfo Pereira da Silva
Coorientador: Prof. Dr. José Fernando Marques Barcellos

MANAUS

2025

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

-
- F866a Freire, Matheus Santos
Avaliação de polimorfismos em genes de mediadores
inflamatórios e o risco de desenvolvimento de câncer de próstata:
achados de metanálise / Matheus Santos Freire. - 2025.
79 f. ; 31 cm.
- Orientador(a): Felipe Rodolfo Pereira da Silva.
Coorientador(a): José Fernando Marques Barcellos.
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Amazonas,
Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada,
Manaus, 2025.
1. Variação genética. 2. Mediadores inflamatórios. 3. Neoplasias
de próstata. 4. Imunologia. 5. Metanálise. I. Silva, Felipe Rodolfo
Pereira da. II. Barcellos, José Fernando Marques. III. Universidade
Federal do Amazonas. Programa de Pós-Graduação em
Imunologia Básica e Aplicada. IV. Título
-

RESUMO

O termo *neoplasia* refere-se a um conjunto de síndromes de cunho genético que culminam na proliferação celular associada a alterações fenotípicas e lesão tecidual progressiva. No Brasil, a estimativa para novos casos de câncer de próstata para o triênio 2023-2025 foi de 71.730 por ano, o que o torna o segundo tipo de carcinoma mais comum entre os homens no país. Diversos estudos demonstraram a relação entre variantes genéticas em mediadores imunológicos e o risco dessa neoplasia, porém os resultados disponíveis ainda apresentam considerável heterogeneidade e variabilidade de resultados. Por isso, foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados específicas para coleta de estudos caso/controle, de exploração e de validação genética sobre polimorfismos em genes envolvidos na resposta imune e com associação ao risco de câncer de próstata. Os dados foram extraídos dos estudos selecionados seguindo critérios de inclusão e foram submetidos à avaliação estatística por meio dos testes de heterogeneidade e de associação por *Odds Ratio* com 95% de intervalo de confiança. Por meio da abordagem bayesiana, foram realizados cálculos da taxa de probabilidade falso-positivo (FPRP) e a probabilidade de descoberta falsa (BFDP) para detectar a notoriedade dos achados das metanálises disponíveis na literatura com valor de $P < 0,02$ para FPRP; e de $P < 0,08$ para BFDP. Foram identificadas 18 metanálises envolvendo 17 polimorfismos em genes de mediadores imunológicos. Dos 432 cálculos bayesianos realizados, apenas 1,76% (FPRP) e 6,76% (BFDP) foram classificados como notáveis, restringindo a evidência robusta aos polimorfismos IL1B rs1143627 e IL18 rs1946518. As análises bayesianas mostraram que apenas os polimorfismos IL1B rs1143627 e IL18 rs1946518 apresentaram evidência estatisticamente notável, o que sugere potencial para biomarcadores de risco para o câncer de próstata. Com o auxílio das bases de dados GeneMania e String, foram construídas redes gene-gene e proteína-proteína com os dados obtidos no estudo.

Palavras-chave: Variação genética; mediadores inflamatórios; neoplasias da próstata; imunologia.

ABSTRACT

The term *neoplasia* refers to a group of genetically driven syndromes that result in uncontrolled cellular proliferation, accompanied by phenotypic alterations and progressive tissue damage. In Brazil, an estimated 71,730 new cases of prostate cancer are expected annually between 2023 and 2025, making it the second most common malignancy among men in the country. Several studies have investigated the association between genetic variants in immune mediators and prostate cancer risk; however, the available findings remain heterogeneous and variable across studies. To address this gap, a systematic search was conducted in major scientific databases to identify case-control, exploratory, and validation studies evaluating polymorphisms in immune response genes associated with prostate cancer susceptibility. Data extracted from eligible studies were analyzed using heterogeneity tests and pooled odds ratios with 95% confidence intervals. A Bayesian approach was subsequently applied to calculate the false-positive report probability (FPRP) and the Bayesian false-discovery probability (BFDP), in order to assess the noteworthiness of previously published meta-analytic findings, adopting thresholds of $P < 0.02$ for FPRP and $P < 0.08$ for BFDP. A total of 18 meta-analyses comprising 17 polymorphisms in genes encoding immune mediators were identified. Among the 432 Bayesian estimates performed, only 1.76% (FPRP) and 6.76% (BFDP) met the predefined noteworthiness criteria, restricting the strongest evidence to the polymorphisms IL1B rs1143627 and IL18 rs1946518. These findings suggest that both variants may represent promising biomarkers of prostate cancer risk. Gene-gene and protein-protein interaction networks were subsequently constructed using the GeneMania and STRING platforms to further explore the biological relevance of the implicated genes.

Keywords: Genetic variation; inflammatory mediators; prostate neoplasm; immunology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Rede gene-gene para os genes relevantes nos resultados	46
Figura 2 - Rede proteína-proteína para os genes relevantes relacionados ao risco de câncer de próstata.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados de metanálises de estudos observacionais sobre variantes genéticas com significância estatística (valor $p < 0,05$) consideradas relevantes pela probabilidade de falso positivo (FPRP) ou pela probabilidade de falsa bayesiana (BFDP)	41
Tabela 2 - Resultados da avaliação dos critérios de Veneza a partir dos estudos incluídos nesta sinopse	44

LISTA DE SIGLAS

ATM – Ataxia telangiectasia mutada

BRCA 1 – *breast cancer 1*

BRCA 2 – *breast cancer 2*

CHEK 2 – *checkpoint cinase 2*

CM³ – Centímetros cúbicos

CP – Câncer de próstata

ERG – *ETS-related gene*

GSTM1 – *glutathione-S-transferases 1*

GWAs – *genome wide association study*

IL-1 – Interleucina-1

IL-10 – Interleucina 10

IL-18 – Interleucina 18

IL-1B – Interleucina 1 beta

IL-1B-31 – Interleucina-1beta

IL-1B-31T/C – Interleucina-1beta *promoter*

IL-1B-511 – Interleucina-1beta

IL-6 – Interleucina-6

IL-8 – Interleucina 8

MDSC – Linhagem mieloide

PALB2 – *partner and localizer of BRCA2*

PCR – Cadeia da polimerase

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PTEN – *phosphatase and tensin homologue*

SNPs – Polimorfismos de nucleotídeo único

SPOP – *speckle-type POZ protein*

TME – Microambiente tumoral

TMPRSS2 – *serina protease transmembranar 2*

TP53 – Proteína de tumor

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. JUSTIFICATIVA	12
3. OBJETIVOS.....	14
3.1 Objetivo geral	14
3.2 Objetivos específicos	14
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
4.1 Neoplasias gerais e adenocarcinoma da próstata – aspectos gerais.....	15
4.2 Fatores de risco, aspectos genéticos e hereditários associados ao câncer de próstata	15
4.3 Inflamação crônica e o câncer de próstata.....	17
4.4 Mecanismos de evasão imunológica no CP	18
4.5 Polimorfismo genético e câncer de próstata.....	21
4.6 Polimorfismos em genes de interleucinas e alterações qualitativas e quantitativas dos mediadores inflamatórios no câncer de próstata	23
4.7 Polimorfismos de interleucinas, inflamação crônica e o risco de iniciação neoplásica no câncer de próstata.....	25
4.8 Variantes de citocinas comumente estudadas na carcinogênese	27
4.9 Diagnóstico, classificação histopatológica e estadiamento no CP	28
4.10 Importância das metanálises em estudos genéticos	30
4.11 Metanálise bayesiana aplicada à investigação genética	31
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	35
5.1 Tipo de estudo e aspectos éticos	35
5.2 Protocolos utilizados e busca sistemática	35
5.3 Estratégia de busca.....	35
5.4 Critérios de elegibilidade	36
5.5 Extração de dados	36
5.6 Análise estatística.....	36
5.7 Avaliação da qualidade.....	37
5.8 Análises adicionais	38
6. RESULTADOS	40
6.1 Pesquisa bibliográfica	40

6.2 Características dos estudos	40
6.3 Resultados estatísticos.....	43
6.4 Dados dos critérios de Veneza.....	43
6.5 Análises <i>in silico</i>	46
7. DISCUSSÃO	48
8. REFERÊNCIAS.....	52
9. APÊNDICE	70

1. INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de próstata é considerado o segundo tipo de câncer mais comum na população mundial. O marcante aumento de incidência dessa doença nos últimos anos é parcialmente justificado pela evolução dos métodos de diagnóstico, pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e pelo aumento na expectativa de vida. É uma neoplasia predominantemente da terceira idade, posto que 75% dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos, e as taxas de incidência são maiores em países desenvolvidos em comparação àqueles em desenvolvimento. Entretanto, a despeito da alta prevalência, a maioria dos tumores apresenta evolução lenta, com crescimento médio de 1cm³ em 15 anos (INCA, 2019).

A tumorigênese na próstata envolve diversas etapas que caracterizam a transformação celular, o que inclui autossuficiência em sinais de crescimento, resistência a estímulos inibitórios, evasão da apoptose, potencial reprodutivo ilimitado, angiogênese sustentada e capacidade de invasão e metástase (Hanahan, 2000). Estudos recentes destacam que as quimiocinas e seus receptores exercem papel importante no infiltrado imunológico no microambiente tumoral, na regulação de pontos de controle imunológico e na interação direta com células neoplásicas, fibroblásticas e endoteliais. Tais interações promovem proliferação e sobrevivência celular, manutenção e transdiferenciação de células-tronco cancerígenas (CSC), angiogênese e metástase, o que evidencia o potencial das quimiocinas como alvos promissores no tratamento do câncer (Babykutty, 2025; Yi *et al.*, 2024; Gong, 2025; Kwantwi, 2025).

O microambiente tumoral do câncer de próstata (CP) é caracterizado por infiltração reduzida de linfócitos T efetores; por outro lado, por predominância de células imunossupressoras, o que inclui linfócitos T reguladores (Tregs), macrófagos associados a tumor do tipo M2 e células supressoras derivadas de mielóide (MDSCs) (Feng *et al.*, 2024; Almeida *et al.*, 2023). Esses elementos contribuem para a criação de um ambiente tolerogênico, que limita a eficácia de respostas imunes antitumorais e facilita a sobrevivência e a expansão das células malignas. Além disso, alterações na matriz extracelular e na sinalização de integrinas podem promover a invasão e a disseminação metastática (Pan *et al.*, 2023; Costa *et al.*, 2024).

As variações de nucleotídeo único (SNPs) exercem influência significativa sobre a expressão, a estabilidade e a atividade biológica de citocinas, promovendo alterações quantitativas e qualitativas na resposta imune e inflamatória local (Almeida *et al.*, 2023; Feng *et al.*, 2024). Essa modulação genética pode determinar se o microambiente prostático tende a um perfil predominantemente pró-inflamatório, que favorece a carcinogênese, ou anti-inflamatório, que restringe o crescimento tumoral. Polimorfismos em genes de citocinas, como *IL-6*, *IL-10* e *TNF*, têm sido associados à susceptibilidade, à progressão e à resposta terapêutica no câncer de próstata, refletindo o impacto direto dessas variantes na dinâmica celular e na remodelação do microambiente tumoral (Xu *et al.*, 2022; Abbas *et al.*, 2020).

A caracterização funcional dessas variantes, aliada à integração de métodos analíticos avançados e ao entendimento das interações moleculares no microambiente tumoral, representa um eixo promissor para o desenvolvimento de estratégias personalizadas de prevenção, de diagnóstico e de tratamento, em consonância com os princípios da oncologia de precisão (Aggarwal *et al.*, 2023). Além disso, a compreensão dos mecanismos envolvidos no funcionamento e na modulação da configuração imunológica restrita do TME tem sido alvo crescente de investigação, especialmente diante dos avanços em estratégias terapêuticas combinadas. Entre essas abordagens, destaca-se a associação de imunoterapia, além de vacinas baseadas em neoantígenos e terapias hormonais, que visam induzir maior reatividade imunológica e potencializar a resposta antitumoral (Wang *et al.*, 2025; MDPI, 2025).

2. JUSTIFICATIVA

As relações etiopatogênicas e os mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento e à progressão do câncer de próstata permanecem parcialmente compreendidos na atualidade. Os aspectos relacionados à gênese dessa neoplasia são impulsionados, sobretudo, pela dinâmica etária e por fatores associados ao estilo de vida. Portanto a ampliação do conhecimento nessa área é imprescindível para a modificação do atual panorama de incidência e de mortalidade (Bray *et al.*, 2018).

É de crucial importância identificar determinantes genéticos capazes de explicar as diferenças interindividuais na suscetibilidade ao câncer de próstata. Considerando o papel central das citocinas inflamatórias na modulação da resposta imune tumoral, diversas interleucinas — incluindo a IL6, a IL1B e a IL18 — têm sido investigadas como potenciais candidatas à carcinogênese prostática. Estudos têm avaliado polimorfismos em genes dessas citocinas na tentativa de elucidar associações consistentes com o risco da doença; contudo os resultados permanecem heterogêneos e, em muitos casos, inconclusivos (Bao *et al.*, 2021; Cai *et al.*, 2017).

Os estudos de metanálise têm sido cada vez mais empregados em análise genética pela sua maior capacidade de associação de dados com redução de efeitos gerados pela limitação amostral (Lohmueller *et al.*, 2003). Além disso, o *status* orçamentário para pesquisa no Brasil, caracterizado por financiamentos reduzidos e por altas demandas de custeio, gera a necessidade de otimização de resultados por meio de estudos secundários como a metanálise (Redmond, 2017).

Com base nos fundamentos da inferência bayesiana discutidos no referencial teórico, a aplicação de uma metanálise bayesiana sobre dados previamente publicados em metanálises frequentistas foi adotada como estratégia metodológica robusta para investigar a associação entre polimorfismos de genes de interleucinas e o risco de câncer de próstata. Essa abordagem permite a incorporação de informações prévias, a quantificação explícita da incerteza e a obtenção de estimativas probabilísticas diretas, além de possibilitar a modelagem flexível da heterogeneidade entre estudos e populações por meio de estruturas hierárquicas e de métodos computacionais como o Markov Chain Monte Carlo (MCMC). Ao reavaliar evidências acumuladas sob uma estrutura probabilística integrativa, a metanálise bayesiana complementa os resultados frequentistas, visto que oferece maior

transparência inferencial e robustez na síntese de evidências genéticas em contextos caracterizados por variabilidade metodológica e populacional (Park *et al.*, 2019; Ruberu *et al.*, 2023; Sun *et al.*, 2023; Tweedie, 1996; Kass; Wasserman, 2021).

O presente estudo constitui-se, portanto, como uma síntese inferencial dos achados publicados sobre a influência de variantes genéticas de citocinas e de quimiocinas na suscetibilidade ao câncer de próstata, realizada por meio de uma reinterpretação integrativa de metanálises previamente conduzidas. Essa abordagem tem como objetivo avaliar e sintetizar as evidências disponíveis, identificando polimorfismos associados ao risco da doença em diferentes populações e oferecendo uma compreensão probabilística ampliada das associações genéticas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar, por meio de metanálise de abordagem bayesiana, a associação significativa entre polimorfismos em genes de mediadores imunes com o risco de desenvolvimento do câncer de próstata.

3.2 Objetivos específicos

Reavaliar os resultados significativos de metanálises publicadas sobre polimorfismos em genes de mediadores inflamatórios e o risco de câncer de próstata, à luz de uma abordagem bayesiana.

Realizar análise crítica das evidências disponíveis sobre polimorfismos em genes relacionados à resposta imune e à suscetibilidade ao câncer de próstata.

Determinar a qualidade dos estudos incluídos na metanálise de abordagem bayesiana por meio de critério de qualidade metodológico específico.

Investigar, por meio de análises *in silico*, o papel biológico dos genes associados ao risco significativo de câncer de próstata identificados nas metanálises incluídas.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Neoplasias gerais e adenocarcinoma da próstata – aspectos gerais

O conceito de *câncer* é referente a mais de 100 doenças relacionadas ao crescimento celular desordenado com potencial invasivo de órgãos ou tecidos. Esse crescimento tumoral dá-se por uma rápida divisão de origem monoclonal resultante de mutações genéticas. Tal fenômeno deriva de modificações transcricionais e/ou no ambiente celular (epigenética) que corroboram alterações no controle proliferativo, de diferenciação e de morte celular (Recillas -Targa, 2022; Yu *et al.*, 2024).

Em escala global, a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) estimou, em 2022, cerca de 19,97 milhões de novos casos de câncer e 9,74 milhões de óbitos, dos quais aproximadamente 1,47 milhão corresponderam ao câncer de próstata, tornando-o um dos principais tipos de câncer entre homens no mundo (IARC, 2023; Bray *et al.*, 2024). No Brasil, a estimativa de novos casos de câncer de próstata para o triênio 2023-2025 foi de aproximadamente 71.000 casos anuais, permanecendo como o tumor maligno mais frequente entre os homens no país (INCA, 2023). Esses dados reforçam a relevância epidemiológica da doença e justificam a continuidade de estudos que investiguem fatores biológicos e genéticos associados ao seu risco e à sua progressão.

4.2 Fatores de risco, aspectos genéticos e hereditários associados ao câncer de próstata

A idade é o principal fator de risco para o adenocarcinoma de próstata de modo que mais de 75% dos casos correspondem a indivíduos com idade superior a 65 anos, com incidência progressiva. Indivíduos de etnia negra possuem risco duas vezes maior de CP comparado a indivíduos brancos. A dieta rica em carne vermelha, ácidos graxos saturados e obesidade também estão associados ao maior risco. O caráter hereditário está presente em 15% dos casos de CP e possui forte associação com o acometimento precoce. A coagregação familiar com o câncer de mama por consequência das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 se configura importante fator de risco (Abbas *et al.*, 2020).

Outros fatores de risco para o câncer de próstata incluem dieta rica em gorduras saturadas de origem animal e pobre em fibras; deficiência de vitamina D; história familiar positiva; sedentarismo; obesidade; e ascendência africana/negra (Bergengren *et al.*, 2023). A predisposição genética é reconhecida como um componente importante: coortes de pacientes com doença metastática relataram prevalências de variantes germinativas avaliadas como patogênicas em genes de reparo do DNA na ordem de 10–17% (Pritchard *et al.*, 2016; Nicolosi *et al.*, 2019), enquanto, em populações com doença localizada, os valores médios são consideravelmente menores e concentrados nos subgrupos de alto risco (Lee *et al.*, 2022). Os genes BRCA2 e BRCA1 estão entre os mais relevantes em termos de magnitude de risco relativo, e outras variantes em ATM, CHEK2 e PALB2 também contribuem, embora com frequência menor; essas alterações podem influenciar tanto a iniciação quanto a progressão tumoral e têm implicações práticas para triagem genética e manejo terapêutico (Nyberg *et al.*, 2022; Cheng *et al.*, 2024).

As alterações genéticas relacionadas ao CP corroboram mecanismos de iniciação e/ou de progressão tumoral por meio de padrões de perda alélica em cromossomos com funcionalidade de supressão tumoral, especificamente 8p, 10q, 13q e 17p (Chang *et al.*, 1994; Fujiwara *et al.*, 1994; Matsuyama *et al.*, 1994). No contexto epigenético, a hipermetilação do gene GSTP1 está presente em 100% dos casos de CP e é considerada imprescindível na iniciação do CP (Mavis *et al.*, 2009). Entretanto os aspectos da via de progressão possuem maior relevância clínica por possibilitarem a identificação de marcadores prognósticos como aquisição de independência androgênica e tropismo metastático.

Apesar da elevada taxa de instabilidade genômica (amplificações, deleções, rearranjos cromossômicos), o CP possui uma carga mutacional muito baixa em comparação aos outros carcinomas. Quatro principais genes controladores (fusão TMPRSS2 - ERG, PTEN, TP53 e SPOP) são mutados de forma recorrente em mais de 10% dos tumores, cujo padrão genético pode determinar a infiltração de subconjuntos celulares imunes específicos no microambiente tumoral do CP primário (Rebello *et al.*, 2021; Frank *et al.*, 2018; Havel *et al.*, 2019).

4.3 Inflamação crônica e o câncer de próstata

A inflamação crônica constitui um dos principais eixos fisiopatológicos envolvidos na iniciação e na progressão do câncer de próstata. Processos inflamatórios persistentes promovem dano cumulativo ao DNA, favorecem o acúmulo de mutações somáticas e alteram o microambiente tecidual, criando condições propícias à proliferação e à sobrevivência de células neoplásicas (Cantelmi *et al.*, 2024; Pan *et al.*, 2023). O infiltrado inflamatório crônico no tecido prostático, composto predominantemente por linfócitos, macrófagos e células dendríticas ativadas, resulta na liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-18, que ativam vias de sinalização centrais, incluindo NF- κ B e STAT3, diretamente envolvidas na regulação da sobrevivência celular, da proliferação e da resistência à apoptose (Zhang *et al.*, 2024; Kawasaki *et al.*, 2022). A ativação sustentada dessas vias contribui para a desregulação do ciclo celular e estabelece um ambiente permissivo à transformação maligna.

Entre os mediadores inflamatórios, a IL-6 destaca-se por ativar o eixo JAK/STAT, induzindo a expressão de genes associados à proliferação celular, à sobrevivência tumoral e à transição epitélio-mesenquimal (EMT), processo essencial para a aquisição de fenótipo invasivo e metastático (Farahani *et al.*, 2023). A IL-1 β , por sua vez, exerce papel central na ativação inflamatória do estroma prostático, promovendo recrutamento leucocitário, angiogênese e remodelação tecidual, além de contribuir para um ciclo autoperpetuante de dano e reparo, que amplia o risco de mutagênese e instabilidade genômica (Zhang *et al.*, 2024). Evidências epidemiológicas e moleculares indicam que infecções bacterianas e virais crônicas, como aquelas associadas a *Propionibacterium acnes* e *Trichomonas vaginalis*, podem desencadear ou perpetuar esse estado inflamatório de longa duração, induzindo alterações epigenéticas, como metilação aberrante de promotores gênicos e desregulação de microRNAs envolvidos no controle da resposta imune e da proliferação celular (Martins *et al.*, 2022; Pan *et al.*, 2023).

Do ponto de vista microambiental, a inflamação prostática crônica promove desequilíbrio entre citocinas pró- e anti-inflamatórias, com aumento de mediadores imunossupressores, como IL-10 e TGF- β , que comprometem a imunovigilância antitumoral e reduzem a atividade de linfócitos T efetores (Kawasaki *et al.*, 2022;

Farahani *et al.*, 2023). Paralelamente, a expansão de macrófagos do tipo M2 e de células mieloides supressoras (MDSCs) contribui para a inibição das respostas imunes citotóxicas e para a manutenção de um microambiente permissivo à progressão neoplásica. Além disso, citocinas inflamatórias como IL-8 e IL-1 β estimulam a produção de VEGF e de metaloproteinases da matriz (MMPs), promovendo angiogênese, degradação da matriz extracelular e disseminação tumoral, o que favorece a heterogeneidade intratumoral e o surgimento de fenótipos mais agressivos e resistentes ao tratamento (Zhang *et al.*, 2024; Cantelmi *et al.*, 2024). Assim, a inflamação crônica não apenas atua como fator iniciador da carcinogênese prostática, mas também como modulador central da progressão tumoral, configurando um eixo conceitual relevante para a identificação de biomarcadores prognósticos e de potenciais alvos terapêuticos.

4.4 Mecanismos de evasão imunológica no CP

O microambiente tumoral (*tumor microenvironment*, TME) exerce papel ativo e determinante na progressão neoplásica, atuando não apenas como um compartimento de suporte estrutural, mas também como um modulador dinâmico da biologia tumoral (Hanahan e Weinberg, 2011). A eficácia da imunovigilância antineoplásica depende de uma interação celular finamente regulada entre células tumorais e componentes do sistema imune, mediada pelo reconhecimento e pelo compartilhamento de antígenos de diferenciação tecido-específicos e linhagem-específicos (Dunn *et al.*, 2004; Schreiber *et al.*, 2011), bem como por perfis específicos de expressão de interleucinas e outras citocinas imunomoduladoras (Fridman *et al.*, 2012). Assim, pode-se caracterizar como pró-tumoral o estado biológico no qual alterações nos níveis dessas citocinas interferem nos mecanismos de imunoeedição — particularmente nas fases de equilíbrio e de escape — favorecendo tanto a iniciação quanto a progressão neoplásica (Dunn *et al.*, 2004; Schreiber *et al.*, 2011).

Portanto a sistemática integração desses mecanismos — polarização imune, baixa apresentação de antígeno, reprogramação metabólica e comunicação imunossupressora — configura o microambiente tumoral da próstata como altamente permissivo à evasão imunológica. Esse contexto explica, em parte, a limitada eficácia das terapias imunológicas convencionais nessa neoplasia e reforça a necessidade de

abordagens terapêuticas que visem não apenas ao combate às células tumorais, mas também à observância da modulação do TME (Liu *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2023).

O microambiente tumoral (TME) do câncer de próstata apresenta características imunológicas singulares, sendo classicamente descrito como “frio”, com baixa imunogenicidade, reduzida infiltração de linfócitos T citotóxicos e ativação limitada de respostas imunes efetoras (Hoshino *et al.*, 2023; Stultz *et al.*, 2021; Brea *et al.*, 2025). Esse fenótipo resulta, em grande parte, da predominância de populações celulares imunossupressoras, como macrófagos associados ao tumor (TAMs) polarizados para o fenótipo M2, células T reguladoras (Tregs) e células supressoras derivadas de mielóide (MDSCs), que inibem a função de células T CD8⁺ e NK, favorecendo o escape imune e o pior prognóstico (Zhang *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2025; Brea *et al.*, 2025; Nature, 2025). Além disso, fatores solúveis e metabólicos — que incluem TGF- β , IL-10, adenosina, acidificação extracelular e reprogramação metabólica com predomínio de glicólise anaeróbica — reforçam um ambiente tolerogênico, o que prejudica a imunovigilância (Nature, 2025; MDPI, 2025; Martínez *et al.*, 2025). Mecanismos adicionais de evasão incluem redução da expressão de moléculas de apresentação antigênica (MHC-I) e comprometimento da maquinaria de processamento de antígenos (TAP1/TAP2), bem como comunicação parácrina mediada por exossomos que contêm PD-1 ou outros moduladores de *checkpoint*, que promovem ativação de MDSCs, a redução da infiltração de linfócitos T CD8⁺ e a progressão tumoral (Kim *et al.*, 2023; Park *et al.*, 2025; Lee *et al.*, 2024; Johnson *et al.*, 2024).

Nesse contexto de baixa imunogenicidade, a instabilidade de microssatélites (MSI), decorrente da deficiência do sistema de reparo de erros de pareamento do DNA (*mismatch repair* – MMR), assume relevância clínica particular. A MSI leva ao acúmulo de mutações genômicas, ao aumento da carga mutacional tumoral e à geração de neoantígenos, o que confere maior imunogenicidade ao tumor (Le *et al.*, 2017). Embora rara no CP metastático resistente à castração (mCRPC), com prevalência estimada entre 3% e 5%, a identificação do fenótipo MSI-H define um subgrupo biologicamente distinto e potencialmente responsivo à imunoterapia com inibidores de *checkpoint* imunológico (Abida *et al.*, 2019). A classificação em MSI-H, MSI-L ou microssatélites estáveis (MSS) pode ser realizada por imuno-histoquímica das proteínas MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, por PCR ou por sequenciamento de nova

geração (NGS), que permite avaliação integrada da MSI, da carga mutacional tumoral e de outras alterações genômicas acionáveis (NCCN, 2024). A detecção de MSI-H no mCRPC fundamenta o uso de pembrolizumabe, um inibidor de PD-1 aprovado para tumores sólidos MSI-H independentemente do sítio primário, promovendo reativação da resposta imune antitumoral e respostas clínicas duradouras ou controle parcial da doença em pacientes refratários às terapias hormonais e citotóxicas convencionais (Antonarakis *et al.*, 2020; Le *et al.*, 2017).

Apesar desses avanços, os resultados da imunoterapia no mCRPC permanecem globalmente limitados. Ensaios clínicos com agentes anti-PD-1 e anti-PD-L1, como pembrolizumabe e nivolumabe, demonstraram taxas de resposta objetivas baixas na população geral, com benefício restrito a subgrupos moleculares específicos, como MSI-H, deficiência de reparo de DNA (dMMR) ou elevada carga mutacional tumoral (Barata *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2024; Palicelli *et al.*, 2021; Graf *et al.*, 2022; Barnett *et al.*, 2024; Sobhani *et al.*, 2023). De forma semelhante, o bloqueio de CTLA-4 com ipilimumabe, avaliado em estudos como o CA184-043, não demonstrou ganho significativo de sobrevida global, embora tenha evidenciado respostas prolongadas em subgrupos selecionados (Kwon *et al.*, 2020; Beer *et al.*, 2022). Essa resistência intrínseca reflete a natureza imunologicamente “fria” do CP, caracterizada por baixa carga mutacional, escassa infiltração de linfócitos T efetores, expressão reduzida e heterogênea de PD-L1 e predomínio de células imunossupressoras no TME (Barata *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2024; Lu *et al.*, 2025; Lanka *et al.*, 2023; ECANCER, 2024). Assim, estratégias combinatórias — associando inibidores de *checkpoint* a radioterapia, vacinas tumorais, terapias hormonais ou agentes antiangiogênicos — vêm sendo investigadas com o objetivo de modular o TME e ampliar a responsividade imunológica, embora ainda não haja protocolos padronizados e validados em fases finais (Klotz *et al.*, 2023; Rosenberg *et al.*, 2024; Lu *et al.*, 2025). O aprofundamento do entendimento dos mecanismos de evasão tumoral permanece essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes, especialmente no cenário da doença metastática resistente à castração (Liu *et al.*, 2024; San-José Manso, 2024; Novysedlak, 2024; Zhang *et al.*, 2025; Xu *et al.*, 2024; Liu *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2022; Jin *et al.*, 2024).

4.5 Polimorfismo genético e câncer de próstata

Define-se *polimorfismo genético* como a coexistência de mais de uma variante de um gene em um locus específico, com frequência superior a 1% na composição genética de uma população (De Nardin, 2009). Entre os principais tipos de polimorfismos, destacam-se os polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs), os segmentos repetidos *in tandem* (mini e microssatélites) e as variações no número de cópias, decorrentes de deleções, inserções ou duplicações de segmentos genômicos, as quais correspondem a aproximadamente 90% da variabilidade genética humana e podem ocorrer, em média, a cada 1.000 pares de bases (Chorley *et al.*, 2008). Essas variações podem localizar-se em regiões codificantes, não codificantes ou regulatórias, ocasionando alterações na sequência de aminoácidos, na regulação transcricional ou na funcionalidade gênica, o que resulta em fenótipos distintos entre os indivíduos (Salazar, 2012).

No contexto do câncer de próstata, polimorfismos em genes envolvidos na resposta inflamatória, particularmente aqueles que codificam citocinas, têm sido amplamente investigados devido ao seu potencial papel na modulação do microambiente tumoral (TME) e na progressão da doença (Yu *et al.*, 2023; Dincel; Bayraktar, 2021). Entre essas variantes, os SNPs representam a forma mais comum de variação genética humana, sendo frequentemente localizados em regiões promotoras de genes de interleucinas, onde podem influenciar diretamente os níveis de transcrição e de secreção das citocinas. Diversos estudos associaram SNPs específicos a maior risco de desenvolvimento do câncer de próstata e/ou a maior gravidade clínica, incluindo o polimorfismo -174G>C no gene da IL6 (Tan, 2005), -137G>C, -1082A>G, -819T>C e -592A>C no gene IL10 (Jie Liu, 2010), o genótipo AA de IL10 (-1082), o genótipo TT no polimorfismo rs4073 do gene IL8 (Chen, 2019), -607C>A no gene IL18 (Jurecekova, 2017) e os polimorfismos -511C>T (rs16944) e -31T>C (rs1143627) no gene IL1B (Hua Xu, 2014).

Estudos populacionais têm demonstrado que polimorfismos em genes como IL-1B, IL-6, IL-10 e IL-18 estão associados a diferentes perfis de risco e gravidade clínica do câncer de próstata, especialmente em populações geneticamente distintas (Zhang *et al.*, 2024; Kumar *et al.*, 2022). A IL-1 β , citocina pró-inflamatória central na resposta imune inata, está envolvida na ativação de vias de sinalização associadas à

proliferação celular, angiogênese e invasão tumoral. Polimorfismos localizados na região promotora do gene IL-1B, como -511C>T e -31T>C, têm sido associados ao aumento da expressão da IL-1 β e ao maior risco de neoplasias prostáticas agressivas, em parte por meio da ativação exacerbada da via NF- κ B, que amplifica a liberação de outras citocinas pró-tumorais e contribui para a evasão da imunovigilância (Pan *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2022). Evidências adicionais sugerem que essas variantes também podem modificar a interação entre células tumorais e o estroma, favorecendo a remodelação da matriz extracelular e a progressão metastática (Costa *et al.*, 2024).

Entre as citocinas com perfil regulador, a IL-10 exerce papel relevante na modulação negativa da resposta inflamatória. O polimorfismo -1082A>G no promotor do gene IL10 tem sido amplamente estudado e associa-se a níveis diferenciados de expressão da citocina, influenciando o equilíbrio entre respostas pró- e anti-inflamatórias (Jin *et al.*, 2024; Feng *et al.*, 2024). Indivíduos portadores do alelo G, associado à maior produção de IL-10, podem apresentar microambientes tumorais mais imunossupressores, favorecendo a tolerância imune e o escape tumoral. Essa condição tem sido relacionada à progressão da doença e a piores desfechos clínicos, especialmente em estágios avançados, nos quais a interação entre inflamação e imunossupressão desempenha papel determinante na resistência terapêutica (Men *et al.*, 2017).

A IL-6 representa uma das principais citocinas na interface entre inflamação crônica e carcinogênese. O polimorfismo funcional -174G>C no promotor do gene IL6 influencia a transcrição e a secreção da proteína, sendo o alelo C associado à maior expressão de IL-6 e à ativação exacerbada da via JAK/STAT3, com impacto direto na proliferação celular, na angiogênese e na inibição da apoptose em células prostáticas malignas (Wang *et al.*, 2023; Farahani *et al.*, 2023). Essas características conferem a esse polimorfismo um potencial papel preditivo e prognóstico, especialmente em tumores com fenótipo inflamatório mais acentuado.

A IL-18 é outra citocina de interesse no câncer de próstata, com funções pleiotrópicas na imunidade inata e adaptativa. Polimorfismos em regiões regulatórias do gene IL-18, como -607C>A e -137G>C, afetam a expressão gênica e a secreção da citocina, interferindo na indução de interferon- γ e na modulação da resposta Th1/Th2 (Almeida *et al.*, 2023; Kumar *et al.*, 2022). Essas variações genéticas têm sido associadas tanto à suscetibilidade quanto à agressividade tumoral e sugerem

que a IL-18 pode atuar como mediadora de efeitos protetores ou pró-tumorais, dependendo do contexto imunológico e genético do hospedeiro.

Embora a ativação de vias pró-inflamatórias esteja classicamente associada à defesa imunológica, a inflamação crônica sustentada exerce papel paradoxal no câncer de próstata. Polimorfismos em genes pró-inflamatórios, como IL-6, TNF e IL-1B, podem promover produção persistente de citocinas e quimiocinas, o que resulta em um microambiente tumoral continuamente ativado, porém funcionalmente desregulado. Esse estado favorece a exaustão imunológica e o recrutamento de células com fenótipo imunossupressor, como macrófagos M2 e células mieloides supressoras (MDSCs), que contribuem para a tolerância imune e para o escape tumoral (Karan *et al.*, 2022; Sfanos; De Marzo, 2020). A ativação das vias mediadas por IL-1A e IL-1B culmina no acionamento do fator de transcrição NF-κB, responsável pela indução de sinalização antiapoptótica e pela progressão do ciclo celular, incluindo a expressão de ciclinas D1 e D2 (Guttridge *et al.*, 1999; Iwanaga *et al.*, 2008; Nguyen *et al.*, 2014). Adicionalmente, a redução da expressão de IL-1RN, gene que codifica o antagonista do receptor de IL-1, tem sido observada em tecidos neoplásicos prostáticos, o que sugere que o desequilíbrio entre mediadores pró-inflamatórios e seus inibidores endógenos favorece a progressão tumoral (Ricote *et al.*, 2004).

Dessa forma, variações do tipo SNPs em genes de interleucinas contribuem para a modulação de um TME caracterizado por escassez de respostas imunes efectoras, estímulo angiogênico persistente e mecanismos ativos de evasão neoplásica. A interação entre polimorfismos genéticos, inflamação crônica e imunossupressão estabelece um cenário permissivo à proliferação tumoral e à progressão do câncer de próstata, o que reforça a relevância desses marcadores na compreensão da heterogeneidade biológica da doença (Errante, 2020; Suarez-Carmona *et al.*, 2017).

4.6 Polimorfismos em genes de interleucinas e alterações qualitativas e quantitativas dos mediadores inflamatórios no câncer de próstata

As variações de nucleotídeo único (SNPs) em genes que codificam interleucinas exercem influência direta sobre a quantidade, o padrão temporal e a funcionalidade desses mediadores inflamatórios, modulando a resposta imune e

condicionando o microambiente tumoral (Liu *et al.*, 2017; Dluzniewski *et al.*, 2012). Polimorfismos em genes como **IL-6**, **IL-1B**, **IL-10** e **IL-18** têm sido consistentemente associados a alterações na produção e na atividade biológica de citocinas pró- e anti-inflamatórias, o que afeta o equilíbrio entre imunovigilância e imunossupressão no contexto da carcinogênese (Darvishi *et al.*, 2023; Grębowski *et al.*, 2023).

Do ponto de vista quantitativo, polimorfismos localizados em regiões promotoras ou regulatórias — como **rs1800795 (-174G>C)** em *IL6*, **rs16944** em *IL1B* e **rs187238/rs1946518** em *IL18* — podem aumentar ou reduzir a taxa de transcrição gênica, alterando os níveis locais e sistêmicos dessas citocinas (Gallegos-Arreola *et al.*, 2024; Zhu *et al.*, 2016). Níveis persistentemente elevados de IL-6, IL-1 β e IL-18 favorecem um estado de inflamação crônica, caracterizado pela ativação contínua de vias pró-inflamatórias e pela exposição prolongada das células epiteliais a um ambiente pró-mutagênico, o que contribui para a promoção tumoral (Zhu *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2024). No câncer de próstata, por exemplo, o polimorfismo **rs1800872** no gene *IL10*, associado à menor produção dessa citocina anti-inflamatória, foi correlacionado com maior risco de recidiva, o que reforça o papel da desregulação inflamatória na progressão da doença (Dluzniewski *et al.*, 2012).

Além das alterações quantitativas, os polimorfismos também podem exercer efeitos qualitativos relevantes, ao modificarem sítios de ligação de fatores de transcrição, a formação de haplótipos funcionais, o *splicing* alternativo ou a estabilidade do mRNA. Essas alterações influenciam não apenas a quantidade de citocina produzida, mas também **como, quando e onde** ela atua, o que impacta o recrutamento celular, a polarização imune e a sinalização parácrina ou autócrina no nicho tumoral (Hoshino *et al.*, 2023; Bojarczuk *et al.*, 2024). Dessa forma, os efeitos qualitativos e quantitativos dos SNPs convergem para moldar o perfil imunológico do microambiente prostático, com implicações diretas na progressão tumoral e na refratariedade terapêutica.

A interação epistática entre diferentes polimorfismos — como variantes que elevam citocinas pró-inflamatórias e reduzem mediadores reguladores — pode criar um ambiente imunológico particularmente permissivo ao crescimento tumoral, sobretudo quando associada a fatores ambientais e epigenéticos que modulam a expressão gênica (Hoshino *et al.*, 2023; Chin *et al.*, 2024). Nesse sentido, o paradigma gene-ambiente é essencial para compreender a heterogeneidade dos achados na

literatura, uma vez que metanálises demonstram associações variáveis entre polimorfismos em IL-6, IL-1B e IL-18 e o risco de neoplasias conforme etnia, desenho experimental e exposições ambientais, como infecções crônicas, tabagismo e dieta (Darvishi *et al.*, 2023; Zhu *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2024).

Sob a perspectiva translacional, a identificação de polimorfismos em genes de interleucinas tem-se consolidado como ferramenta relevante na medicina personalizada, permitindo a estratificação individual de risco, o monitoramento da inflamação tumoral e a seleção de pacientes candidatos a estratégias terapêuticas direcionadas à modulação de citocinas (Harun-Or-Roshid *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2020). Avanços em tecnologias de sequenciamento, como o Next-Generation Sequencing (NGS), possibilitaram a identificação simultânea de múltiplos SNPs associados a vias inflamatórias e imunológicas, o que amplia o potencial clínico dessas análises e permite sua integração em algoritmos preditivos de resposta terapêutica (Zhou *et al.*, 2023).

Por fim, estudos recentes indicam que polimorfismos em genes envolvidos na resposta inflamatória e no metabolismo tumoral — como IL-1B, IL-18 e PTGS2 (COX-2) — podem modular tanto o risco de desenvolvimento de neoplasias quanto a resposta a terapias-alvo e imunoterapias, refletindo a influência do perfil genético do hospedeiro sobre o microambiente tumoral e a farmacodinâmica dos tratamentos (Garlanda; Dinarello; Mantovani, 2021; Lim *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2013). Esses achados reforçam a necessidade de estudos multicêntricos e análises funcionais integrativas que correlacionem genótipo, níveis de expressão e fenótipos moleculares e clínicos, especialmente no contexto do câncer de próstata.

4.7 Polimorfismos de interleucinas, inflamação crônica e o risco de iniciação neoplásica no câncer de próstata

A suscetibilidade ao CP é, em parte, determinada por perfis inflamatórios modulados geneticamente, nos quais os polimorfismos em genes de interleucinas exercem papel central na iniciação neoplásica e na progressão tumoral. Diferenças individuais na produção e na funcionalidade de citocinas influenciam a atividade imunológica das células T, a composição do TME e a variabilidade de respostas clínicas, incluindo aquelas observadas em contextos de imunoterapia (Dunn *et al.*,

2002; Dunn; Old; Schreiber, 2004; Ribatti, 2015). Nesse sentido, polimorfismos em genes de mediadores inflamatórios podem conferir aumento do risco para o CP, bem como maior agressividade tumoral, ao modularem a intensidade e a duração da resposta inflamatória.

Alterações nos padrões de transcrição de citocinas afetam diretamente o recrutamento celular e as interações intercelulares no estroma tumoral, favorecendo a expansão de populações imunossupressoras envolvidas no processo de imunoedição, como células T reguladoras, células dendríticas tolerogênicas, macrófagos M2, células supressoras derivadas de linhagem mieloide (MDSCs) e fibroblastos associados a tumores (Errante, 2020). A inflamação crônica, por sua vez, constitui um dos pilares da carcinogênese ao promover ambiente favorável à mutagênese, à angiogênese e à imunossupressão local (Li *et al.*, 2022). Nesse contexto, polimorfismos em genes de interleucinas, especialmente IL-1 β , IL-6 e IL-10, são determinantes críticos da persistência inflamatória e da configuração do TME (Grębowski *et al.*, 2023).

A IL-1 β destaca-se como citocina pró-inflamatória capaz de induzir genes associados à proliferação e à sobrevivência celular, além de reforçar a progressão tumoral por meio da expansão localizada de MDSCs e da supressão imunológica no TME (Garcia *et al.*, 2014; Diaz-Montero; Finke; Montero, 2014). Polimorfismos que aumentam sua expressão intensificam o risco de iniciação tumoral ao perpetuarem um microambiente inflamatório crônico (Hoshino *et al.*, 2023). De modo semelhante, variantes genéticas que elevam a produção de IL-6 amplificam o dano tecidual, favorecem o acúmulo de mutações somáticas e estão associadas à progressão tumoral e ao pior prognóstico em diferentes tumores sólidos, incluindo pulmão e cólon (Darvishi *et al.*, 2023; Nakahara *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2022). Em contraste, a IL-10 exerce função regulatória da inflamação, e polimorfismos que reduzem sua expressão ou funcionalidade comprometem o controle inflamatório, o que favorece a persistência do dano tecidual, o acúmulo de mutações e a evasão imunológica (Li *et al.*, 2022; Mao *et al.*, 2024).

Evidências sugerem que a combinação de variantes pró-inflamatórias (como aquelas associadas a IL-1 β e IL-6) com variantes anti-inflamatórias insuficientes (como as relacionadas à IL-10) amplifica o risco de iniciação neoplásica e contribui para a manutenção de um TME imunossupressor (Pasvenskaite *et al.*, 2021).

Adicionalmente, fatores ambientais, incluindo dieta, tabagismo e exposição a carcinógenos, modulam a interação gene-ambiente, influenciando a expressão funcional dessas variantes genéticas e ampliando a suscetibilidade individual ao CP (Chin *et al.*, 2024). Alterações qualitativas na liberação de IL-1 β e IL-18 também impactam o recrutamento de subpopulações imunes, favorecendo a polarização de macrófagos M2, a expansão de Tregs e a redução da infiltração efetora de linfócitos CD8+, o que resulta em um microambiente “frio” ou imunossupressor que facilita a evasão imune e o crescimento tumoral (Hoshino *et al.*, 2023; Nakahara *et al.*, 2024).

Apesar da plausibilidade biológica, os estudos de associação entre polimorfismos de interleucinas e risco de CP apresentam resultados heterogêneos. Metanálises envolvendo o polimorfismo de IL-1B demonstraram achados inconsistentes ou influenciados por falso-positivos (Xu; Ding; Jiang, 2014). O estudo de Kopp (2013), por exemplo, identificou maior risco de CP em portadores heterozigotos do alelo variante IL-1B -31T/C, enquanto portadores homozigotos apresentaram risco reduzido, e a análise combinada não revelou associação significativa com o risco global de CP. Essas discrepâncias podem refletir a influência de outros SNPs funcionais em desequilíbrio de ligação, bem como diferenças na composição genética e ambiental das populações estudadas. Assim, a compreensão das repercussões funcionais dos polimorfismos de interleucinas no TME prostático depende de estudos genômicos ampliados e integrativos, capazes de esclarecer sua influência sobre citocinas, células efectoras e mecanismos de evasão imunológica, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais personalizadas (Chin *et al.*, 2024).

4.8 Variantes de citocinas comumente estudadas na carcinogênese

O gene IL-1B encontra-se no cromossomo 2q14.1 e codifica a pró-citocina IL-1 β , importante indutor da via NF- κ B e da síntese de outras citocinas e quimiocinas; polimorfismos promotores e de região 5' (ex.: rs1143627 — também são referidos, como -31 T>C — e rs16944 — -511 C>T). Variações na expressão gênica e níveis de IL-1 β têm sido implicados em diversos cânceres e em condições inflamatórias (Gallegos-Arreola *et al.*, 2024; Alves-Hanna *et al.*, 2024).

O gene IL-18 localiza-se no cromossomo 11q22.2–q22.3 e codifica a citocina pró-citocina IL-18, que age sinergicamente com IL-12 para induzir produção de IFN- γ e polarização Th1, além de modular recrutamento de células imunes e angiogênese; os polimorfismos promotores –137G>C (rs187238) e –607C>A (rs1946518) influenciam a transcrição do gene e têm sido amplamente estudados em metanálises de risco tumoral (Zhu *et al.*; Chen *et al.*, 2024). Variantes que elevam a produção de IL-1 β ou IL-18 promovem ativação contínua de vias pró-inflamatórias (p. ex., NF- κ B, MAPK), aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), de óxido nítrico e de enzimas como COX-2, os quais causam danos ao DNA e favorecem mutagênese e a instabilidade genômica. Esse mecanismo tem suporte em estudos que associam genótipos de IL-1B a fenótipos inflamatórios, dano genotóxico e risco tumoral em tecidos cronicamente lesionados (Hoshino *et al.*, 2023; Gallegos-Arreola *et al.*, 2024).

Evidências provenientes de modelos animais e de estudos *in vitro* demonstram que a IL-10 exerce efeitos contextuais e, por vezes, antagônicos na tumorigênese, com relatos tanto de redução da angiogênese, sugerindo um papel protetor, quanto de estímulo ao crescimento vascular, interpretado como indicativo de atividade pró-tumorigênica. Essa dualidade decorre de suas propriedades imunorregulatórias: por um lado, a ação anti-inflamatória da IL-10 pode favorecer a evasão das células tumorais à imunovigilância, configurando um efeito pró-tumoral; por outro, suas propriedades antiangiogênicas sustentam a hipótese de um potencial efeito antitumoral. No contexto genético, estudos indicam que genótipos associados à baixa produção de IL-10 correlacionam-se com aumento do risco de câncer de próstata e com formas mais agressivas da doença, embora esses achados permaneçam heterogêneos entre diferentes populações (Faupel-Badger, 2008 *apud* Shao, 2011).

4.9 Diagnóstico, classificação histopatológica e estadiamento no CP

O diagnóstico do câncer de próstata fundamenta-se na integração entre avaliação clínica, dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) e confirmação histológica por biópsia prostática. O exame digital retal permanece relevante como ferramenta clínica inicial, enquanto a incorporação da ressonância magnética multiparamétrica (mpMRI) tem aprimorado a acurácia diagnóstica ao

permitir melhor identificação de lesões clinicamente significativas e direcionamento das biópsias, o que reduz a detecção de tumores indolentes (Schaeffer *et al.*, 2024). A avaliação inicial combina, portanto, dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e histopatológicos, o que permite uma estratificação mais precisa do risco e orienta decisões terapêuticas individualizadas.

Do ponto de vista histopatológico, a graduação tumoral constitui um dos mais importantes determinantes prognósticos no câncer de próstata. O sistema de Gleason, revisado pelo consenso da International Society of Urological Pathology (ISUP), resultou na adoção dos Grade Groups (1 a 5), que facilitam a comunicação clínica e refletem de forma mais fiel o comportamento biológico tumoral (Epstein *et al.*, 2017). Tumores classificados como Grade Group 1 (Gleason 3+3) apresentam comportamento mais indolente e frequentemente são candidatos à vigilância ativa, enquanto graus mais elevados associam-se a maior risco de progressão, metástase e mortalidade específica.

O estadiamento anatômico do câncer de próstata segue o sistema TNM, conforme estabelecido na 8.^a edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC), sendo essencial para definir a extensão local, o acometimento linfonodal e a presença de metástases a distância (Amin *et al.*, 2017). A partir dessa classificação, os tumores são agrupados em categorias clínicas como doença localizada, localmente avançada ou metastática, com implicações diretas na escolha terapêutica. Tumores localizados apresentam taxas de sobrevida específica elevadas, enquanto a doença metastática associa-se a prognóstico significativamente pior, com redução expressiva da sobrevida em cinco anos, conforme demonstrado em grandes bases populacionais (Seer, 2024).

Essas diferenças prognósticas reforçam a importância do diagnóstico precoce, mas também sustentam as controvérsias relacionadas ao rastreio populacional do câncer de próstata. O uso do PSA como ferramenta de rastreio é amplamente debatido devido ao risco de sobrediagnóstico e sobretratamento de tumores indolentes, com potenciais impactos negativos na qualidade de vida. A U.S. Preventive Services Task Force recomenda decisão compartilhada para homens entre 55 e 69 anos e desaconselha o rastreio sistemático em indivíduos acima de 70 anos, enfatizando a individualização com base em fatores de risco e preferências do paciente (USPSTF, 2018). Diretrizes contemporâneas sugerem ainda o uso de

parâmetros complementares, como densidade do PSA e mpMRI, para refinar a indicação de biópsia (Schaeffer *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a vigilância ativa consolidou-se como estratégia segura para pacientes selecionados com câncer de próstata de baixo risco, o que permite o adiamento ou a evitação de tratamentos definitivos sem comprometer a sobrevida específica. Protocolos de vigilância ativa baseiam-se em monitorização periódica do PSA, reavaliação histológica e exames de imagem, com critérios bem estabelecidos para intervenção em caso de progressão (Klotz, 2013). Essa abordagem ilustra a necessidade de equilibrar detecção precoce, estratificação prognóstica adequada e minimização de intervenções desnecessárias, integrando diagnóstico, estadiamento e decisões terapêuticas baseadas em risco.

4.10 Importância das metanálises em estudos genéticos

Diversos estudos usando metodologias de determinação de frequência alélica e genotípica por reação em cadeia da polimerase (Baldiessa *et al.*, 2016) ou associação genômica (Kumar *et al.*, 2011) tentam elucidar a relação entre polimorfismos genéticos e o risco de câncer de próstata. Entretanto resultados se mostram falhos pelo número amostral reduzido, que gera dados falso-positivos ou falso-negativos (Carinci *et al.*, 2015).

Assim, os estudos de metanálise são frequentemente utilizados para análise genética devido à sua maior capacidade de associação, já que anulam “efeitos curtos” gerados por investigações de pequeno número amostral (Lohmueller *et al.*, 2003). Por isso, o alto poder de associação de dados na metanálise agrega maior confiabilidade e acurácia aos dados com adequado direcionamento no desenvolvimento de marcadores moleculares.

O estudo realizado por Xu, Ding e Jiang (2014) foi o primeiro a investigar por meio de metanálise a associação de polimorfismo de ligantes da família IL-1 e o risco de câncer de próstata. Foi identificada, então, a associação significativa entre polimorfismos de IL-1B-511 (rs16944), bem como de IL-1B-31 (rs1143627) e risco de CP. Entretanto importantes limitações dessa metanálise foram detectadas, como tamanho amostral inadequado; resultados individuais baseados em *odds ratio* não

ajustados; e controles não baseados na população e não rastreados de forma consistente, o que sugere nova metanálise para validação dos resultados.

Gao Yuanyuan (2019) sugeriu a relação entre a expressão de IL-18 e os estágios patológicos do câncer de próstata, incluindo a transição de tumores responsivos a andrógenos para formas refratárias à terapia hormonal. Nesse estudo, dois SNPs no gene promotor de IL-18, nas posições -607 (rs1946518) e -137 (rs187238), foram apontados como responsáveis por diferenças na ligação de fatores de transcrição e, conseqüentemente, por impacto na atividade gênica. Em consonância, polimorfismos em genes de interleucinas, como IL-1B e IL-18, podem modular tanto a quantidade (níveis séricos e teciduais das citocinas) quanto a qualidade (por exemplo, estabilidade do RNA, eficiência transcricional e formação de haplótipos que alteram o promotor) dos mediadores inflamatórios, promovendo um microambiente permissivo à transformação maligna (Gallegos-Arreola *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2024).

4.11 Metanálise bayesiana aplicada à investigação genética

As metanálises representam o mais alto nível de evidência científica quando conduzidas de forma rigorosa, pois permitem sintetizar resultados de múltiplos estudos primários, o que aumenta o tamanho amostral efetivo e, conseqüentemente, o poder estatístico global (Higgins *et al.*, 2023). Em estudos genéticos, especialmente aqueles baseados em desenhos caso-controle, o aumento do poder é fundamental para detectar associações de pequeno efeito entre variantes genéticas e doenças complexas, uma vez que o risco relativo associado a polimorfismos individuais costuma ser modesto. Dessa forma, a metanálise se torna uma ferramenta essencial para validar achados e para reduzir a probabilidade de erros do tipo II (falsos negativos) (Zhao; Li, 2021).

O poder estatístico de uma metanálise depende diretamente da variabilidade entre os estudos incluídos e do número total de participantes analisados. Quando há homogeneidade metodológica e fenotípica entre os estudos caso-controle agregados, o modelo de efeitos fixos tende a ser mais apropriado, o que aumenta a precisão das estimativas de efeito. Por outro lado, quando existe heterogeneidade substancial entre os estudos (diferenças no delineamento, população, método de genotipagem ou

definição de caso), o uso do modelo de efeitos aleatórios ainda é indicado, embora isso reduza ligeiramente o poder estatístico (Der Simonian; Laird, 1986; Higgins *et al.*, 2023).

Nos estudos de variabilidade gênica, o poder estatístico de uma metanálise também é influenciado pela frequência do alelo de risco, pela magnitude do efeito e pela qualidade metodológica dos estudos caso-controle que a compõem. Ensaios com amostras pequenas, desbalanceamento de sexo ou idade, ausência de correção para estratificação populacional e falhas no controle de Hardy-Weinberg reduzem a confiabilidade dos resultados agrupados (Wang; Zhu; Li, 2022). Por outro lado, a exclusão de estudos de baixa qualidade, combinada à análise de sensibilidade e ao uso de ferramentas como o *leave-one-out*, contribui para a robustez estatística e reduz o viés de publicação (Zhang *et al.*, 2023).

O grau de evidência gerado por metanálises de estudos caso-controle é considerado moderado a alto quando há consistência dos resultados, ausência de viés substancial e tamanho amostral adequado. Diretrizes metodológicas como as PRISMA e MOOSE recomendam a avaliação sistemática da qualidade dos estudos incluídos, análise de heterogeneidade (I^2 e Q de Cochran) e exame de assimetria de funil (*funnel plot*) para verificar viés de publicação (Page *et al.*, 2021). Quanto maior a consistência e menor a heterogeneidade entre os estudos caso-controle, maior é o grau de confiança na associação genética detectada.

Metanálises de estudos caso-controle bem conduzidas fortalecem a evidência sobre o papel de variantes genéticas na suscetibilidade a doenças complexas. Além de ampliar o poder estatístico, permitem a identificação de efeitos específicos de subgrupos populacionais e de interações gene-ambiente, oferecendo bases sólidas para futuras validações funcionais e aplicação translacional dos achados genômicos (Zhang *et al.*, 2023; Higgins *et al.*, 2023). Assim, o uso de metanálises no contexto da genética molecular contribui para a consolidação de achados e para a formulação de modelos mais precisos de risco genético.

O método bayesiano tem adquirido crescente relevância na pesquisa biomédica e nas ciências aplicadas em virtude de sua flexibilidade analítica e da capacidade de incorporar informações prévias ao processo inferencial. Diferentemente da abordagem frequentista, que interpreta a probabilidade como a frequência relativa de um evento em repetições hipotéticas infinitas, o paradigma

bayesiano concebe a probabilidade como uma medida de crença ou de incerteza associada a um parâmetro. Essa distinção permite a atualização contínua do conhecimento à medida que novas evidências empíricas são incorporadas, conforme formalizado pelo teorema de Bayes, no qual a distribuição *a posteriori* resulta da combinação entre a distribuição *a priori* e a verossimilhança dos dados observados (Murphy, 2023; Gelman *et al.*, 2020).

Na prática científica, a inferência bayesiana mostra-se particularmente vantajosa em cenários caracterizados por elevada incerteza, tamanhos amostrais reduzidos ou elevada complexidade biológica, como ocorre frequentemente em pesquisas genéticas e biomédicas. Ao contrário da estatística frequentista, que se baseia predominantemente em testes de hipótese e valores de p , o método bayesiano fornece distribuições completas de probabilidade para os parâmetros de interesse, permitindo interpretações mais diretas e informativas dos resultados. Além disso, a abordagem bayesiana lida de forma mais eficiente com estruturas hierárquicas e modelos de múltiplos níveis, sendo amplamente utilizada em metanálises, estudos clínicos adaptativos e modelagem de risco. O uso de métodos computacionais como Markov Chain Monte Carlo (MCMC) viabiliza estimativas robustas mesmo quando pressupostos clássicos, como normalidade e independência, não são plenamente atendidos (Spiegelhalter, 2021; McLaughlin; Gormley, 2022; Kass; Wasserman, 2021; Lee; Wagenmakers, 2023).

Apesar dessas vantagens, os métodos bayesiano e frequentista não devem ser considerados excludentes, mas sim complementares. A integração de ambas as abordagens pode oferecer uma compreensão mais abrangente dos fenômenos estudados, combinando a comparabilidade e a reprodutibilidade das análises frequentistas com a capacidade bayesiana de quantificar explicitamente a incerteza dos parâmetros. Essa complementaridade tem sido recomendada em áreas como epidemiologia e genética populacional, nas quais é fundamental equilibrar rigor inferencial e flexibilidade analítica (Murphy, 2023; Spiegelhalter, 2021). O avanço das técnicas de computação estatística e a disseminação de plataformas de código aberto, como Stan e PyMC, têm ampliado o acesso a essas metodologias, favorecendo maior transparência na modelagem da incerteza e consolidando o paradigma bayesiano como uma evolução técnica e epistemológica na análise científica (Gelman *et al.*, 2020; Lee; Wagenmakers, 2023).

No contexto das metanálises, a abordagem bayesiana possibilita a reinterpretção de evidências acumuladas por meio da incorporação explícita de incertezas, heterogeneidade entre estudos e informações prévias. Essa estratégia não invalida as análises frequentistas tradicionais, mas as complementa ao oferecer uma perspectiva probabilística mais rica e detalhada, particularmente útil na presença de vies de publicação e variabilidade entre populações (Park *et al.*, 2019; Ruberu *et al.*, 2023). Métodos pioneiros, como o Confidence Profile Method, ilustram o potencial da inferência bayesiana ao combinar evidências de diferentes estudos, ajustando-as para vieses e variabilidades e fornecendo distribuições de probabilidade para os parâmetros de interesse (Gelijns *et al.*, 1990).

A aplicação de metanálises bayesianas em estudos genéticos tem-se mostrado especialmente relevante para a investigação de doenças complexas, como o câncer de próstata, cujo risco é multifatorial e resulta da interação entre múltiplos SNPs, fatores epigenéticos e ambientais. Ao integrar evidências provenientes de populações distintas, os modelos bayesianos permitem estimativas mais precisas das associações entre variantes genéticas e desfechos clínicos, incorporando explicitamente a heterogeneidade entre estudos e as incertezas inerentes aos dados (Xu *et al.*, 2024; Feng *et al.*, 2024; Sun *et al.*, 2023). Exemplos de aplicações práticas dessa metodologia incluem modelos bayesianos de metanálise dose-resposta, que demonstraram maior flexibilidade e precisão em comparação aos métodos frequentistas tradicionais (Hamza *et al.*, 2020). Dessa forma, a metanálise bayesiana constitui uma fundamentação metodológica robusta para a análise de polimorfismos de genes de interleucinas, já que amplia a capacidade de síntese inferencial e complementa o conhecimento gerado por abordagens convencionais (Lee; Wagenmakers, 2023; Ruberu *et al.*, 2023).

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo e aspectos éticos

Trata-se de um estudo de cunho descritivo analítico de metanálise. Por ser um trabalho de caráter de revisão sistemática, não necessitou de submissão a Comitês de Ética.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sistemática usando os bancos de dados científicos Google Scholar, Pubmed, Scielo e Web of Science de estudos de caso-controle sobre o polimorfismo de interleucinas associados ao CP. Para obter uma estimativa mais precisa, foi realizada uma metanálise com base nesses estudos de caso-controle selecionados.

5.2 Protocolos utilizados e busca sistemática

Para realizar esta sinopse de campo, seguimos os Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Metanálises (a Declaração PRISMA). O protocolo deste estudo foi registrado no banco de dados PROSPERO sob o seguinte número de identificação: CRD42023488582.

5.3 Estratégia de busca

As seguintes bases de dados foram selecionadas para estudos publicados antes de 5 de setembro de 2023 por dois pesquisadores independentes (MFS e AVOM): Google Acadêmico, Medline, Pubmed e Web of Science. Utilizamos uma combinação de palavras-chave, e os operadores booleanos foram utilizados na pesquisa, conforme descrito a seguir: “carcinoma de próstata ou câncer de próstata”, e “polimorfismo ou variação genética”, e “interleucina ou citocina ou mediador imunológico ou inflamação”, e “metanálise”. Não houve restrição de idioma na busca. Além disso, as referências dos estudos incluídos foram recuperadas para identificação de possíveis estudos elegíveis.

5.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos nos resultados os estudos que atenderam aos seguintes critérios: (1) variações genéticas em genes imunomediadores e o risco de câncer de próstata; (2) dados relevantes sobre o número de estudos incluídos em metanálise, o total de participantes do caso e controle nas avaliações gerais, o valor da razão de chances (RC) com intervalos de confiança (IC) de 95% e o valor de p para o teste de associação. Foram excluídos os artigos identificados se: (1) não abordassem o tema das variações genéticas nos genes mediadores imunológicos e o risco de câncer de próstata; (2) não utilizassem métodos estatísticos específicos e corretos para calcular resultados da análise.

5.5 Extração de dados

A extração de dados foi realizada por dois pesquisadores (JS AJ e FRPS) por meio de um formulário padronizado contendo os seguintes dados: (1) autor e ano, (2) gene, (3) variante, (4) comparação, (5) avaliação, (6) número de publicações no meta-estudo analítico, (7) total de participantes caso e controle para cada avaliação, (8) valor da razão de chances (RC) com intervalos de confiança (IC) de 95% e (9) valor de p para os cálculos da metanálise. Os dados foram coletados a partir das análises estatísticas, cujas informações foram plotadas em uma planilha Excel.

5.6 Análise estatística

Duas abordagens bayesianas específicas foram usadas para avaliar o nível de notoriedade das evidências relatadas: a Probabilidade de Relatório de Falso Positivo (FPRP) e a Probabilidade Bayesiana de Falsa Descoberta (BFDP), ambas as abordagens baseadas em dois valores pré-especificados para probabilidade prévia (10^{-3} e 10^{-6}). O nível de corte para FPRP é definido em 0,2; e, para BFDP, o nível de corte é definido em 0,8. Mais detalhes sobre as explicações teóricas para FPRP e BFDP podem ser encontrados nos estudos realizados por Wacholder *et al.* e Wakefield *et al.* (2007), respectivamente.

5.7 Avaliação da qualidade

Para verificar a qualidade das metanálises, uma avaliação pelos critérios de Veneza foi aplicada. Essa avaliação compreende a classificação dos estudos em notas A, B e C para atribuição do nível de credibilidade classificado como forte, moderado ou fraco, respectivamente. Para tanto, foram utilizadas as seguintes categorias para fundamentar 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 o tamanho da amostra >1.000 , entre 100 e 1.000, e <100 , respectivamente; [2] A replicação da associação, avaliada pelo nível de heterogeneidade (I^2), em que foram atribuídas as notas A, B e C para os valores de $I^2 < 25\%$, $25-50\%$, respectivamente; [3] Proteção contra viés, na qual a nota A foi atribuída ao estudo sem risco de viés de publicação ou com risco improvável de ser interferido por esse viés; a nota B foi atribuída à presença provável, mas não detectada de viés de publicação no estudo; e a nota C foi atribuída se algum viés foi detectado no estudo. Se os dados para viés de publicação não estivessem disponíveis, a magnitude da associação também seria avaliada para considerar a presença de viés protetor; assim, a nota C foi atribuída à associação com um valor de $OR < 1.15$. Utilizando esses critérios, o nível de credibilidade do estudo foi definido como alto (somente notas A), intermediário (somente notas A e B) e baixo (pelo menos uma nota C).

Esses dados foram obtidos por meio dos seguintes parâmetros: [1] π , variável indicativa da probabilidade prévia de uma associação verdadeira; [2] o menor α , em que o teste é “fidedigno” ou o valor de p é observado; [3] $(1-\beta)$, sendo este o poder estatístico no qual a descoberta é definida como digna de nota ao se rejeitar a hipótese nula. Para cálculo do FRPR, utiliza-se a seguinte equação:

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

α pode ser substituído pelo valor de p observado, e $(1-\beta)$ é obtido por meio da seguinte equação, em que se assume que a estimativa do risco relativo (RR) é baseada numa distribuição normal, cuja variação é igual a σ^2 (Wacholder *et al.*, 2004):

$$1 - \beta = \Phi [\{ \log(RRA / RR0) \} / \sigma] - Z \alpha / 2$$

Φ demonstra a função distribuição acumulativa do desvio normal; σ e $Z \alpha / 2$ podem ser substituídos pelo erro padrão do logaritmo estimado do valor de OR e do valor bilateral de p da distribuição normal (Wacholder *et al.*, 2004). No presente estudo dois específicos valores para probabilidade prévia foram usados (10^{-3} e 10^{-6}), que podem ser respectivamente aproximados ao valor esperado de estimativa para cada gene candidato ou gene aleatório. Neste caso, permite-se aos leitores formularem seu próprio julgamento a partir das evidências dadas para cada variante gênica.

Walcholder *et al.*, (2004) sugeriram três valores de OR (1,2, 1,5 e 2,0) que podem ser pensados para validar um achado fidedigno. Considerando os resultados de OR organizados para este estudo, em que o valor médio aproximado está entre 1,2 e 1,5, ambos esses valores foram escolhidos.

Após o cálculo de BFDP, proposto por Wakefield *et al.* (2007), ele foi realizado para esclarecer a fidedignidade das evidências reportadas. Este dado concede uma descrição da fidedignidade por meio do custo de uma falsa descoberta e uma falsa não descoberta com um viés metodológico enquanto se utilizam mais informações que o FPRP.

De acordo com a literatura, o nível de significância para o cálculo e para o BFDP é determinado no valor de $p = 0,8$, valor este derivado da afirmativa de que uma falsa não descoberta é quatro vezes mais dispendiosa que uma falsa descoberta. BDFP é determinado pela seguinte equação:

$$\text{BFDP} = (\text{ABF} \times \text{PO}) / (\text{ABF} \times \text{PO} + 1) \text{ [I]}$$

$$\text{PO} = \pi_0 / (1 - \pi_0) \text{ [II]}$$

PO é a chance de probabilidade prévia de uma não associação, e ABF é o fator bayesiano aproximado que pode ser deduzido por meio dos valores de OR e erro padrão. Semelhantemente, BFDP foi calculado baseado em ambas as probabilidades prévias como o FRPR (10^{-3} e 10^{-6}).

5.8 Análises adicionais

Uma rede gene-gene foi construída a partir de uma “lista de genes-semente” fornecida pelo pesquisador, obtida de outros bancos de dados de conhecimento

preciso de vias biológicas (KEGG) e do InterPro com o GeneMania (versão 3.3). Além disso, o banco de dados STRING 10.5 foi utilizado para o projeto de uma rede proteína-proteína, na qual uma pontuação de interação mínima exigida foi definida como 0,7 para alta confiança, e não havia mais do que cinco interações definidas para exibição.

6. RESULTADOS

6.1 Pesquisa bibliográfica

A busca bibliográfica resultou em 2.530 títulos. Após as etapas de remoção e de triagem de duplicatas, 38 metanálises permaneceram. Destes estudos, 18 apresentaram associações significativas que foram reavaliadas por cálculos bayesianos.

6.2 Características dos estudos

Os estudos foram publicados entre 2012 e 2021 sobre vários genes e polimorfismos, resultando em 18 metanálises em 17 polimorfismos, conforme demonstrado na Tabela 1.

Encontramos dados para os seguintes genes e polimorfismos, respectivamente: IL1Brs16944/rs1143627[31], IL4rs2243250/rs2227284/rs2070874[28], IL61800795[27], IL8rs4073[16], IL10rs1800896[15,25,30], e rs1800872[17], IL18 rs1946518[35], COX2rs2745557[36], e rs20417[26], TNFA rs1800629[29], e rs361525[33], TGFB1 (Fator de Crescimento Tumoral B1), rs1800470[23] VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) rs2010963, e rs699947[32], ePTGS2 (Prostaglandina-Endoperóxido Sintase 2) rs5275[33], e rs689470[37]. As metanálises trouxeram avaliações sobre diversos grupos étnicos, como asiáticos, caucasianos, populações mistas e africanos. As análises estratificadas, compostas por metaestudos analíticos, foram sobre método de genotipagem, idade, fonte dos controles, grau de qualidade metodológica e delineamento do estudo.

Tabela 1 - Resultados de metanálises de estudos observacionais sobre variantes genéticas com significância estatística (valor p < 0,05) consideradas relevantes pela probabilidade de falso positivo (FPRP) ou pela probabilidade de falsa bayesiana (BFDp)

										Valores FPRP na probabilidade a priori				BFDp<0.8	
										<0.2					
										OR 1.5					
Autor [Referência]	Gene	Variante	Comparação	Avaliação	Nº de Publicações	Total de casos/controle	OR (95% CI)	p _{value}	Power OR	OR 1.2	OR 1.5	OR 1.5	OR 1.5	OR 1.5	OR 1.5
Cai [23]	TFGB1	rs1800470	C vs T	Overall	6	2,604/3,129	1.08 (1.00-1.16)	0.04	0.997	1.000	0.979	1.000	0.979	1.000	0.994
			CT vs TT	Caucasian	4	2,152/2,441	1.74 (1.00-3.02)	0.04	0.093	0.299	0.998	1.000	0.994	1.000	0.998
			CC vs CT+TT	Caucasian	4	2,152/2,441	1.34 (1.04-1.72)	0.04	0.193	0.812	0.991	1.000	0.964	1.000	0.997
			CC+GC vs GG	Overall	4	2,329/2,335	1.95 (1.09-3.50)	0.03	0.052	0.190	0.998	1.000	0.993	1.000	0.997
Chen [24]	VEGF	rs2010963	CC+GC vs GG	Overall	4	4,438/3,600	0.85 (0.76-0.96)	0.007	0.625	1.000	0.934	1.000	0.898	1.000	0.997
Chen [25]	IL10	rs1800896	G vs A	Caucasian	11	4,438/3,600	0.85 (0.76-0.96)	0.007	0.625	1.000	0.934	1.000	0.898	1.000	0.997
				Asian	2	360/358	1.44 (1.06-1.97)	0.020	0.127	0.601	0.994	1.000	0.974	1.000	0.997
				Population based	10	5,309/5,016	0.85 (0.75-0.96)	0.008	0.625	1.000	0.934	1.000	0.898	1.000	0.997
			GG vs AA	Overall	16	6,301/6,510	0.81 (0.66-0.99)	<0.05	0.391	0.971	0.990	1.000	0.976	1.000	0.999
				Caucasian	11	4,438/3,600	0.71 (0.56-0.90)	0.005	0.093	0.699	0.998	1.000	0.985	1.000	0.990
				Population based	10	5,309/5,016	0.69 (0.54-0.88)	0.002	0.064	0.609	0.977	1.000	0.821	1.000	0.985
				MassARRAY genotyping method	3	2,416/1,766	0.79 (0.66-0.94)	0.008	0.274	0.972	0.966	1.000	0.890	1.000	0.995
			GA vs AA	Other genotyping method	1	98/88	3.77 (1.90-7.47)	<0.001	0.001	0.004	0.996	1.000	0.972	1.000	0.911
			GG+GA vs AA	Caucasian	11	4,438/3,600	0.81 (0.69-0.95)	0.009	0.363	0.992	0.963	1.000	0.906	1.000	0.996
				Asian	2	360/358	1.96 (1.02-3.78)	0.043	0.072	0.212	0.998	1.000	0.995	1.000	0.998
Chen [16]	IL8	rs4073		Population based	10	5,309/5,016	0.83 (0.71-0.97)	0.021	0.480	0.997	0.976	1.000	0.950	1.000	0.998
				MassARRAY genotyping method	3	2,416/1,766	0.83 (0.72-0.96)	0.012	0.478	0.998	0.962	1.000	0.924	1.000	0.997
				Other genotyping method	1	98/88	2.82 (1.51-5.24)	0.001	0.003	0.023	0.997	1.000	0.978	1.000	0.972
			GG vs GA+AA	Population based	10	5,309/5,016	0.78 (0.64-0.95)	0.012	0.255	0.941	0.998	1.000	0.935	1.000	0.997
			T vs A	Overall	5	1,514/1,747	1.12 (1.01-1.25)	0.03	0.891	1.000	0.980	1.000	0.977	1.000	0.999
			TT vs TA+AA	Overall	5	1,514/1,747	1.20 (1.02-1.41)	0.03	0.500	0.997	0.998	1.000	0.996	1.000	1.000
				Population based	2	738/865	1.27 (1.01-1.59)	0.04	0.310	0.927	0.992	1.000	0.976	1.000	0.998
			TT+TA vs AA	Hospital based	2	776/882	1.35 (1.07-1.70)	0.01	0.158	0.815	0.985	1.000	0.929	1.000	0.995
			CC vs GC	Asian	1	218/436	0.99 (0.92-1.07)	0.019	1.000	1.000	0.999	1.000	0.999	1.000	1.000
			GC vs CC	Asian	1	218/436	0.52 (0.31-0.88)	0.015	0.039	0.177	0.997	1.000	0.988	1.000	0.995
Feng [26]	COX2	rs20417	GC+CC vs GG	Asian	1	218/436	0.52 (0.31-0.88)	0.015	0.039	0.177	0.997	1.000	0.988	1.000	0.995
			CC vs GG	African-American	3	135/379	3.43 (1.01-11.71)	<0.05	0.047	0.093	0.999	1.000	0.998	1.000	0.998
			CC vs GG+GC	African-American	3	135/379	3.51 (1.04-11.82)	<0.05	0.042	0.085	0.999	1.000	0.998	1.000	0.998
			CC vs CA+AA	Overall	1	825/732	0.27 (0.09-0.84)	0.03	0.026	0.059	0.999	1.000	0.998	1.000	0.998
Luo [28]	IL4	rs2243228	CC vs CT+CC	Overall	1	200/200	2.16 (1.06-4.40)	0.03	0.053	0.158	0.998	1.000	0.995	1.000	0.997
			CC vs CT+TT	Overall	1	200/200	1.31 (1.05-1.65)	0.02	0.228	0.875	0.999	1.000	0.961	1.000	0.997
			TT vs GT+GG	Overall	1	200/200	1.98 (1.03-3.00)	0.001	0.009	0.095	0.993	1.000	0.930	1.000	0.968
			CC vs Ct+TT	Population from Seattle	1	-	2.16 (1.27-3.67)	0.005	0.015	0.089	0.997	1.000	0.980	1.000	0.988
				Population from Swedish	1	-	1.27 (1.04-1.56)	0.011	0.294	0.944	0.999	1.000	0.960	1.000	0.998
			AG vs GG	Healthy volunteers	2	392/436	1.48 (1.05-2.08)	0.026	0.114	0.531	0.995	1.000	0.978	1.000	0.997
			AA+AG vs GG	Healthy volunteers	2	392/436	1.53 (1.09-2.14)	0.013	0.078	0.454	0.994	1.000	0.966	1.000	0.995
			AG vs GG	Asian	1	96/126	0.43 (0.20-0.93)	0.032	0.046	0.133	0.999	1.000	0.996	1.000	0.997
			AA+AG vs GG	Asian	1	96/126	0.43 (0.20-0.93)	0.032	0.046	0.133	0.999	1.000	0.996	1.000	0.997
			A vs G	European	5	-	1.24 (1.01-1.54)	0.044	0.383	0.957	0.993	1.000	0.982	1.000	0.999
Men [15]	IL10	rs1800896		Population based	9	-	1.15 (1.02-1.31)	0.026	0.739	1.000	0.980	1.000	0.973	1.000	0.999
				Not reported validation	6	-	1.15 (1.04-1.27)	0.004	0.800	1.000	0.878	1.000	0.852	1.000	0.996
				High quality score	12	-	1.14 (1.00-1.29)	0.049	0.729	1.000	0.998	1.000	0.974	1.000	0.999
			C vs T	European	1	-	0.74 (0.59-0.92)	0.007	0.142	0.826	0.979	1.000	0.890	1.000	0.993
				Controls' age >50 years	8	-	1.12 (1.02-1.23)	0.017	0.926	1.000	0.950	1.000	0.947	1.000	0.999
			C vs A	Prospective study desing	4	-	0.85 (0.77-0.95)	0.003	0.636	1.000	0.868	1.000	0.807	1.000	0.994
				Population based	7	-	0.92 (0.84-1.00)	0.041	0.990	1.000	0.981	1.000	0.980	1.000	0.999
			G vs A	Asian	3	372/382	1.44 (1.07-1.94)	0.02	0.115	0.606	0.993	1.000	0.965	1.000	0.996
				Non-English language	1	98/88	3.77 (1.90-7.47)	<0.01	0.001	0.004	0.996	1.000	0.972	1.000	0.911
			GG+GA vs AA	Asian	3	372/382	1.91 (1.18-3.11)	<0.01	0.031	0.166	0.997	1.000	0.982	1.000	0.993
Xu [31]	IL18	rs16944		Non-English language	1	98/88	2.82 (1.51-5.24)	<0.01	0.003	0.023	0.997	1.000	0.978	1.000	0.972
			T vs C	Overall	3	1,260/1,391	0.86 (0.77-0.96)	0.008	0.713	1.000	0.910	1.000	0.878	1.000	0.996
			TT vs CC	Overall	3	1,260/1,391	0.74 (0.58-0.94)	0.012	0.165	0.804	0.988	1.000	0.944	1.000	0.996
			TT vs TC+CC	Overall	3	1,260/1,391	0.79 (0.63-0.98)	0.033	0.314	0.939	0.990	1.000	0.972	1.000	0.998
			TC vs CC	Overall	2	787/771	1.35 (1.00-1.80)	0.047	0.043	0.938	0.223	0.997	0.013	0.930	0.998
			AA vs CA+CC	Overall	4	2,564/2,442	1.53 (1.01-2.30)	0.04	0.121	0.462	0.997	1.000	0.989	1.000	0.998
			A vs C	Caucasian	8	-	1.10 (1.02-1.18)	0.01	0.992	1.000	0.887	1.000	0.886	1.000	0.998
			AA vs CC	Caucasian	7	-	1.32 (1.05-1.67)	0.01	0.214	0.857	0.990	1.000	0.960	1.000	0.997
			AA+CA vs CC	Caucasian	7	-	1.11 (1.00-1.24)	0.04	0.916	1.000	0.986	1.000	0.985	1.000	0.999
			CC vs TT	Hospital based	3	700/756	1.48 (1.09-2.01)	<0.05	0.090	0.534	0.993	1.000	0.958	1.000	0.995
Yang [33]	PTGS2	rs5275	CC vs TC+TT	Non-Caucasian population	2	284/339	1.60 (1.08-2.37)	<0.05	0.076	0.374	0.996	1.000	0.981	1.000	0.996
			A vs G	Other genotyping method	2	178/188	0.65 (0.47-0.89)	0.008	0.061	0.437	0.992	1.000	0.943	1.000	0.992
			C vs A	Caucasian	1	425/263	1.27 (1.02-1.58)	0.033	0.305	0.932	0.991	1.000	0.972	1.000	0.998
				Asian	8	1,178/1,367	0.82 (0.70-0.97)	0.019	0.425	0.992	0.980	1.000	0.954	1.000	0.998
			CC vs AA	Caucasian	1	425/263	1.86 (1.19-2.91)	0.007	0.027	0.173	0.996	1.000	0.974	1.000	0.991
				Asian	8	1,178/1,367	0.68 (0.50-0.92)	0.013	0.094	0.551	0.992	1.000	0.957	1.000	0.995
			CA vs AA	Caucasian	1	425/263	2.24 (1.47-3.41)	<0.001	0.002	0.031	0.989	1.000	0.846	1.000	0.854
			CC vs CA+AA	Overall	9	1,613/1,630	0.20 (0.15-0.27)	<0.001	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.000
				Caucasian	1	425/263	0.25 (0.19-0.33)	<0.001	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.000
				Asian	8	1,178/1,367	0.19 (0.13-0.27)	<0.001	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.000

CC+CA vs AA				Overall	9	1,613/1,630	0.42 (0.30-0.57)	<0.001	0.000	0.002	0.825	1.000	0.017	0.945	0.002	0.174
				Asian	8	1,178/1,367	0.37 (0.28-0.48)	<0.001	0.000	0.000	0.127	0.000	0.993	0.015	0.000	0.000
Zhang [36]	COX2	rs2745557	TT+TC vs CC	Overall	8	11,356/11,641	0.85 (0.74-0.97)	0.02	0.616	1.000	0.963	1.000	0.941	1.000	0.998	1.000
				Caucasian	6	11,049/11,116	0.86 (0.75-0.99)	0.04	0.670	1.000	0.982	1.000	0.973	1.000	0.999	1.000
Zhang [37]	PTGS2	rs689470	TT vs CC	Overall	5	3,879/3,546	2.15 (1.04-4.44)	0.04	0.058	0.165	0.999	1.000	0.996	1.000	0.998	1.000
				TT vs CT+CC	5	4,087/3,761	2.07 (1.07-4.03)	0.03	0.054	0.172	0.998	1.000	0.995	1.000	0.997	1.000

OR – Odds ratio, IC – Intervalo de Confiança, TGFB1 – Fator de Crescimento Tumoral B1, VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular, IL – Interleucina, COX2 – Ciclooxigenase 2, TNFA – Fator de Necrose Tumoral A, PTGS2 – Prostaglandina-Endoperoxídeo Sintase 2, ND – não disponível devido a limitações estatísticas

6.3 Resultados estatísticos

Coletamos 74 dados significativos de metanálises incluídas em nossos resultados. A partir dessa quantidade de dados significativos, foi possível calcular 432 valores (284 para FPRP; e 148 para BFDP) nas probabilidades prévias de 10-3 e 10-6, em ambas as abordagens bayesianas. Devido a limitações estatísticas, não foi possível obter doze valores para FPRP, referidos como IL18rs1946518. Cinco (1,76%) e dez (6,76%) valores foram notáveis para FPRP e BFDP, respectivamente. Os cálculos mostraram que apenas os dados para IL1B rs1143627[31], e IL18rs1946518[35] genes e polimorfismos foram notáveis. Para o polimorfismo rs1143627, a comparação heterozigótica na avaliação geral foi notável para OR = 1,5 na probabilidade prévia de 10-3. Por outro lado, para o polimorfismo rs1946518, encontramos um valor notável para OR = 1,2 e OR = 1,5 nas probabilidades anteriores de 10-3 e 10-6, cada um. Além disso, para este polimorfismo em IL18 gene, dez valores dignos de nota (nas probabilidades anteriores de 10-3 e 10-6) foram encontrados na comparação dominante e recessiva nas avaliações geral, caucasiana e asiática (Tabela 1).

6.4 Dados dos critérios de Veneza

Houve um aumento da heterogeneidade na qualidade dos estudos pela avaliação dos critérios de Veneza (Tabela 2). Apenas quatro estudos receberam o mais alto nível de evidência [31–33, 37]. Por outro lado, observamos vários estudos que receberam nível de evidência intermediário. Houve estudos que não trouxeram dados suficientes para permitir uma avaliação completa da qualidade. Portanto a avaliação dos critérios de Veneza para esses estudos estava ausente.

Autor [<i>link</i> clícável]	Gene	Variante	Força da evidência	Heterogeneidade entre estudos	Risco de viés
Cai	<i>TGFB1</i>	rs1800470	A	C	A
Chen	<i>VEGF</i>	rs2010963	A	—	A
Chen	<i>IL10</i>	rs1800896	A	C	A
Chen	<i>IL8</i>	rs4073	A	A	A
Feng	<i>COX2</i>	rs20417	B	—	A
Liu	<i>IL6</i>	rs1800795	B	A	A
		rs2243228	B	—	C
		rs2243250	B	—	A
Luo	<i>IL4</i>	rs2227284	B	—	A
		rs2070874	—	—	A
		rs1800629	B	A	B
Ma	<i>TNFA</i>	rs361525	B	—	C
		rs1800896	—	A	B
Men	<i>IL10</i>	rs1800871	—	A	B
		rs1800872	—	A	B
Ruan	<i>IL10</i>	rs1800896	B	A	A
Xu	<i>VEGF</i>	rs699947	A	A	A
Xu	<i>IL1B</i>	rs16944	A	A	A

		rs1143627	A	A	B
Yadav	<i>IL10</i>	rs1800872	—	A	A
Yang	<i>PTGS2</i>	rs5275	A	A	A
Yin	<i>TNF</i>	rs361525	B	A	C
Yuanyuan	<i>IL18</i>	rs1946518	A	B	C
Zhang	<i>COX2</i>	rs2745557	A	C	A
Zhang	<i>PTGS2</i>	rs689470	A	A	A

Legenda: TGFB1 — Fator de Crescimento Tumoral B1, VEGF — Fator de Crescimento Endotelial Vascular, IL — Interleucina, COX2 — Ciclooxygenase 2, TNF — Fator de Necrose Tumoral A, PTGS2 — Prostaglandina-Endoperóxido Sintase 2

6.5 Análises *in silico*

A rede gene-gene apresentou um alto grau de coexpressão entre IL1B, IL6, IL8 e PTGS2 genes. Os IL18 e TNF genes apresentaram um ligeiro nível de coexpressão (0,11%). Além disso, IL18 apresentou uma previsão funcional com o IL1B gene (Figura 1).

Figura 1 - Rede gene-gene para os genes relevantes nos resultados

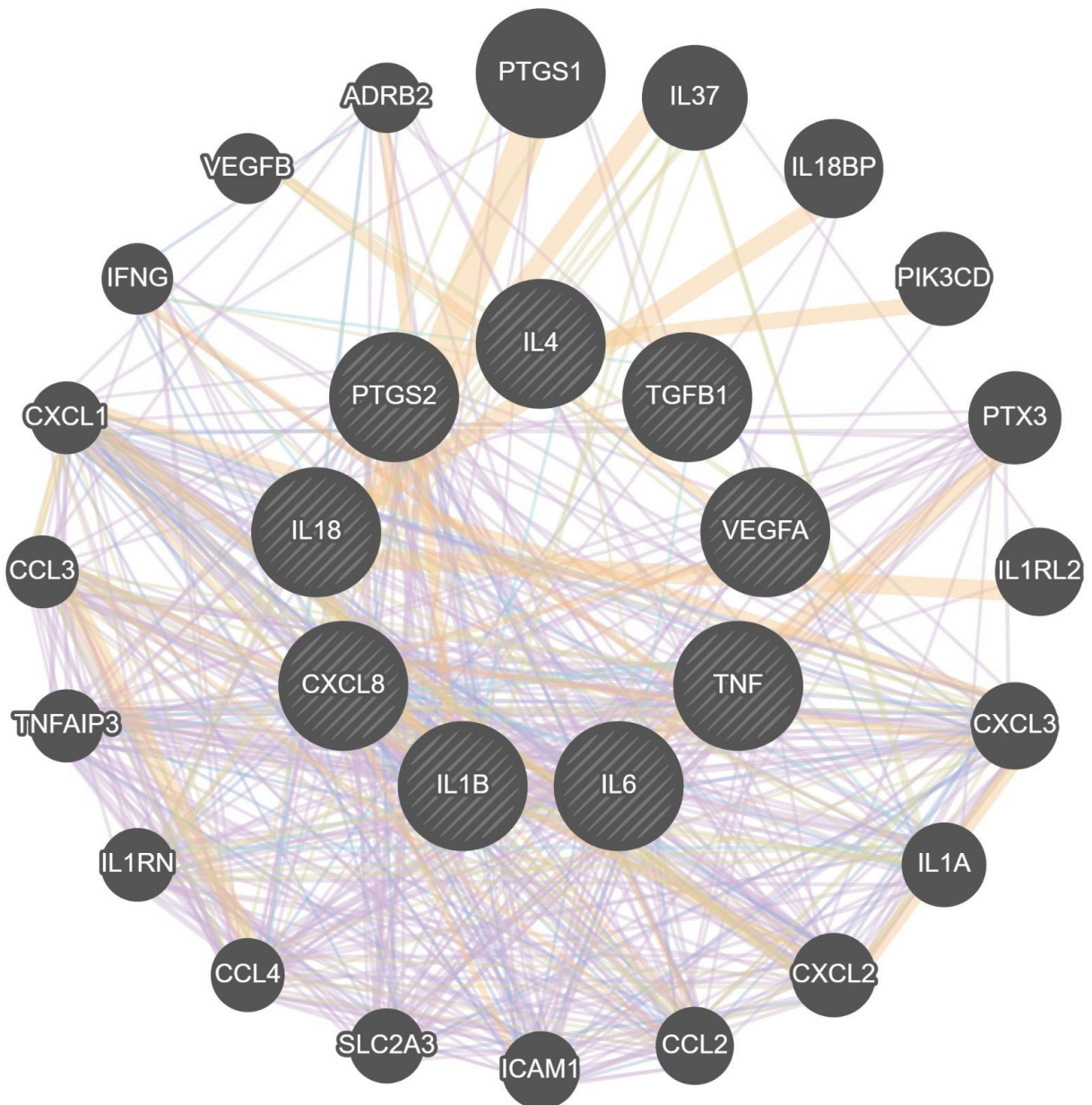
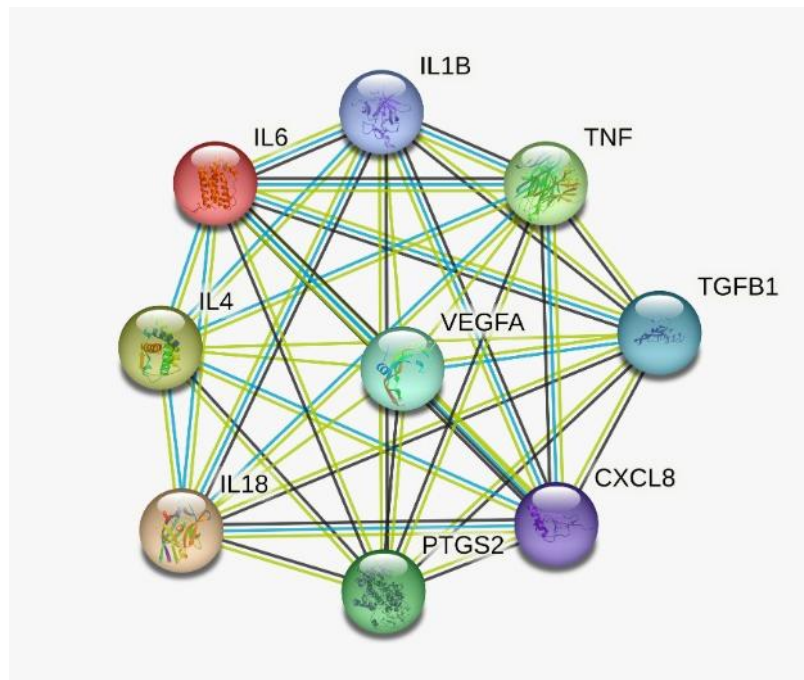


Figura 2 - Rede proteína-proteína para os genes relevantes relacionados ao risco de câncer de próstata



Além disso, o VEGF estava no centro da rede, o que nos levou a levantar a hipótese de seu papel no processo inflamatório na fisiopatologia do CP.

7. DISCUSSÃO

É importante notar que nosso estudo é o primeiro a reavaliar os dados significativos de metanálises neste campo. Resumimos a quantidade de metaestudos analíticos sobre polimorfismos genéticos em genes imunomediadores e risco de CP. Nossos resultados revelaram que a literatura traz dados relevantes para muitas variações de genes imunomediadores que atuam na fisiopatologia do CP, para as quais os dados para o polimorfismo rs1143627 em IL1B[31] e o polimorfismo rs1946518 em IL18 [35] eram genes dignos de nota. As bases moleculares do CP são bem descritas pela ocorrência de anormalidades genéticas como a TMPRSS2-ERG fusão[38] e a deleção do cromossomo 6q15.

Além disso, o microambiente imunológico da próstata tem um papel relevante no risco de CP. De fato, o padrão de infiltração imune pode ser quantificado, servindo como critério prognóstico para classificação de tumor sólido. Essa característica foi observada em pacientes com CP; e, curiosamente, sua infiltração imunológica foi composta por monócitos, células T CD3 positivas, células B CD4, CD8 e CD19 positivas, assim como por macrófagos CD163 positivos, que estão significativamente correlacionados com a vigilância geral de pacientes com CP.

O padrão de infiltração imune responde ao meio de mediadores imunológicos envolvidos na fisiopatologia do CP. A IL-1 β é a principal citocina envolvida no processo de progressão tumoral. Além disso, os valores aumentados de IL-1 β circulante foram associados à recorrência bioquímica (elevação dos níveis séricos do antígeno prostático específico), sendo sugeridos como biomarcadores para CP. Em nível genético, os polimorfismos no gene da IL1B são extensivamente investigados com evidências da relação entre os polimorfismos rs16944 e rs1143627 com o risco de CP.

Nossos resultados mostraram a notável associação entre o polimorfismo rs1143627 e o CP como fator de risco no modelo heterozigoto (Tabela 1) e trouxeram a influência do gene da IL1B no processo fisiopatológico do CP, conforme demonstrado pela rede gene-gene. Os cálculos bayesianos permitiram uma melhor avaliação dos dados com significância estatística incluídos na metanálise, o que nos levou a entender a confiabilidade desses dados para indicar esses dois polimorfismos genéticos como futuros candidatos ao rastreamento molecular da doença. O papel do

polimorfismo rs1143627 no desenvolvimento do CP tem sido controverso em relação aos resultados dos estudos incluídos na metanálise e nos estudos de caso-controle anteriores sobre esse polimorfismo e a doença. Por exemplo, Yencilek *et al.* identificaram esse polimorfismo como um fator de proteção contra o CP, o que é divergente da metanálise realizada por Xu *et al* (2025). Isso foi comprovado pelos nossos cálculos.

Nos resultados, a relevância foi encontrada para a avaliação do modelo heterozigoto (Tabela 1). Uma explicação para esses resultados contrários é que os estudos de caso controle individuais incluíram um número menor de participantes, o que pode reduzir o poder de associação com a introdução de possível viés. Por outro lado, a metanálise reúne esses estudos de caso-controle com um grande tamanho de amostra e maior poder estatístico de detecção para qualquer possível associação. Além disso, os cálculos bayesianos podem identificar o risco de associações de falsos positivos trazidas por metanálises, o que nos levou a sugerir o polimorfismo rs1143627 no gene da IL1B como um provável biomarcador molecular para a triagem genética do CP.

Indicação semelhante pode ser realizada para o polimorfismo rs1946518 no gene da IL18. Observamos que o modelo dominante nas avaliações geral, caucasiana e asiática, bem como o modelo recessivo nas avaliações geral e asiática, também apresentaram destaque nos cálculos bayesianos (Tabela 1). Nessas avaliações, o rs1946518 foi identificado como fator de proteção contra o risco de CP com valores de OR menores que 1,00. O rs1946518 representa a mudança de uma adenina para citosina na posição – 607 do gene da IL18, o que leva a mudanças na transcrição do fator de ligação com impacto molecular na expressão da IL18. Está bem estabelecido que a IL-18 tem um papel relevante na imunidade antitumoral por meio do aumento da citotoxicidade das células NK. Dziedziejko e colaboradores detectaram células mononucleares do sangue periférico estimuladas de pacientes saudáveis com lipopolissacarídeos. Esses autores observaram que as concentrações de IL-18 eram menores em pacientes homozigotos para o alelo A no polimorfismo rs1946518 do que para o alelo C. Além disso, um estudo posterior trouxe dados relevantes para o papel do polimorfismo rs1946518, no qual os pacientes com CP portadores do genótipo CC apresentaram mudança de expressão da IL18 5,96 vezes maior que os controles.

Podemos observar uma concordância nessas descobertas anteriores com as incluídas na metanálise – na qual houve destaque para o modelo dominante.

A comprovação desses dados por metanálise pode ser explicada pelo aumento do poder de associação estatística trazido por este tipo de estudo sobre os estudos de caso-controle individuais. Assim, nossos resultados indicaram dados notáveis para o genótipo CC como fator de proteção no risco de CP em populações caucasianas e asiáticas. Nossa avaliação destacou o impacto do polimorfismo rs1946518 no IL18 gene no risco de CP com indicação dessa variação genética como biomarcador molecular candidato para essa doença.

Embora os outros polimorfismos e genes imunomediadores não tenham apresentado nenhuma evidência de relevância, isso não indica a ausência de influência biológica desses mediadores nas vias do CP. De fato, a rede gene-gene apresentou um grau notável de expressão entre os IL1B, IL6, IL8 e PTGS2 genes. Por outro lado, a notoriedade demonstrada pelos resultados dos polimorfismos dos genes IL1B e IL18 foi corroborada pelas redes gene-gene e proteína-proteína (Figuras 1 e 2).

O diagnóstico do CP é estabelecido por critérios específicos baseados no aspecto histológico de lâminas coradas com hematoxilina e eosina, cujas amostras são obtidas por biópsia de próstata por agulha. Autores anteriores indicaram a probabilidade de diagnóstico falso-positivo de CP com base na avaliação histopatológica, apesar do uso de uma abordagem imuno-histoquímica.

Outro método de diagnóstico para o CP é o antígeno prostático específico (CAP), que apresentou um nível aumentado de taxa de falsos positivos. A necessidade de uma avaliação específica e sensível do diagnóstico e do rastreamento do CP é clara. Portanto nossos dados permitem a previsão de biomarcadores moleculares para avaliação do risco de CP. Nosso estudo incluiu métodos bayesianos precisos para reavaliação de metadados analíticos, conforme realizado em estudos anteriores.

No entanto algumas limitações em nossos resultados devem ser observadas. Primeiramente, nossas análises se concentraram em polimorfismos de genes mediadores imunológicos. Na fisiopatologia do CP, muitas outras variantes genéticas são descritas como participantes do risco desse câncer. Estudos futuros podem se concentrar na avaliação desses polimorfismos adicionais no risco de CP. Em segundo

lugar, observamos um aumento no nível de heterogeneidade nos metadados de análise registrados em nossos resultados. A heterogeneidade significativa leva à aplicação de efeitos aleatórios para os testes de associação em metanálise, o que não poderia ser totalmente confiável. Nesse sentido, avançar na metanálise pressupõe incluir um número maior de participantes, o que permite a aplicação do modelo estatístico de efeito fixo em seus dados.

Por fim, estudos adicionais por meio de modelos preditivos devem ser realizados sobre esses resultados para aumentar o nível de verificação de nossas sugestões para possíveis biomarcadores para risco de CP. Em conclusão, esta reavaliação bayesiana atual mostrou que os polimorfismos rs1143627 e rs1946518 no *L1BEL18* genes, respectivamente, foram candidatos notáveis a biomarcadores para risco de CP.

8. REFERÊNCIAS

- ABBAS, M. *et al.* Genetic polymorphisms in IL-10 promoter are associated with smoking and prostate cancer risk in African Americans. *Anticancer Research*, v. 40, n. 1, p. 27-34, 2020.
- ABBAS, M.; HUSSEIN, R.; EL-SAYED, R. *Genetic polymorphisms in IL-10 promoter are associated with cancer risk and cytokine production. Anticancer Research*, v. 40, n. 1, p. 27-36, 2020. Disponível em: <https://ar.iijournals.org/content/40/1/27>. Acesso em: 15 out. 2025.
- ABIDA, W. *et al.* Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncology*, Chicago, v. 5, n. 4, p. 471-478, 2019.
- AGGARWAL, R.; ZHU, M.; ZHANG, T. *Chronic inflammation and immune suppression in prostate cancer progression: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. Cancer Letters*, v. 562, p. 216208, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216208>. Acesso em: 15 out. 2025.
- AGGARWAL, R.; ZHU, M.; ZHANG, T. *Chronic inflammation and immune suppression in prostate cancer progression: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. Cancer Letters*, v. 562, p. 216208, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216208>. Acesso em: 15 out. 2025.
- AHMED, I. A.; KHARBOUSH, T. G.; AL-AMODI, H. S.; KAMEL, H. F. M.; DARWISH, E.; MOSBEH, A.; GALBT, H. A.; ABDEL-KAREIM, A. M.; ABDELSATTAR, S. Interleucina-1 Beta rs16944 e rs1143634 e receptor de interleucina-6 rs12083537: polimorfismos de nucleotídeo único como potenciais preditores da severidade da COVID-19. *Pathogens*, v. 13, n. 10, p. 915, 2024. Disponível em: [10.3390/pathogens13100915](https://doi.org/10.3390/pathogens13100915). Acesso em 9 nov. 2025.
- ALMEIDA, R. C. *et al.* *Functional polymorphisms in interleukin genes and prostate cancer susceptibility: an integrative molecular review. International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 12, p. 10321–10335, 2023. Disponível em: [10.3390/ijms241210321](https://doi.org/10.3390/ijms241210321). Acesso em 12 nov. 2025.
- ALMEIDA, J. R.; COSTA, L. M.; FERREIRA, R. C. *Genetic polymorphisms and cytokine imbalance in prostate carcinogenesis: molecular insights and therapeutic perspectives. Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1174821, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1174821/full>. Acesso em: 15 out. 2025.
- AMIN, M. B. *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 67, n. 2, p. 93–99, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21388>.

AN, P. P. *et al.* Association of interleukin-6 gene polymorphisms with the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Medicine*, v. 99, n. 50, p. e22658, 2020. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2020/12110/association_of_interleukin_6_gene_polymorphisms.133.aspx. Acesso em: 25 out. 2025.

ANTONARAKIS ES, PIULATS JM, GROSS-GOUPIL M, *et al.* *Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study*. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):395-405. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31815525/>. Acesso em 15 out. 2025.

ANTONARAKIS, E. S. *et al.* Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: KEYNOTE-199. *Journal of Clinical Oncology*, Alexandria, v. 38, n. 5, p. 395-405, 2020.

ATRETKHANY, K. S. N., Drutskaya, M. S., Nedospasov, S. A., Grivennikov, S. I., & Kuprash, D. v. (2016). Chemokines, cytokines and exosomes help tumors to shape inflammatory microenvironment. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 168, pp. 98–112). Elsevier Inc. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.09.011>. Acesso em 10 nov. 2025.

BABYKUTTY, Suboj; XAVIER, Hima; GIREESH, Athira; MOLY, Moly; GIREESH, Moly; *et al.* *Chemokines: humble yet mighty players in the tumour microenvironment*. *Frontiers in Immunology*, [S.l.], v. 16, p. 1601756, 2025. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2025.1601756/full>. Acesso em: 4 out. 2025.

BALDISSERA, V. D. *et al.* Hepatocellular carcinoma and estrogen receptors: Polymorphisms and isoforms relations and implications. *Medical Hypotheses*, v. 86, p. 67-70, 2016.

BAO, Y.; CHEN, L.; ZHOU, X.; ZHAO, J. *et al.* Interleukin gene polymorphisms and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*, v. 21, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07943-5>. Acesso em: 13 nov. 2025.

BARATA, P. *et al.* *Immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: current status and future directions*. *Journal of Clinical Oncology*, v. 38, n. 15, p. 1680–1692, 2020.

BARATA, Pedro; AGARWAL, Neeraj; NUSSENZVEIG, Roberto; *et al.* *Clinical activity of pembrolizumab in metastatic prostate cancer with predictive biomarkers*. *Journal of Clinical Oncology*, v. 38, n. 10, p. 3899-3909, 2020. DOI: 10.1200/JCO.20.00953.

BEER, T. *et al.* *Ipilimumab in metastatic prostate cancer: long-term follow-up of CA184-043*. *Lancet Oncology*, v. 23, n. 2, p. 183–192, 2022.

BARNETT RM, CASTRO C, GRAFF JN, *et al.* *Tumor Mutational Burden and Blood-Based Biomarkers Predict Immunotherapy Outcomes in Metastatic Castration-*

Resistant Prostate Cancer. Commun Med (Nature). 2024;4:65. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s43856-024-00485-3>. Acesso em: 15 out. 2025.

BEER, Tomasz M.; ARMSTRONG, Andrew J.; DE BONO, Johann; *et al.* *Ipilimumab in metastatic castration-resistant prostate cancer: long-term follow-up of a randomized phase III trial (CA184-043)*. *European Urology*, v. 82, p. 501-510, 2022. Disponível em: 10.1016/j.eururo.2022.05.031. Acesso em 9 nov. 2025.

BOJARCZUK, A. *Systematic review of IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-15, and IL-18 gene polymorphisms and overweight/obesity*. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 24, 13501, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/24/13501>. Acesso em: 12 nov. 2025.

BRANDÃO, A; PAULO, P.; TEIXEIRA, M. R. Hereditary predisposition to prostate cancer: from genetics to clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 14, 2020.

BRAY, Freddie; LAVERSANNE, Mathieu; SUNG, Hyuna; FERLAY, Jacques; SIEGEL, Rebecca L.; SOERJOMATARAM, Isabelle; JEMAL, Ahmedin. *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 74, n. 2, p. 000-000, 2023. Disponível em: 10.3322/caac.21834. Acesso em 9 nov. 2025.

BREA, N. *et al.* *Intrinsic regulators of prostate cancer and its immunologically “cold” microenvironment*. *Nature*, v. 630, p. 412–420, 2025.

BERGENGREN O, PEKALA KR, MATSOUKAS K, FAINBERG J, MUNGOVAN SF, BRATT O, BRAY F, BRAWLEY O, LUCKENBAUGH AN, MUCCI L, MORGAN TM, CARLSSON SV. *2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—A Systematic Review*. *European Urology*. 2023;84(2):191–206. Disponível em: 10.1016/j.eururo.2023.04.021. Acesso em: 2 nov. 2025.

CAI, M.; KIM, S.; WANG, K. *et al.* *Meta-analysis of the role of IL-6 rs1800795 polymorphism in prostate cancer risk*. *Chinese Journal of Cancer Research*, v. 30, n. 2, p. 140–150, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296724/>. Acesso em: 13 nov. 2025.

CALAGHAN, S. A.; DUNNE, P. D.; MADDEN, S. F.; *et al.* *Paucity of PD-L1 expression in prostate cancer: innate and adaptive immune resistance*. *Onc Immunology*, v. 4, n. 9, p. e1026000, 2015. Disponível em: 10.1080/2162402X.2015.1026000. Acesso em 12 nov. 2025.

CALAGHAN, S. *et al.* *Immune checkpoint blockade in solid tumors: mechanisms and challenges*. *Nature Reviews Immunology*, v. 15, p. 455–468, 2015.

CANTELMI, G. *et al.* *Prostate cancer microenvironment: inflammatory mediators and molecular mechanisms driving progression*. *Cancers*, v. 16, n. 4, p. 1356–1368, 2024. Disponível em: 10.3390/cancers16041356. Acesso em 9 out. 2025.

CHANG, S.-K. *et al.* Localization of mucin (MUC2 and MUC3) messenger RNA and peptide expression in human normal intestine and colon cancer. *Gastroenterology*, v. 107, n. 1, p. 28-36, 1994.

CHEN, C.-H. *et al.* Association between interleukin-8 rs4073 polymorphism and prostate cancer: A meta-analysis. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 119, n. 7, p. 1201-10, 2020.

CHEN, L. *et al.* *Unveiling tumor immune evasion mechanisms: abnormal expression of transporters on immune cells in the tumor microenvironment.* *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1225948, 2023.

CHENG, H. H.; EDELSTEIN, D. L.; TAYLOR, J. L.; ISAACS, W. B.; KARNES, R. J.; ANTONARAKIS, E. S. *BRCA1, BRCA2, and associated cancer risks and management for male patients: a review.* *JAMA Oncology*, v. 10, n. 9, p. 1367-1376, 2024. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.2189. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39052257/>. Acesso em: 4 nov. 2025.

CHIN, Y. T. *et al.* Impacts of interleukin-10 promoter genotypes on prostate cancer. *Lifesciences*, v. 14, n. 8, p. 1035, 2024.

COSTA, D. M. *et al.* *IL-1 β promoter polymorphisms and prostate cancer progression: meta-analysis and mechanistic insights.* *Frontiers in Oncology*, v. 14, art. 1569342, 2024. Disponível em: 10.3389/fonc.2024.1569342. Acesso em 9 nov. 2025.

COSTA, D. M. *et al.* *IL-1 β promoter polymorphisms and prostate cancer progression: meta-analysis and mechanistic insights.* *Frontiers in Oncology*, v. 14, art. 1569342, 2024. Disponível em: 10.3389/fonc.2024.1569342. Acesso em 3 nov. 2025.

DARVISHI, N. *et al.* The effect of *IL-6* -174 G > C gene polymorphism on gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Surgical Oncology*, v. 14, n. 2, p. 411-422, 2023.

DER SIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, v. 7, n. 3, p. 177–188, 1986.

DIAZ-MONTERO, C. M.; FINKE, J.; MONTERO, A. J. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: therapeutic, predictive, and prognostic implications. In: *Seminars in Oncology*. WB Saunders, 2014. p. 174-84.

DINCEL, C.; BAYRAKTAR, M. *Prognostic significance of serum IL-6, IL-10, and TNF- α levels in patients with prostate cancer.* *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, v. 42, n. 6, p. 621-631, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15321819.2021.1951841>. Acesso em: 15 out. 2025.

DUNN, G. P. *et al.* Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology*, v. 3, n. 11, p. 991-8, 2002.

DUNN, G. P.; OLD, L. J.; SCHREIBER, R. D. The three Es of cancer immunoediting. *Annual Review of Immunology*, v. 22, p. 329-60, 2004.

ECANCER. Study reveals hope for immunotherapy as prostate cancer treatment. *ecancer.org*, 6 mar. 2025. Disponível em: <https://ecancer.org/en/news/26109-study-reveals-hope-for-immunotherapy-as-prostate-cancer-treatment>. Acesso em: Acesso em 9 nov. 2025.

EPSTEIN, J. I. *et al.* Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 ISUP Consensus. *The American Journal of Surgical Pathology*, v. 41, n. 4, p. e1–e7, 2017. DOI: [//doi.org/10.1097/PAS.000000000000082](https://doi.org/10.1097/PAS.000000000000082).

ERRANTE, P. R. Imunovigilância e mecanismos de evasão tumoral. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 17, n. 46, p. 239-55, 2020.

FARAHANI, R. M. *et al.* *Interleukin-6-mediated signaling in prostate carcinogenesis and therapeutic implications*. *Frontiers in Oncology*, v. 13, art. 1176982, 2023. Disponível em: [10.3389/fonc.2023.1176982](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1176982). Acesso em 2 nov. 2025.

FAUPEL-BADGER JM, *et al.* Association of IL-10 polymorphisms with prostate cancer risk and grade of disease. *Cancer Causes Control*. 2008 Mar;19(2):119-24. Disponível em: [10.1007/s10552-007-9077-6](https://doi.org/10.1007/s10552-007-9077-6). Epub 2007 Nov 13. PMID: 17999153. Acesso em 2 nov. 2025.

FENG, S. *et al.* *Bayesian meta-analysis of interleukin polymorphisms and prostate cancer risk across ethnic groups*. *Cancer Epidemiology*, v. 87, p. 102465, 2024. Disponível em: [10.1016/j.canep.2024.102465](https://doi.org/10.1016/j.canep.2024.102465). Acesso em 29 out. 2025.

FENG, Z.; LIU, X.; HUANG, P. *Inflammation-related gene polymorphisms and prostate cancer risk: a comprehensive review and meta-analysis*. *Cancer Medicine*, v. 13, n. 4, p. 1527–1540, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cam4.5889>. Acesso em: 15 out. 2025.

FRANK, S; NELSON, P; VASIOUKHIN, V. Recent advances in prostate cancer research: large-scale genomic analyses reveal novel driver mutations and DNA repair. *Journal of the National Cancer Institute*, v.7, n. 1173, p 1-18, 2018.

FRIDMAN WH, PAGÈS F, SAUTÈS-FRIDMAN C, GALON J. *The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome*. *Nature Reviews Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):298–306. DOI: [10.1038/nrc3245](https://doi.org/10.1038/nrc3245).

FUJIWARA, T. *et al.* Therapeutic effect of a retroviral wild-type p53 expression vector in an orthotopic lung cancer model. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, v. 86, n. 19, p. 1458-62, 1994.

GALLEGOS-ARREOLA, M. P.; GARIBALDI-RÍOS, A. F.; GUTIÉRREZ-HURTADO, I *et al.* Association of Variants in IL-1RN (rs2234663) and IL-1β (rs1143627, rs16944) and Interleukin-1β Levels with Colorectal Cancer: Experimental Study and In Silico

Analysis. *Genes*, v. 15, n. 12, p. 1528, 27 nov. 2024. Disponível em: [10.3390/genes15121528](https://doi.org/10.3390/genes15121528). Acesso em 2 nov. 2025.

GARCIA, A. J. *et al.* Pten null prostate epithelium promotes localized myeloid-derived suppressor cell expansion and immune suppression during tumor initiation and progression. *Molecular and Cellular Biology*, v. 34, n. 11, p. 2017-28, 2014.

GARLANDA, C.; DINARELLO, C. A.; MANTOVANI, A. Interleukin-1 in tumor progression, therapy, and prevention. *Cancer Cell*, v. 39, n. 8, p. 1023–1041, 2021. Disponível em: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00219-1](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00219-1). Acesso em: 12 nov. 2025.

GELIJNS, A. C.; HASSELBLAD, V.; SHACHTER, R. An Introduction to a Bayesian Method for Meta-Analysis. In: MODERN METHODS OF CLINICAL INVESTIGATION: MEDICAL INNOVATION AT THE CROSSROADS: VOLUME I. Washington (DC): National Academies Press (US), 1990. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK235483/>. Acesso em: 25 out. 2025.

GELIJNS, A. C.; CHALMERS, T. C.; GABRIEL, S. E. The confidence profile method: a Bayesian approach to assessing health technologies. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, v. 6, n. 3, p. 447–465, 1990. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0266462300009439>. Acesso em: 12 nov. 2025.

GELMAN, A. *et al.* *Bayesian Data Analysis*. 4. ed. Boca Raton: CRC Press, 2020.

GELMAN, A.; CARLIN, J. B.; STERN, H. S.; DUNSON, D. B.; VEHTARI, A.; RUBIN, D. B. *Bayesian Data Analysis*. 3. ed. Boca Raton: CRC Press, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/9780429259646>. Acesso em: 12 nov. 2025.

GIEDRAITIS, V., HE, B., HUANG, W.-X., & HILLERT, J. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. In *Journal of Neuroimmunology* (Vol. 112). (2001). Disponível em: www.elsevier.com/locate/jneuroin. Acesso em 14 out. 2025.

GONG, Xiaorui; WANG, Xueying; LIU, Zhen; *et al.* The novel functions of chemokines in lung cancer progression. *Frontiers in Immunology*, [S.l.], v. 16, p. 1607225, 2025. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2025.1607225/full>. Acesso em: 4 out. 2025.

GRAF RP, HULLINGS M, Barnett ES, *et al.* Association of Tumor Mutational Burden With Clinical Outcomes of Pembrolizumab in Metastatic Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221187. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2790379>. Acesso em: 11 out. 2025.

GRĘBOWSKI, R. *et al.* Variability, expression, and methylation of *IL-6* and *IL-8* in non-small cell lung cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 7, p. 6266, 2023.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, v. 140, n. 6, p. 883-99, 2010.

GUTTRIDGE, D. C.; ALBANESE, C.; REUTHER, J. Y.; PESTELL, R. G.; BALDWIN, A. S., Jr. NF- κ B controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1. *Molecular and Cellular Biology*, v. 19, n. 8, p. 5785-5799, ago. 1999. Disponível em: [10.1128/mcb.19.8.5785](https://doi.org/10.1128/mcb.19.8.5785). Acesso em 22 out. 2025.

HAFFNER, M. C. *et al.* Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, v. 18, n. 2, p. 79-92, 2021.

HAMZA, T.; CIPRIANI, A.; FURUKAWA, T. A.; EGGER, M.; ORSINI, N.; SALANTI, G. A Bayesian dose-response meta-analysis model: simulation study and application. *arXiv*, 2020. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2004.12737>. Acesso em: 25 out. 2025.

HAMZA, T. H.; VAN HOUWELINGEN, H. C.; STIJNEN, T. Bayesian dose-response meta-analysis: evaluating antidepressant efficacy across trials. *Statistics in Medicine*, v. 39, n. 12, p. 1780–1794, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/sim.8519>. Acesso em: 12 nov. 2025.

HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011 Jan 7;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

HARUN-OR-ROSHID, M.; ALI, M. B.; JESMIN. *Statistical meta-analysis to investigate the association between the Interleukin-6 (IL-6) gene polymorphisms and cancer risk*. PLoS ONE, v. 16, n. 3, e0247055, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247055>. Acesso em: 12 nov. 2025.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell*, v. 100, n. 1, p. 57–70, 7 jan. 2000. Disponível em: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(00\)81683-9](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(00)81683-9). Acesso em: 4 out. 2025.

HAVEL, J. J; CHOWELL, D; CHAN, T. A. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer*. n.19, p. 133–150, 2019.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2. ed. Londres: Wiley-Blackwell, 2023.

HOSHINO, A. *et al.* Association of *IL6* and *IL10* gene promoter polymorphisms. *Frontiers in Neuroscience*, v. 17, p. 1231957, 2023.

IARC / GLOBOCAN 2022 – autor corporativo INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). *Cancer Today – World Fact Sheet*. GLOBOCAN 2022. Lyon, França: IARC, 2023. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int>. Acesso em: 04 nov. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2023.

Disponível em:
<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2025.

IWANAGA, R.; Ozono, E.; FUJISAWA, J.; Ikeda, M. A.; OKAMURA, N.; HUANG, Y.; OHTANI, K. Activation of the cyclin D2 and cdk6 genes through NF- κ B is critical for cell-cycle progression induced by HTLV-I Tax. *Oncogene*, v. 27, n. 42, p. 5635-5642, set. 2008. Disponível em: 10.1038/onc.2008.174. Acesso em 12 nov. 2025.

JIN, W. *et al.* Genetic variants of IL10 and tumor microenvironment modulation in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Immunogenetics*, v. 76, n. 3, p. 245–258, 2024. Disponível em: 10.1007/s00251-024-01329-2. Acesso em 12 nov. 2025.

JOHNSON, R. *et al.* Mechanisms of immune escape in advanced prostate cancer: insights and therapeutic implications. *Oncolimmunology*, v. 12, n. 1, p. e2104830, 2024.

JURECEKOVA, J. *et al.* Association between interleukin-18 variants and prostate cancer in Slovak population. *Neoplasma*, v. 64, n. 1, p. 148-55, 2017.

KASS, R. E.; WASSERMAN, L. The evolution of Bayesian thinking in data science. *Annual Review of Statistics and Its Application*, v. 8, p. 89–112, 2021. Disponível em: 10.1146/annurev-statistics-042720-020445. Acesso em 2 nov. 2025.

KAWASAKI, T. *et al.* Chronic inflammation and immune suppression in prostate cancer progression: role of cytokine signaling and tumor-associated macrophages. *Immunology Letters*, v. 254, p. 15–23, 2022. Disponível em: 10.1016/j.imlet.2022.04.003. Acesso em 8 nov. 2025.

KARAN, D.; JIANG, H.; ELANDER, N. Inflammation-driven immune dysfunction in prostate cancer: the paradox of tumor-promoting inflammation and immune evasion. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 845112, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.845112/full>. Acesso em: 15 out. 2025.

KASS, R. E.; WASSERMAN, L. The selection of prior distributions by formal rules. *Journal of the American Statistical Association*, v. 91, n. 435, p. 1343–1370, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01621459.1996.10477003>. Acesso em: 12 nov. 2025.

KIM, H. *et al.* Deficient antigen processing and presentation machinery in prostate cancer: a driver of immune evasion. *Cancer Immunology Research*, v. 11, p. 96-110, 2023.

KLOTZ, L. *et al.* Combination immunotherapy strategies in prostate cancer: rationale and early clinical data. *Cancers*, v. 15, n. 4, p. 1102–1115, 2023.

KLOTZ, L. Active surveillance: patient selection. *Current Opinion in Urology*, v. 23, n. 3, p. 243–250, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32835f1f5c>.

KLOTZ, Laurence; MORGAN, Todd M.; PANTEL, Katja; *et al.* *Immunotherapy in prostate cancer: from a “cold” tumor to a “hot” prospect*. *Nature Reviews Urology*, v. 20, p. 237-253, 2023. Disponível em: 10.1038/s41585-023-00822-9. Acesso em 2 nov. 2025.

KOPP, T. I. Polymorphisms in genes related to inflammation, NSAID use, and the risk of prostate cancer among Danish men. *Cancer Genet.* n. 206, p. 266-278, 2013.

KUMAR, A. *et al.* Exome sequencing identifies a spectrum of mutation frequencies in advanced and lethal prostate cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 108, n. 41, p. 17087-92, 2011.

KUMAR, N. *et al.* *IL18 gene polymorphisms and susceptibility to prostate cancer: a case-control study and meta-analysis*. *BMC Cancer*, v. 22, n. 1, p. 1149–1161, 2022. Disponível em: 10.1186/s12885-022-10314-8. Acesso em 14 out. 2025.

KWANTWI, Louis Boafu; BOAFO, Joseph D.; EGLEH, Benjamin E.; LI, Meng; *et al.* *CCL20 in the tumor microenvironment: implications for tumor progression*. *Clinical and Translational Medicine*, [S.l.], v. 15, n. 2, p. e1242, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12259718/>. Acesso em: 4 out. 2025.

KWON, E. *et al.* *Clinical outcomes of CTLA-4 inhibition in advanced prostate cancer*. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, v. 8, n. 1, p. e000957, 2020.

KWON, Evan D.; DRAKE, Charles G.; SCHER, Howard I.; *et al.* *Final analysis of the ipilimumab versus placebo following radiotherapy phase III trial in post-docetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer (CA184-043)*. *European Urology*, v. 78, n. 6, p. 713-723, 2020. Disponível em: 10.1016/j.eururo.2020.08.012. Acesso em 12 nov. 2025.

LACALLE, R. A. *et al.* Chemokine Receptor Signaling and the Hallmarks of Cancer. In *International Review of Cell and Molecular Biology* (Vol. 331, pp. 181–244). Elsevier Inc. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2016.09.011>. Acesso em 2 nov. 2025.

LANKA, S. M.; ZORKO, N. A.; ANTONARAKIS, E. S.; BARATA, P. C. *Metastatic castration-resistant prostate cancer, immune checkpoint inhibitors, and beyond*. *PMC*, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10137248/>. Acesso em: Acesso em 12 nov. 2025.

LE, D. T. *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, Washington, v. 357, n. 6349, p. 409-413, 2017.

LEE, D. J.; HAUSLER, R.; LE, A. N.; KELLY, G.; POWERS, J.; DING, J.; *et al.* *Association of inherited mutations in DNA repair genes with localized prostate cancer*.

European Urology, v. 81, n. 6, p. 559-567, 2022. Disponível em: [10.1016/j.eururo.2021.09.029](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.09.029). Acesso em 3 nov. 2025.

LEE, Y. *et al.* *Exosomal PD-1 in prostate cancer cells promotes myeloid-derived suppressor cell activity and immune escape*. *Cancer Research*, v. 85, n. 10, p. 2035-2045, 2024.

LEE, M. D.; WAGENMAKERS, E.-J. *Bayesian Cognitive Modeling: A Practical Course*. 2. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/9781108525800>. Acesso em: 12 nov. 2025.

LI, L. *et al.* Association of *interleukin-10* polymorphisms (rs1800896 etc.) with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Genetics*, v. 13, p. 829283, 2022.

LI, X. *et al.* *Myeloid-derived suppressor cells in prostate cancer: biology, prognostic value and therapeutic potential*. *Cancers*, v. 17, n. 3, p. 580, 2025.

LIM, Y. W. *et al.* Germline genetic polymorphisms influence tumor gene expression and immune profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 115, n. 19, p. 4807–4812, 2018. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1804506115>. Acesso em: 12 nov. 2025.

LIU, J. *et al.* *The immune microenvironment in prostate cancer: biomarker discovery and therapeutic opportunities*. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1398109, 2024.

LIU, J. *et al.* Association between *IL1B* promoter variants and risk of prostate carcinoma: a pooled analysis of population-based studies. *Urologic Oncology*, v. 41, n. 5, p. 246.e1–246.e8, 2022. Disponível em: [10.1016/j.urolonc.2022.01.008](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.01.008). Acesso em 2 nov. 2025.

LIU, J. *et al.* Association of genetic polymorphisms in the interleukin-10 promoter with risk of prostate cancer in Chinese. *BMC Cancer*, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2010.

LIU, Y. *et al.* Genetic polymorphisms of the interleukin-18 gene and risk of prostate cancer. *DNA and Cell Biology*, v. 26, n. 8, p. 613-8, 2007.

LIU, C.; ZHANG, R.; ZHAO, X. *Interleukin-10 contributes to an immunosuppressive microenvironment in prostate cancer through modulation of tumor-associated macrophages*. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1431297, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2024.1431297/full>. Acesso em 15 out. 2025.

LOHMUELLER, K. E.; PEARCE, C. L.; PIKE, M.; LANDER, E. S.; HIRSCHHORN, J. N. 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. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ng1071>. Acesso em: 12 nov. 2025.

LOHMUELLER, K. 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. 177-82, 2003.

LU, H.; TENG, Z.; WANG, J.; ZHANG, W. *Prostate cancer immunotherapy-based strategies: an updated review emphasizing immune checkpoint inhibitors. Frontiers in Immunology*, v. 16, art. 1583363, 2025. Disponível em: 10.3389/fimmu.2025.158336. Acesso em: 13 out. 2025.

LUCAS, Daniel R.; FENG, Felix Y.; KIM, Joo Hyun; *et al.* *Tumor-associated macrophages and PD-L1 in prostate cancer: a possible key to unlocking immunotherapy efficacy. Frontiers in Immunology*, v. 15, 2024. Disponível em: 10.3389/fimmu.2024.1398372. Acesso em: 27 out. 2025.

LUCAS, S. *et al.* *The immune landscape of prostate cancer: implications for immunotherapy. Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1203–1218, 2024.

MAMMEL, Thorsten R.; LILL, Julia K.; ALTENBURGER, Lukas M. *How chemokines organize the tumour microenvironment. Nature Reviews Cancer*, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 28-50, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41571-023-00845-3>. Acesso em: 4 out. 2025.

MAO, Q. *et al.* The pertinence of gastric cancer and *interleukin-10* -819 single nucleotide polymorphisms: a meta-analysis and systematic review. *BMC Gastroenterology*, v. 24, art. 76, 2024.

MARTÍNEZ, T. *et al.* Polimorfismos genéticos de interleucinas IL-1B-511, IL-6 -174 G>C e IL-10 -1082 A/G: associação com risco de câncer gástrico. *Revista de Câncer Colorectal*, v. 8, n. 2, p. 123-130, 2011.

MARTÍNEZ, A. *et al.* *Metabolic reprogramming in prostate cancer tumor microenvironment: implications for immune evasion and therapeutic resistance. Molecular Cancer*, v. 24, n. 1, p. 22-45, 2025.

MARTINS, F. C. *et al.* *Microbial infections and prostate cancer risk: an updated review of inflammatory pathways and genetic susceptibility. Prostate*, v. 83, n. 2, p. 150–162, 2022. Disponível em: 10.1002/pros.24369. Acesso em: 13 out. 2025.

MATSUYAMA, H. *et al.* Nonrandom numerical aberrations of chromosomes 7, 9, and 10 in DNA-diploid bladder cancer. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, v. 77, n. 2, p. 118-24, 1994.

MATTOS, M. F. Níveis séricos e polimorfismos genéticos das interleucinas IL-6 E IL-10 em indivíduos com síndrome de down. 2017. 69 p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto.

MAVIS, C. K. *et al.* Expression level and DNA methylation status of glutathione-S-transferase genes in normal murine prostate and TRAMP tumors. *The Prostate*, v. 69, n. 12, p. 1312-24, 2009.

MCLAUGHLIN, P.; GORMLEY, I. C. Bayesian approaches to small-sample and complex-structure problems in medical statistics. *Statistical Methods in Medical Research*, v. 31, n. 12, p. 2374–2392, 2022. Disponível em: 10.1177/09622802221089210. Acesso em: 12 nov. 2025.

MDPI. *Tumor immune infiltration and immunosuppressive cytokine production in prostate cancer: molecular pathways and clinical implications*. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 4, p. 1021–1035, 2025.

MEN, T. *et al.* The impact of interleukin-10 (IL-10) gene 4 polymorphisms on peripheral blood IL-10 variation and prostate cancer risk. *Oncotarget*, v. 8, n. 17, p. 28303-28312, 2017. Disponível em: <https://www.oncotarget.com/article/17522/text/>. Acesso em: 15 out. 2025.

METWALLY, Y. F.; ELSAID, A. M.; ELSADDA, R. R.; REFAAT, S.; ZAHRAN, R. F. Impacto de variantes nos genes IL-6 (rs1800795) e IL-1 β (rs16944) no risco de carcinoma de pulmão não pequenas células em pacientes egípcios. *Biochemical Genetics*, v. 62, n. 5, p. 3367-3388, out. 2024. Disponível em: 10.1007/s10528-023-10596-2. (PMCID: PMC11427554). Acesso em: 12 nov. 2025.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement (Chinese edition). *Journal of Chinese Integrative Medicine*, v. 7, n. 9, p. 889-96, 2009.

MURPHY, K. P. *Probabilistic Machine Learning: Advanced Topics*. Cambridge: MIT Press, 2023. Disponível em: <https://probml.github.io/pml-book/>. Acesso em: 12 nov. 2025.

NAKAHARA, Y. *et al.* Circulating IL-6 and not its circulating signalling components: clinical roles in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2024.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Prostate Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2024.

NATURE. *Immune microenvironment and suppressive cytokine signaling in prostate cancer progression*. *Nature Reviews Cancer*, v. 25, p. 110–125, 2025.

NYBERG, T.; TISCHKOWITZ, M.; ANTONIOU, A. C. *BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis*. *British Journal of Cancer*, v. 126, n. 7, p. 1067-1081, 2022. Disponível em: 10.1038/s41416-021-01675-5. Acesso em: 12 nov. 2025.

NICOLOSI P, Ledet E, Yang S, Beebe-Dimmer J, Sengupta S, Isaacs W, *et al.* *Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines: A Report From a Large US National Cohort.* JAMA Oncology. 2019;5(4):523–531. Disponível em: 10.1001/jamaoncol.2018.6070. Acesso em: 12 nov. 2025.

NOVYSEDLAK, R. *The Immune Microenvironment in Prostate Cancer.* (Review) Frontiers/PMC, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12140600/>. Acesso em: 15 out. 2025.

OLIVEIRA, A. S. Associação de polimorfismos no gene IL10 e risco de câncer de próstata. *Revista Brasileira de Oncologia*, v. 15, n. 3, p. 45-52, 2017.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, p. 1–9, 2021.

PALICELLI A, MARISI G, LUCHINI C, *et al.* *Prognostic and Predictive Roles of PD-L1 Expression in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Int J Mol Sci. 2021;22(22):12295. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12295>. Acesso em: 15 out. 2025.

PAN, Y. *et al.* *Chronic inflammation-induced prostate carcinogenesis: from bench to bedside.* Cancer Letters, v. 567, p. 215–228, 2023. Disponível em: 10.1016/j.canlet.2023.215228. Acesso em: 12 nov. 2025.

PARK, J. H. *et al.* Bayesian statistical methods in genetic association studies. *Journal of Statistical Planning and Inference*, v. 204, p. 1-9, 2019.

PARK, J. H. *et al.* *Prostate cancer cells secrete PD-1 in exosomes to enhance MDSC activity and promote tumor immune evasion.* Cancer Research, v. 84, n. 7, p. 1430-1442, 2025.

PASVENSKAITE, A. *et al.* Impact of *IL-10* promoter polymorphisms and IL-10 serum levels on LSCC. *Cancer Genomics & Proteomics*, v. 18, n. 1, p. 53-60, 2021.

PERDANA, N. R. *et al.* The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones*, v. 3, n. 48, p.228-238, 2016.

PRITCHARD CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, *et al.* *Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer.* New England Journal of Medicine. 2016;375: 1–11. Disponível em: 10.1056/NEJMoa1603144. Acesso em: 12 nov. 2025.

RECILLAS-TARGA, Félix. Cancer epigenetics: an overview. *Archives of Medical Research*, v. 53, n. 8, p. 732-740, 2022. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.11.004.

REBELLO, R. J. *et al.* Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers* v. 7, n. 9, p. 01-27, 2021.

REDMOND, K. Severe funding cuts threaten the future of research in Brazil. *MRS Bulletin*, v. 42, p. 268–269, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1557/mrs.2017.69>. Acesso em: 12 nov. 2025.

RIBATTI, D. The concept of immune surveillance against tumors. The first theories. *Oncotarget*, v. 8, n. 4, p. 7175-80, 2017.

RICOTE, M.; GARCÍA-TUÑÓN, I.; BETHENCOURT, F. R. *et al.* Interleukin-1 (IL-1 α and IL-1 β) and its receptors (IL-1RI, IL-1RII, and IL-1Ra) in prostate carcinoma. *Cancer*, v. 100, n. 7, p. 1388-1396, 2004. Disponível em: 10.1002/cncr.20121. Acesso em: 12 nov. 2025.

ROMAGUERRA, A. M. A; SANTOS, A. C. O. *Biologia Tumoral*. In: TAVARES, C. de L. T. de *et al.* (orgs). *Oncologia: Uma abordagem multidisciplinar*. Recife: CARPE DIEM, 2016.

ROSENBERG, J. *et al.* *Emerging combination therapies in immunologically cold tumors: prostate cancer as a paradigm*. *Clinical Cancer Research*, v. 30, n. 3, p. 412–426, 2024.

ROSENBERG, Jonathan E.; ZHANG, Tian; HARRISON, Matthew R.; *et al.* *Reversing the “cold” tumor microenvironment: novel immunotherapy combinations in prostate cancer*. *Cancer Immunology Research*, v. 12, n. 4, p. 560-575, 2024. Disponível em: 10.1158/2326-6066.CIR-23-0432. Acesso em: 12 nov. 2025.

RUBERU, T. L. M. *et al.* Bayesian meta-analysis of penetrance for cancer risk. *arXiv*, 2023. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2304.01912>. Acesso em: 29 out. 2025.

RUBERU, S. R.; PERERA, R.; Abeysinghe, T. Bayesian meta-analysis in medical research: recent advances and applications. *Frontiers in Public Health*, v. 11, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1123456>. Acesso em: 12 nov. 2025.

SALAZAR-PELAÉZ LM, GRISALES ROF, YEPES OEZ, VARGAS KO, CALLE DT. Polimorfismos genéticos da interleucina-1 e o risco de periodontite periapical crônica numa população de Antioquia , Colômbia. *Arch Oral Res*. 2012;8(1):19– 30.

SALAZAR, L. A. *Genética molecular humana: fundamentos e aplicações biomédicas*. 2. ed. Santiago: Ediciones Universidad de La Frontera, 2012. Disponível em: <https://hdl.handle.net/20.500.12010/23435>. Acesso em: 15 out. 2025.

SAN-JOSÉ MANSO, L. S. J. *Immunome profiling in prostate cancer: a guide for clinicians*. *Frontiers in Immunology*, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1398109/full>. Acesso em: 15 out. 2025.

SFANOS, K. S.; DE MARZO, A. M. *Prostate cancer and inflammation: the evidence*. *Histopathology*, v. 77, n. 1, p. 108-118, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/his.14114>. Acesso em: 15 out. 2025.

SGHAIER, I., SHERIDAN, J. M., DALDOUL, A., EL-GHALI, R. M., Al-Awadi, A. M., HABEL, A. F., AIMAGAMBETOVA, G., & ALMAWI, W. Y. (2024). Association of IL-1 β gene polymorphisms rs1143627, rs1799916, and rs16944 with altered risk of triple-negative breast cancer. *Cytokine*, 180, 156659. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156659>. Acesso em: 12 nov. 2025.

SCHAEFFER, E. M. *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 3.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 22, n. 3, p. 140–150, 2024. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0019>.

SCHREIBER RD, OLD LJ, SMYTH MJ. *Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion*. *Science*. 2011 Mar 25;331(6024):1565–70. DOI: 10.1126/science.1203486.

SOBHANI M, ZARE H, GHORBANI S, *et al.* *Immune Checkpoint Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials*. *Int J Cancer Manag*. 2023;16(2):e138985. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10384438/>. Acesso em: 15 out. 2025.

SOBHANI M, ZARE H, GHORBANI S, *et al.* *Immune Checkpoint Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials*. *Int J Cancer Manag*. 2023;16(2):e138985. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10384438/>. Acesso em: 15 out. 2025.

SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS PROGRAM (SEER). *Cancer Stat Facts: Prostate Cancer*. National Cancer Institute, 2024. Link: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.

SOUTHEY, M. C. *et al.* PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *Journal of Medical Genetics*, v. 53, n. 12, p. 800-11, 2016.

SPIGELHALTER, D. *The Art of Statistics: Learning from Data*. London: Penguin Books, 2021.

STULTZ, C. M. *et al.* *The immunologic pathology of the prostate tumor microenvironment*. *Nature Immunology*, v. 22, p. 800–810, 2021.

SUAREZ-CARMONA, M. *et al.* EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. *Molecular Oncology*, v. 11, n. 7, p. 805-23, 2017.

SUN, N. A. *et al.* Bayesian approaches in exploring gene-environment and gene-gene interactions in cancer studies. *Cancer Genomics & Proteomics*, v. 20, n. 6 Suppl, p. 669-678, 2023.

SONG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209-49, 2021.

TAN, D. *et al.* Interleukin-6 polymorphism is associated with more aggressive prostate cancer. *The Journal of Urology*, v. 174, n. 2, p. 753-6, 2005.

TANG, J.; ZHANG, Y.; ZHOU, Y. *Epigenetic regulation of inflammatory cytokines and their impact on prostate cancer progression. Cancer Letters*, v. 543, p. 215850, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215850>. Acesso em: 15 out. 2025.

TWEEDIE, R. L. Bayesian meta-analysis, with application to studies of ETS. *Statistical Modelling*, v. 6, n. 3, p. 223–242, 1996. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169500296902226>. Acesso em: 25 out. 2025.

UNITED STATES PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE (USPSTF). Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, v. 319, n. 18, p. 1901–1913, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3710>.

WACHOLDER, S. *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, J. *et al.* *IL6 -174G>C polymorphism and prostate cancer risk: updated meta-analysis with trial sequential analysis. Scientific Reports*, v. 13, n. 11234, 2023. Disponível em: [10.1038/s41598-023-38210-5](https://doi.org/10.1038/s41598-023-38210-5). Acesso em: 12 nov. 2025.

WANG, J.; ZHU, C.; LI, Y. Meta-analysis of genetic association studies: power, heterogeneity, and bias in complex traits. *Frontiers in Genetics*, v. 13, n. 102, p. 1028876, 2022.

WANG, Y. *et al.* *Strategies to enhance immune checkpoint efficacy in prostate cancer. BioMed Central Cancer*, v. 25, n. 7, p. 1345–1358, 2024.

WANG, Y. *et al.* *Strategies to reverse the “cold” prostate tumor microenvironment: from neoantigen vaccines to immune checkpoint modulation. BioMed Central Cancer*, v. 25, n. 7, p. 1345–1358, 2025.

WANG, Yi; XU, Li; YANG, Zhi; *et al.* *Efficacy of anti-PD-(L)1 immunotherapy in patients with DNA mismatch repair-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer. Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 12, n. 3, p. e008234, 2024. Disponível em: [10.1136/jitc-2023-008234](https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008234). Acesso em: 12 nov. 2025.

WANG, X.-F. *et al.* COX-2 -765 G>C polymorphism increases the risk of cancer: a meta-analysis. *PLoS ONE*, v. 8, n. 9, e73213, 2013. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0073213>. Acesso em: 12 nov. 2025.

XU, H.; Ding, Q.; Jiang, H.-W. Genetic polymorphism of interleukin-1A (IL-1A), IL-1B, and IL-1 receptor antagonist (IL-1RN) and prostate cancer risk. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 15, n. 20, p. 8741–8747, 2014. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.20.8741. Acesso em: 15 out. 2025.

XU, T. *et al.* Integrative Bayesian analysis of cytokine gene polymorphisms and prostate cancer prognosis. *Frontiers in Genetics*, v. 15, art. 1458221, 2024. Disponível em: 10.3389/fgene.2024.1458221. Acesso em: 6 nov. 2025.

XU, G. *Associations of polymorphisms in interleukins with cancer risk: a meta-analysis*. [Publicado online], 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466620300041>. Acesso em: 12 nov. 2025.

XU, J. *et al.* Systematic review and meta-analysis: IL-1B promoter polymorphisms and cancer susceptibility. *PLoS ONE*, v. 8, n. 5, e63827, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3660576/>. Acesso em: 12 nov. 2025.

XU, J.; LI, Q.; WANG, H. *Association of cytokine gene polymorphisms with prostate cancer risk from a study in central China*. *BMC Cancer*, v. 22, n. 1, p. 962, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36034203/>. Acesso em: 10 out. 2025.

YAO, M., BRUMMER, G., ACEVEDO, D., & CHENG, N. Cytokine Regulation of Metastasis and Tumorigenicity. In *Advances in Cancer Research* (Vol. 132, pp. 265–367). Academic Press Inc. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2016.05.005>. Acesso em: 12 nov. 2025.

YI, Ming; LI, Tianye; NIU, Mengke; ZHANG, Haoxiang; WU, Yujie; *et al.* *Targeting cytokine and chemokine signaling pathways for cancer therapy*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, [S.l.], v. 9, p. 176, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01868-3>. Acesso em: 4 out. 2025.

YU, Xinyang; ZHAO, Hao; WANG, Ruiqi; CHEN, Yingyin; OUYANG, Xumei; LI, Wenting; SUN, Yihao; PENG, Anghui. Cancer epigenetics: from laboratory studies and clinical trials to precision medicine. *Cell Death Discovery*, v. 10, art. n.º 1, 2024. Disponível em: 10.1038/s41420-024-01803-z. Acesso em 4 nov. 2025.

YU, Y.; WANG, H.; LI, J. *Association of Interleukin-6 and Interleukin-10 Gene Polymorphisms With Prostate Cancer Susceptibility: A Meta-Analysis*. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1152441, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1152441/full>. Acesso em 17 out. 2025.

YUANYUAN, G., XUE, Y., YACHAO, L., XIAO, F., & XU, C. Association between IL-18 -607 C/A polymorphism and the risk of prostate cancer: A meta-analysis of case-

control studies. In *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* (Vol. 20, Issue 6, pp. 1595–1602) 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.6.1595>. Acesso em: 12 nov. 2025.

ZHANG, H. *et al.* *IL-1 β and IL-6 interplay in prostate cancer microenvironment: mechanisms of tumor progression and therapeutic resistance.* *Frontiers in Immunology*, v. 15, art. 1572398, 2024. Disponível em: [10.3389/fimmu.2024.1572398](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1572398). Acesso em: 12 nov. 2025.

ZHANG, Y. *et al.* Evaluating bias and robustness in genetic meta-analyses: methodological advances and best practices. *BMC Medical Research Methodology*, v. 23, n. 212, p. 1–14, 2023.

ZHANG, R. *et al.* *Macrophage phenotypic switching and prostate cancer progression: M2 polarization as a mediator of immunosuppression.* *Translational Medicine*, v. 23, p. 65-79, 2023.

ZHAO, Q.; LI, S. Statistical power and limitations in genetic meta-analysis of case–control studies. *Human Genomics*, v. 15, n. 1, p. 42–53, 2021.

ZHOU, C. K *et al.* Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: an analysis of time trends overall and by age group. *International Journal of Cancer*, v. 138, n. 6, p. 1388-1400, 2016.

ZHU, S.-L.; ZHAO, Y.; HU, X.-Y.; LUO, T.; CHEN, Z.-S.; ZHANG, Y.; YANG, S.-H.; ZHOU, L.; Li, L.-Q. Genetic polymorphisms –137 (rs187238) and –607 (rs1946518) in the interleukin-18 promoter may not be associated with development of hepatocellular carcinoma. *Scientific Reports*, v. 6, p. 39404, 2016. Disponível em: [10.1038/srep39404](https://doi.org/10.1038/srep39404). Acesso em: 12 nov. 2025.

9. APÊNDICE

Reprodução completa do artigo publicado na Elsevier.

Cytokine 179 (2024) 156630



Contents lists available at ScienceDirect

Cytokine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cytokine



Genetic variations in immune mediators and prostate cancer risk: A field synopsis with Bayesian calculations

Matheus Santos Freire^a, André Victor de Oliveira Monteiro^b, Tayane Moura Martins^b,
Márcia Socorro Silva Lima Duarte^b, Antonio Carlos Lima^b, Alessandro Luiz Araújo Bentes Leal^b,
Felipe Rodolfo Pereira da Silva^{a,b,*}, José Fernando Marques Barcellos^a

^a Post Graduation Program in Basic and Applied Immunology, Federal University of Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil

^b Medicine College, Altamira University Campus, Federal University of Pará, Altamira, PA, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Genetic polymorphisms
Prostatic neoplasms
Cytokine
Interleukins
Meta-analysis
Bayesian approach

ABSTRACT

Objective: Our study aimed to reevaluate the significant data from meta-analyses on genetic variations in immune mediators and the risk of prostate cancer (PCa) by Bayesian approaches.

Methods: We performed a search on the literature before September 5th, 2023, for meta-analytic studies on polymorphisms in immune mediator genes and the risk of PCa. Two Bayesian approaches were used to assess the level of noteworthiness in the meta-analytic data: the False-Positive Rate Probability (FPRP) and the Bayesian False Discovery Probability (BFDP) with a statistical power of 1.2 and 1.5 of Odds Ratio at a prior probability of 10^{-3} and 10^{-6} . The quality evaluation of studies was performed with the Venice criteria. Gene-gene and protein-protein networks were designed for the genes and products enrolled in the results.

Results: As results, 18 meta-analyses on 17 polymorphisms in several immune mediator genes were included (IL1B rs16944/rs1143627, IL4 rs2243250/rs2227284/rs2070874, IL6 1800795/rs1800796/rs1800797, IL8 rs4073, IL10 rs1800896/rs1800871/rs1800872, IL18 rs1946518, COX2 rs2745557, TNFA rs361525 and PTGS2 rs20417/689470). The Bayesian calculations showed the rs1143627 and the rs1946518 polymorphisms in IL1B and IL18 genes, respectively, were noteworthy. The Venice criteria showed that only four studies received the highest level of evidence. The gene-gene and protein-protein networks reinforced the findings on IL1B and IL18 genes.

Conclusion: In conclusion, this current Bayesian reevaluation showed that the rs1143627 and the rs1946518 polymorphisms in the IL1B and IL18 genes, respectively, were noteworthy biomarker candidates for PCa risk.

1. Introduction

Prostate cancer (PCa) is considered as the one most prevalent types of cancer affecting men all over the world [1]. The disease affected 1.4 million people in 2020 and a higher rate of 75 % of prevalence was identified in men over 65 years old. Besides, in Brazil, the disease was responsible for the amount of 15,841 deaths in 2020 in the United States; the incidence rate for PCa increased 3 % between 2014 and 2019, which was predicted 72,000 new cases per year in the next three years [2].

The pathogenesis of PCa is complex in that many factors are involved in the disease risk development. One of these contributors is the diet composed by high rates of saturated fatty acids from animal-derived foods and poor fiber ingestion, in addition to overweight and obesity,

the positive familiar history for PCa and the inflammatory status of the prostate [3].

In fact, the progression of PCa is highly affected by immune players, such as: the tumor necrosis factor α (TNF- α) and cyclooxygenase (COX-2). TNF- α is a relevant immune-mediator involved in the differentiation of B-lymphocytes in bone marrow which previous data suggested the levels of TNF- α as a considerable parameter for estimation of tumor mass presence in patients with multiple myeloma [4].

Besides, the interleukins (ILs) also are involved in the several aspects of tumor development [5,6]. We may cite the IL-6, responsible for up-regulating pathways of DNA-repair by Ataxia-Telangiectasia Mutated (ATM) and Breast Cancer (BRCA) 1, leading to PCa radiotherapy resistance [7]. In addition, IL-8 also is involved in the tumor microenvironment and the expression of this IL is related to aggressive PCa [8].

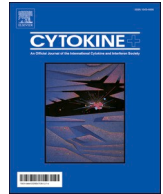
* Corresponding author at: Medicine College, Altamira University Campus, Federal University of Pará, José Porfirio St., 2515, São Sebastião, Altamira, Pará, Brazil.
E-mail address: feliperodolfo.15@hotmail.com (F. Rodolfo Pereira da Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156630>

Received 5 February 2024; Received in revised form 1 April 2024; Accepted 28 April 2024

Available online 1 May 2024

1043-4666/© 2024 Elsevier Ltd. All rights reserved.



Genetic variations in immune mediators and prostate cancer risk: A field synopsis with Bayesian calculations

Matheus Santos Freire^a, André Victor de Oliveira Monteiro^b, Tayane Moura Martins^b,
Márcia Socorro Silva Lima Duarte^b, Antonio Carlos Lima^b, Alessandro Luiz Araújo Bentes Leal^b,
Felipe Rodolfo Pereira da Silva^{a,b,*}, José Fernando Marques Barcellos^a

^a Post Graduation Program in Basic and Applied Immunology, Federal University of Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil

^b Medicine College, Altamira University Campus, Federal University of Pará, Altamira, PA, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Genetic polymorphisms
Prostatic neoplasms
Cytokine
Interleukins
Meta-analysis
Bayesian approach

ABSTRACT

Objective: Our study aimed to reevaluate the significant data from *meta*-analyses on genetic variations in immune mediators and the risk of prostate cancer (PCa) by Bayesian approaches.

Methods: We performed a search on the literature before September 5th, 2023, for *meta*-analytic studies on polymorphisms in immune mediator genes and the risk of PCa. Two Bayesian approaches were used to assess the level of noteworthiness in the *meta*-analytic data: the False-Positive Rate Probability (FPRP) and the Bayesian False Discovery Probability (BFDP) with a statistical power of 1.2 and 1.5 of Odds Ratio at a prior probability of 10^{-3} and 10^{-6} . The quality evaluation of studies was performed with the Venice criteria. Gene-gene and protein-protein networks were designed for the genes and products enrolled in the results.

Results: As results, 18 *meta*-analyses on 17 polymorphisms in several immune mediator genes were included (*IL1B* rs16944/rs1143627, *IL4* rs2243250/rs2227284/rs2070874, *IL6* 1800795/rs1800796/rs1800797, *IL8* rs4073, *IL10* rs1800896/rs1800871/rs1800872, *IL18* rs1946518, *COX2* rs2745557, *TNFA* rs361525 and *PTGS2* rs20417/689470). The Bayesian calculations showed the rs1143627 and the rs1946518 polymorphisms in *IL1B* and *IL18* genes, respectively, were noteworthy. The Venice criteria showed that only four studies received the highest level of evidence. The gene-gene and protein-protein networks reinforced the findings on *IL1B* and *IL18* genes.

Conclusion: In conclusion, this current Bayesian reevaluation showed that the rs1143627 and the rs1946518 polymorphisms in the *IL1B* and *IL18* genes, respectively, were noteworthy biomarker candidates for PCa risk.

1. Introduction

Prostate cancer (PCa) is considered as the one most prevalent types of cancer affecting men all over the world [1]. The disease affected 1.4 million people in 2020 and a higher rate of 75 % of prevalence was identified in men over 65 years old. Besides, in Brazil, the disease was responsible for the amount of 15,841 deaths in 2020 in the United States; the incidence rate for PCa increased 3 % between 2014 and 2019, which was predicted 72,000 new cases per year in the next three years [2].

The pathogenesis of PCa is complex in that many factors are involved in the disease risk development. One of these contributors is the diet composed by high rates of saturated fatty acids from animal-derived foods and poor fiber ingestion, in addition to overweight and obesity,

the positive familiar history for PCa and the inflammatory status of the prostate [3].

In fact, the progression of PCa is highly affected by immune players, such as: the tumor necrosis factor α (TNF- α) and cyclooxygenase (COX-2). TNF- α is a relevant immune-mediator involved in the differentiation of B-lymphocytes in bone marrow which previous data suggested the levels of TNF- α as a considerable parameter for estimation of tumor mass presence in patients with multiple myeloma [4].

Besides, the interleukins (ILs) also are involved in the several aspects of tumor development [5,6]. We may cite the IL-6, responsible for up-regulating pathways of DNA-repair by Ataxia-Telangiectasia Mutated (ATM) and Breast Cancer (BRCA) 1, leading to PCa radiotherapy resistance [7]. In addition, IL-8 also is involved in the tumor microenvironment and the expression of this IL is related to aggressive PCa [8].

* Corresponding author at: Medicine College, Altamira University Campus, Federal University of Pará, José Porfírio St., 2515, São Sebastião, Altamira, Pará, Brazil.
E-mail address: feliperodolfo.15@hotmail.com (F. Rodolfo Pereira da Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156630>

Received 5 February 2024; Received in revised form 1 April 2024; Accepted 28 April 2024

Available online 1 May 2024

1043-4666/© 2024 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Other factors that influence the pathogenesis and progression of PCa are genetic variations. A genetic predisposition was identified in 12 % of men with metastatic prostate cancer and 6 % in men diagnosed with the limited disease in the prostate [9]. Variations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes are commonly related to the prostate cancer risk, being suggested as a more personalized genetic source of estimation for the disease [10]. Moreover, genetic variations in the *ATM*, Checkpoint Kinase 2 (*CHEK2*) and Nijmegen breakage syndrome (*NBM*) genes were also associated with prostate cancer risk, but less frequently [11].

Besides, the literature brings a relevant amount of data for genetic polymorphisms in immune mediator genes and PCa risk. The rs1143627 [12] in *IL1B*, the rs1800795, rs1800796, rs1800797 polymorphisms in *IL6* [13], the rs4073 polymorphism in *IL8* [14] and the rs1800871 and rs1800872 polymorphisms in *IL10* [15] are significant genetic variations associated with a greater risk of developing or a greater severity or even as protective factor against PCa, reinforcing the role of immune mediator genes and their functional products in tumor progression.

Many of the case-control studies available in the literature on this topic were the subject of *meta*-analyses that seek to gather published data to increase the sample number and better evaluate the association between these polymorphisms and the risk of PCa [16,17]. However, *meta*-analyses may present limitations related to the use of the P value as a reliability threshold and the only point of precision, resulting in possible false positive results in *meta*-analysis studies [18].

To solve this problem, Bayesian calculations such as FRPR (False-Positive Report Probability) [19] and BDFP (Bayesian Phase Discovery Probability) [20] were developed to verify the rate of false positives in *meta*-analysis studies. This approach becomes necessary to better assess the reliability of *meta*-analysis studies.

Therefore, the importance of understanding the impact of genetic polymorphisms in immunological mediators and the risk of PCa through *meta*-analytic data is clear. Thus, this work aims to analyze the notoriety of the results of *meta*-analyses published on genetic variants in immunological mediator genes and the risk of developing PCa.

2. Material and methods

2.1. Protocols

To perform this field synopsis, we followed the Preferred Reporting Items for a Systematic Reviews and Meta-Analysis (*The PRISMA Statement*) [21]. The protocol of this study was registered in the PROSPERO database under the following ID number: CRD42023488582.

2.2. Strategy search

The following databases were screened for studies published before September 05, 2023, by two independent investigators (MFS and AVOM): Google Scholar, Medline, Pubmed and Web of Science. We used a combination of keywords, and the Boolean operators were used in the research as described below:

“prostate carcinoma or prostate cancer”, and “polymorphism or genetic variation”, and “interleukin or cytokine or immune mediator or inflammation”, and “*meta*-analysis”.

There was not any language restriction in the search. In addition, the references of the included studies were retrieved for identification of potential eligible studies.

2.3. Eligibility criteria

The studies that met the following inclusion criteria were included in the results: (1) comprise a *meta*-analytic analysis on genetic variations in immune-mediator genes and prostate cancer risk; (2) bring relevant data on the number of included studies in the *meta*-analyses, the total of case and control participants in overall evaluations, the Odds Ratio (OR) value with 95 % of Confidence Intervals (CI) and the p value for the

association test. We excluded the articles identified if: (1) they did not cover the subject of genetic variations on immune mediator genes and prostate cancer risk; (2) did not use specific and correct statistical methods to calculate the *meta*-analysis results.

2.4. Data extraction

The data extraction was performed by two investigators (JSAJ and FRPS) by means of a standardized form comprising the following data: (1) author and year, (2) gene, (3) variant, (4) comparison, (5) evaluation, (6) number of publications in the *meta*-analytic study, (7) total of case and control participants for each evaluation, (8) Odds Ratio (OR) value with 95 % of Confidence Intervals (CI) and (9) p-value for the calculations of the *meta*-analyses. Data were collected from the statistical analyses, whose information was plotted on an Excel spreadsheet.

2.5. Statistical analysis

Two specific Bayesian approaches were used to assess the level of noteworthiness from the reported evidence: the False Positive Report Probability (FPRP), and the Bayesian False-Discovery Probability (BFDP), both approaches based on two pre-specified values for prior probability (10^{-3} and 10^{-6}). The cutoff level for FPRP is set at 0.2, and for BFDP, the cutoff level is set at 0.8. More details for the theoretical explanations for FPRP and BFDP may be found in the studies performed by Wacholder et al. [19], and Wakefield et al. [20], respectively.

2.6. Quality evaluation

In order to verify the quality of the *meta*-analyses, an evaluation by Venice criteria [22] was applied. This evaluation comprises the classification of the studies in grades A, B and C for assigning the level of credibility classified as strong, moderate or weak, respectively. For that, the following categories were used to base the classification:

[1] Total evidence, which may be assessed by the sample size of the included study. The grades of A, B and C were assigned for sample size > 1,000, between 100 and 1,000, and < 100, respectively;

[2] Replication of the association, assessed by the level of heterogeneity index (I^2) in which the A, B and C grades were assigned for the values of $I^2 < 25$ %, $25 < I^2 < 50$ % and > 50 %, respectively;

[3] Bias protection, in which the A grade was assigned to the study with non-risk of publication bias or an unlikely risk to be interfered by this bias; the B grade attributed to the likely but undetected presence of publication bias in the study; and the C grade if any bias was detected in the study. If the data for publication bias was not available, the magnitude of the association was also assessed to consider the presence of protective bias; thus, the grade C was assigned to the association with an OR value < 1.15.

Using these criteria, the level of credibility of the study was defined as high (grades A, only), intermediate (grades A and B, only) and low (at least one grade C).

2.7. In silico analyses

A gene-gene network was built from a “seed list” of genes provided by a user obtained from other databases of accurate biological pathway knowledge (KEGG) and InterPro with the GeneMania (version 3.3). In addition, the STRING 10.5 database was used for the design of a protein–protein network, in which a minimum required interaction score was set to 0.7 for high confidence and there were no more than five interactions set for display.

3. Results

3.1. Literature search

The literature search resulted in 2,530 titles. After the steps of duplicates removal and screening, 38 *meta*-analyses remained. From these studies, 18 showed significant associations that were reevaluated by Bayesian calculations.

3.2. Characteristics of the studies

The studies were published between 2012 and 2021 on several genes and polymorphisms resulting in 18 *meta*-analyses on 17 polymorphisms, as showed in Table 1 [15–17,23–37]. We found data for the following genes and polymorphisms, respectively: *IL1B* rs16944/rs1143627 [31], *IL4* rs2243250/rs2227284/rs2070874 [28], *IL6* 1800795 [27], *IL8* rs4073 [16], *IL10* rs1800896 [15,25,30], and rs1800872 [17], *IL18* rs1946518 [35], *COX2* rs2745557 [36], and rs20417 [26], *TNFA* rs1800629 [29], and rs361525 [33], *TGFB1* (Tumor Growth Factor B1) rs1800470 [23] *VEGF* (Vascular Endothelial Growth Factor) rs2010963 [24], and rs699947 [32], and *PTGS2* (Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2) rs5275 [33], and rs689470 [37].

The *meta*-analyses brought evaluations on several ethnical groups, such as Asian, Caucasian, Mixed populations, and Africans. The stratified analyses comprised by the *meta*-analytic studies were on genotyping method, age, source of the controls, degree of methodological quality and study design.

3.3. Statistical results

We collected 74 significant data from the *meta*-analyses enrolled in our results. From this amount of significant data, it was possible to calculate 432 values (284 for FPRP and 148 for BFDP) at the prior probabilities of 10^{-3} and 10^{-6} , in both Bayesian approaches. Due to statistical limitations, twelve values for FPRP could not be obtained, referred to *IL18* rs1946518.

Five (1.76 %) and ten (6.76 %) values were noteworthy for FPRP and BFDP, respectively. The calculations showed that only the data for *IL1B* rs1143627 [31], and *IL18* rs1946518 [35] genes and polymorphisms were noteworthy. For the rs1143627 polymorphism, the heterozygous comparison on Overall evaluation was noteworthy to $OR = 1.5$ at the prior probability of 10^{-3} . On the other hand, for the rs1946518 polymorphism, we found a noteworthy value for $OR = 1.2$ and $OR = 1.5$ at the prior probabilities of 10^{-3} and 10^{-6} , each one. Besides, for this polymorphism in *IL18* gene, ten noteworthy values (at the prior probabilities of 10^{-3} and 10^{-6}) were found in the dominant and recessive comparison on Overall, Caucasian and Asian evaluations (Table 1).

3.4. Venice criteria data

There was an increased heterogeneity in the quality of the studies by Venice criteria evaluation (Table 2). Only four studies received the highest level of evidence [31–33,37]. On the other hand, we observed several studies that received the intermediate grade level of evidence. There were studies that did not bring sufficient data to allow a complete quality evaluation. Therefore, the Venice criteria evaluation for these studies was missing.

3.5. In silico analyses

The gene-gene network showed a high degree of co-expression among *IL1B*, *IL6*, *IL8* and *PTGS2* genes. The *IL18* and *TNF* genes showed a slight level of co-expression (0.11 %). In addition, *IL18* presented a functional prediction with the *IL1B* gene (Fig. 1).

This profile of co-expression also was observed in the protein–protein network, where the *IL-1B* showed an increased co-expression with *IL-8*.

In addition, the *VEGF* was in the center of the network, which led us to hypothesize its role in the inflammatory process in the PCa pathophysiology together with *IL-18* (Fig. 2).

4. Discussion

It is important to note that our study is the first to reevaluate the significant data from *meta*-analyses in this field. We summarized the amount of *meta*-analytic studies on genetic polymorphisms in immune-mediator genes and PCa risk. Our findings revealed that the literature brings relevant data for many immune mediator gene variations playing in the pathophysiology of PCa, for which the data for the rs1143627 polymorphism in *IL1B* [31], and the rs1946518 polymorphism in *IL18* [35] genes were noteworthy.

The molecular bases of PCa are well described by the occurrence of genetic abnormalities such as the *TMPRSS2-ERG* fusion [38] and the deletion of chromosome 6q15 [39]. Besides, the immunological prostate microenvironment has a relevant role in PCa risk [40]. In fact, the immune infiltration pattern may be quantified, serving as prognostic criteria for solid tumor classification [41]. This feature was observed in PCa patients and, curiously, its immune infiltration was comprised by monocytes, CD3 positive T cells, CD4, CD8 and CD19 positive B cells; as also, CD163 positive macrophages is significantly correlated with overall surveillance of PCa patients [42].

The immune infiltration pattern responds to the *milieu* of immune mediators enrolled in the PCa pathophysiology. *IL-1β* is the main cytokine involved in the process of tumor progression [43]. Besides, the increased values of circulating *IL-1β* were associated with the biochemical recurrence (elevation of prostate-specific antigen serum levels), being suggested as biomarkers for PCa [44].

In a genetic level, the polymorphisms in the *IL1B* gene are extensively investigated with evidence for the relation among the rs16944 [45], and rs1143627 [12] polymorphisms with the PCa risk. Our results showed the noteworthy of the association between the rs1143627 polymorphism and PCa as risk factor in the heterozygous model (Table 1) and bring the influence of *IL1B* gene in the pathophysiological process of PCa, as demonstrated by the gene-gene network.

The Bayesian calculations allowed a better evaluation on the significant data from the included *meta*-analyses what led us to understand the reliability of these data to indicate these two genetic polymorphism as future candidates for the molecular screening of the disease.

The role of the rs1143627 polymorphism in the PCa development has been controversial regarding the results from the included *meta*-analysis [31] and the previous case-control studies on this polymorphism and the disease [46,47]. For instance, Yencilek et al. [12] identified this polymorphism as a protective factor against PCa, which is divergent from the *meta*-analysis performed by Xu et al. [31] that was attested by our calculations. In the results, the noteworthy was found for the heterozygous model evaluation (Table 1).

One explanation for these contrary findings is that the individual case-control studies included a fewer number of participants, what may reduce the power of association with the introduction of possible bias. On the other hand, the *meta*-analysis gathers these case-control studies with a large sample size and more statistical power of detection for any possible association [48]. In addition, the Bayesian calculations may identify the risk of false positive associations brought by *meta*-analyses, what led us to suggest the rs1143627 polymorphism in the *IL1B* gene as a likely molecular biomarker for the genetic screening of PCa.

Similar indication may be performed for the rs1946518 polymorphism in the *IL18* gene. We observed that the dominant model in Overall, Caucasian, and Asian, as well as the recessive model in Overall and Asian evaluations also showed noteworthy in the Bayesian calculations (Table 1). In these evaluations, the rs1946518 was identified as protective factor against PCa risk with OR values lower than 1.00.

The rs1946518 represents the shift of an adenine to cytosine at the -607 *IL18* gene position, which leads to changes in the transcription

Table 1
Meta-analysis results from observational studies on gene variants with statistical significance (p -value < 0.05) evaluated to be noteworthy by false-positive report probability (FPRP) or Bayesian false discovery probability (BFDP).

Author [Reference]	Gene	Variant	Comparison	Evaluation	N° of Publications	Total of Cases/ Controls	OR (95 % CI)	P _{value}	Power OR	1.2	1.5	FPRP values at Prior Probability < 0.2				BFDP < 0.8		
												OR 1.2	0.00001	OR 1.5	0.001	0.00001	0.001	0.00001
Cai [23]	TFGB1	rs1800470	C vs T	Overall	6	2,604/3,129	1.08 (1.00–1.16)	0.04	0.997	1.000	0.979	1.000	0.979	1.000	0.994	1.000		
			CT vs TT	Caucasian	4	2,152/2,441	1.74 (1.00–3.02)	0.04	0.093	0.299	0.998	1.000	0.994	1.000	0.998	1.000		
			CC vs CT + TT	Caucasian	4	2,152/2,441	1.34 (1.04–1.72)	0.04	0.193	0.812	0.991	1.000	0.964	1.000	0.997	1.000		
Chen [24]	VEGF	rs2010963	CC + GC vs GG	Overall	4	2,329/2,335	1.95 (1.09–3.50)	0.03	0.052	0.190	0.998	1.000	0.993	1.000	0.997	1.000		
Chen [25]	IL10	rs1800896	G vs A	Caucasian	11	4,438/3,600	0.85 (0.76–0.96)	0.007	0.625	1.000	0.934	1.000	0.898	1.000	0.997	1.000		
				Asian	2	360/358	1.44 (1.06–1.97)	0.020	0.127	0.601	0.994	1.000	0.974	1.000	0.997	1.000		
				Population based	10	5,309/5,016	0.85 (0.75–0.96)	0.008	0.625	1.000	0.934	1.000	0.898	1.000	0.997	1.000		
			GG vs AA	Overall	16	6,301/6,510	0.81 (0.66–0.99)	<0.05	0.391	0.971	0.990	1.000	0.976	1.000	0.999	1.000		
				Caucasian	11	4,438/3,600	0.71 (0.56–0.90)	0.005	0.093	0.699	0.998	1.000	0.985	1.000	0.990	1.000		
				Population based	10	5,309/5,016	0.69 (0.54–0.88)	0.002	0.064	0.609	0.977	1.000	0.821	1.000	0.985	1.000		
				MassARRAY genotyping method	3	2,416/1,766	0.79 (0.66–0.94)	0.008	0.274	0.972	0.966	1.000	0.890	1.000	0.995	1.000		
			GA vs AA	Other genotyping method	1	98/88	3.77 (1.90–7.47)	<0.001	0.001	0.004	0.996	1.000	0.972	1.000	0.911	0.999		
			GG + GA vs AA	Caucasian	11	4,438/3,600	0.81 (0.69–0.95)	0.009	0.363	0.992	0.963	1.000	0.906	1.000	0.996	1.000		
				Asian	2	360/358	1.96 (1.02–3.78)	0.043	0.072	0.212	0.998	1.000	0.995	1.000	0.998	1.000		
				Population based	10	5,309/5,016	0.83 (0.71–0.97)	0.021	0.480	0.997	0.976	1.000	0.950	1.000	0.998	1.000		
				MassARRAY genotyping method	3	2,416/1,766	0.83 (0.72–0.96)	0.012	0.478	0.998	0.962	1.000	0.924	1.000	0.997	1.000		
				Other genotyping method	1	98/88	2.82 (1.51–5.24)	0.001	0.003	0.023	0.997	1.000	0.978	1.000	0.972	1.000		
			GG vs GA + AA	Population based	10	5,309/5,016	0.78 (0.64–0.95)	0.012	0.255	0.941	0.998	1.000	0.935	1.000	0.997	1.000		
Chen [16]	IL8	rs4073	T vs A	Overall	5	1,514/1,747	1.12 (1.01–1.25)	0.03	0.891	1.000	0.980	1.000	0.977	1.000	0.999	1.000		
			TT vs TA + AA	Overall	5	1,514/1,747	1.20 (1.02–1.41)	0.03	0.500	0.997	0.998	1.000	0.996	1.000	1.000	1.000		
				Population based	2	738/865	1.27 (1.01–1.59)	0.04	0.310	0.927	0.992	1.000	0.976	1.000	0.998	1.000		
			TT + TA vs AA	Hospital based	2	776/882	1.35 (1.07–1.70)	0.01	0.158	0.815	0.985	1.000	0.929	1.000	0.995	1.000		
Feng [26]	COX2	rs20417	CC vs GC	Asian	1	218/436	0.99 (0.92–1.07)	0.019	1.000	1.000	0.999	1.000	0.999	1.000	1.000	1.000		

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Author [Reference]	Gene	Variant	Comparison	Evaluation	N° of Publications	Total of Cases/ Controls	OR (95 % CI)	Pvalue	Power OR	1.2	1.5	FPRP values at Prior Probability < 0.2				BFDP < 0.8		
												OR 1.2	0.00001	OR 1.5	0.001	0.00001	0.001	0.00001
Liu [27]	IL6	rs1800795	GC vs CC	Asian	1	218/436	0.52 (0.31–0.88)	0.015	0.039	0.177	0.997	1.000	0.988	1.000	0.995	1.000		
			GC + CC vs GG	Asian	1	218/436	0.52 (0.31–0.88)	0.015	0.039	0.177	0.997	1.000	0.988	1.000	0.995	1.000		
			CC vs GG	African-American	3	135/379	3.43 (1.01–11.71)	<0.05	0.047	0.093	0.999	1.000	0.998	1.000	0.998	1.000		
Luo [28]	IL4	rs2243228	CC vs GG + GC	African-American	3	135/379	3.51 (1.04–11.82)	<0.05	0.042	0.085	0.999	1.000	0.998	1.000	0.998	1.000		
			CC vs CA + AA	Overall	1	825/732	0.27 (0.09–0.84)	0.03	0.026	0.059	0.999	1.000	0.998	1.000	0.998	1.000		
			rs2243250	TT vs CT + CC	Overall	1	200/200	2.16 (1.06–4.40)	0.03	0.053	0.158	0.998	1.000	0.995	1.000	0.997	1.000	
		rs2227284	CC vs CT + TT	Overall	1	200/200	1.31 (1.05–1.65)	0.02	0.228	0.875	0.999	1.000	0.961	1.000	0.997	1.000		
			TT vs GT + GG	Overall	1	200/200	1.98 (1.03–3.00)	0.001	0.009	0.095	0.993	1.000	0.930	1.000	0.968	1.000		
			rs2070874	CC vs Ct + TT	Population from Seattle	1	–	2.16 (1.27–3.67)	0.005	0.015	0.089	0.997	1.000	0.980	1.000	0.988	1.000	
Ma [29]	TNFA	rs1800629	AG vs GG	Population from Swedish Healthy volunteers	1	–	1.27 (1.04–1.56)	0.011	0.294	0.944	0.999	1.000	0.960	1.000	0.998	1.000		
			AG vs GG	Healthy volunteers	2	392/436	1.48 (1.05–2.08)	0.026	0.114	0.531	0.995	1.000	0.978	1.000	0.997	1.000		
			AA + AG vs GG	Healthy volunteers	2	392/436	1.53 (1.09–2.14)	0.013	0.078	0.454	0.994	1.000	0.966	1.000	0.995	1.000		
		rs361525	AG vs GG	Asian	1	96/126	0.43 (0.20–0.93)	0.032	0.046	0.133	0.999	1.000	0.996	1.000	0.997	1.000		
			AA + AG vs GG	Asian	1	96/126	0.43 (0.20–0.93)	0.032	0.046	0.133	0.999	1.000	0.996	1.000	0.997	1.000		
			A vs G	European	5	–	1.24 (1.01–1.54)	0.044	0.383	0.957	0.993	1.000	0.982	1.000	0.999	1.000		
Men [15]	IL10	rs1800896		Population based	9	–	1.15 (1.02–1.31)	0.026	0.739	1.000	0.980	1.000	0.973	1.000	0.999	1.000		
				Not reported validation	6	–	1.15 (1.04–1.27)	0.004	0.800	1.000	0.878	1.000	0.852	1.000	0.996	1.000		
				High quality score	12	–	1.14 (1.00–1.29)	0.049	0.729	1.000	0.998	1.000	0.974	1.000	0.999	1.000		
		rs1800871	C vs T	European	1	–	0.74 (0.59–0.92)	0.007	0.142	0.826	0.979	1.000	0.890	1.000	0.993	1.000		
				Controls' age > 50 years	8	–	1.12 (1.02–1.23)	0.017	0.926	1.000	0.950	1.000	0.947	1.000	0.999	1.000		
			rs1800872	C vs A	Prospective study desing	4	–	0.85 (0.77–0.95)	0.003	0.636	1.000	0.868	1.000	0.807	1.000	0.994	1.000	
Ruan [30]	IL10	rs1800896		Population based	7	–	0.92 (0.84–1.00)	0.041	0.990	1.000	0.981	1.000	0.980	1.000	0.999	1.000		
			G vs A	Asian	3	372/382	1.44 (1.07–1.94)	0.02	0.115	0.606	0.993	1.000	0.965	1.000	0.996	1.000		
				Non-English language	1	98/88	3.77 (1.90–7.47)	<0.01	0.001	0.004	0.996	1.000	0.972	1.000	0.911	0.999		

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Author [Reference]	Gene	Variant	Comparison	Evaluation	N° of Publications	Total of Cases/ Controls	OR (95 % CI)	Pvalue	Power OR	1.2	1.5	FPRP values at Prior Probability < 0.2				BFDP < 0.8	
												OR 1.2	0.00001	OR 1.5	0.00001	0.001	0.00001
Xu [31]	IL1B	rs16944	GG + GA vs AA	Asian	3	372/382	1.91 (1.18–3.11)	<0.01	0.031	0.166	0.997	1.000	0.982	1.000	0.993	1.000	
				Non-English language	1	98/88	2.82 (1.51–5.24)	<0.01	0.003	0.023	0.997	1.000	0.978	1.000	0.972	1.000	
			T vs C	Overall	3	1,260/1,391	0.86 (0.77–0.96)	0.008	0.713	1.000	0.910	1.000	0.878	1.000	0.996	1.000	
			TT vs CC	Overall	3	1,260/1,391	0.74 (0.58–0.94)	0.012	0.165	0.804	0.988	1.000	0.944	1.000	0.996	1.000	
			TT vs TC + CC	Overall	3	1,260/1,391	0.79 (0.63–0.98)	0.033	0.314	0.939	0.990	1.000	0.972	1.000	0.998	1.000	
		rs1143627	TC vs CC	Overall	2	787/771	1.35 (1.00–1.80)	0.047	0.043	0.938	0.223	0.997	0.013	0.930	0.998	1.000	
Xu [32]	VEGF	rs699947	AA vs CA + CC	Overall	4	2,564/2,442	1.53 (1.01–2.30)	0.04	0.121	0.462	0.997	1.000	0.989	1.000	0.998	1.000	
Yadav [17]	IL10	rs1800872	A vs C	Caucasian	8	–	1.10 (1.02–1.18)	0.01	0.992	1.000	0.887	1.000	0.886	1.000	0.998	1.000	
			AA vs CC	Caucasian	7	–	1.32 (1.05–1.67)	0.01	0.214	0.857	0.990	1.000	0.960	1.000	0.997	1.000	
			AA + CA vs CC	Caucasian	7	–	1.11 (1.00–1.24)	0.04	0.916	1.000	0.986	1.000	0.985	1.000	0.999	1.000	
Yang [33]	PTGS2	rs5275	CC vs TT	Hospital based	3	700/756	1.48 (1.09–2.01)	<0.05	0.090	0.534	0.993	1.000	0.958	1.000	0.995	1.000	
			CC vs TC + TT	Non-Caucasian population	2	284/339	1.60 (1.08–2.37)	<0.05	0.076	0.374	0.996	1.000	0.981	1.000	0.996	1.000	
Yin [34]	TNF	rs361525	A vs G	Other genotyping method	2	178/188	0.65 (0.47–0.89)	0.008	0.061	0.437	0.992	1.000	0.943	1.000	0.992	1.000	
Yuanyuan [35]	IL18	rs1946518	C vs A	Caucasian	1	425/263	1.27 (1.02–1.58)	0.033	0.305	0.932	0.991	1.000	0.972	1.000	0.998	1.000	
				Asian	8	1,178/1,367	0.82 (0.70–0.97)	0.019	0.425	0.992	0.980	1.000	0.954	1.000	0.998	1.000	
			CC vs AA	Caucasian	1	425/263	1.86 (1.19–2.91)	0.007	0.027	0.173	0.996	1.000	0.974	1.000	0.991	1.000	
				Asian	8	1,178/1,367	0.68 (0.50–0.92)	0.013	0.094	0.551	0.992	1.000	0.957	1.000	0.995	1.000	
			CA vs AA	Caucasian	1	425/263	2.24 (1.47–3.41)	<0.001	0.002	0.031	0.989	1.000	0.846	1.000	0.854	0.998	
			CC vs CA + AA	Overall	9	1,613/1,630	0.20 (0.15–0.27)	<0.001	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.000	0.000	
				Caucasian	1	425/263	0.25 (0.19–0.33)	<0.001	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.000	0.000	
				Asian	8	1,178/1,367	0.19 (0.13–0.27)	<0.001	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.000	0.000	
			CC + CA vs AA	Overall	9	1,613/1,630	0.42 (0.30–0.57)	<0.001	0.000	0.002	0.825	1.000	0.017	0.945	0.002	0.174	
				Asian	8	1,178/1,367	0.37 (0.28–0.48)	<0.001	0.000	0.000	0.127	0.000	0.993	0.015	0.000	0.000	
Zhang [36]	COX2	rs2745557	TT + TC vs CC	Overall	8	11,356/ 11,641	0.85 (0.74–0.97)	0.02	0.616	1.000	0.963	1.000	0.941	1.000	0.998	1.000	

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Author [Reference]	Gene	Variant	Comparison	Evaluation	N° of Publications	Total of Cases/ Controls	OR (95 % CI)	P-value	Power			FPRP values at Prior Probability < 0.2			BFDp < 0.8	
									OR	OR	OR	OR	OR	OR		
Zhang [37]	PTGS2	rs689470	TT vs CC	Caucasian	6	11,049/ 11,116	0.86 (0.75–0.99)	0.04	0.670	1.000	0.982	1.000	0.973	1.000	0.999	1.000
				Overall	5	3,879/3,546	2.15 (1.04–4.44)	0.04	0.058	0.165	0.999	1.000	0.996	1.000	0.998	1.000
				Overall	5	4,087/3,761	2.07 (1.07–4.03)	0.03	0.054	0.172	0.998	1.000	0.995	1.000	0.997	1.000

OR – Odds Ratio, CI – Confidence Intervals, TGFB1 – Tumor Growth Factor B1, VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor, IL – Interleukin, COX2 – Cyclooxygenase 2, TNFA – Tumor Necrosis Factor A, PTGS2 – Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2, NA – not available due to statistical limitations.

Table 2

Results of Venice criteria evaluation from the included studies in this field synopsis.

Author [Reference]	Gene	Variant	Total of evidence	Replication	Protection for bias
Cai [22]	TGFB1	rs1800470	A	C	A
Chen [23]	VEGF	rs2010963	A	–	A
Chen [25]	IL10	rs1800896	A	C	A
Chen [16]	IL8	rs4073	A	A	A
Feng [26]	COX2	rs20417	B	–	A
Liu [27]	IL6	rs1800795	B	A	A
Luo [28]	IL4	rs2243228	B	–	C
		rs2243250	B	–	A
		rs2227284	B	–	A
		rs2070874	–	–	A
		rs1800629	B	A	B
Ma [29]	TNFA	rs361525	B	–	C
		rs1800896	–	A	B
Men [15]	IL10	rs1800871	–	A	B
		rs1800872	–	A	B
		rs1800896	B	A	A
Ruan [30]	IL10	rs1800896	B	A	A
Xu [31]	VEGF	rs699947	A	A	A
Xu [32]	IL1B	rs16944	A	A	A
		rs1143627	A	A	B
Yadav [17]	IL10	rs1800872	–	A	A
Yang [33]	PTGS2	rs5275	A	A	A
Yin [34]	TNF	rs361525	B	A	C
Yuanyuan [35]	IL18	rs1946518	A	B	C
Zhang [36]	COX2	rs2745557	A	C	A
Zhang [37]	PTGS2	rs689470	A	A	A

TGFB1 – Tumor Growth Factor B1, VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor, IL – Interleukin, COX2 – Cyclooxygenase 2, TNF – Tumor Necrosis Factor A, PTGS2 – Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2.

factor binding with molecular impact on *IL18* expression [49]. It is well established that IL-18 has a relevant role in antitumor immunity by enhancement of the cytotoxicity of natural killer cells [50]. Dziedziejko and colleagues [51] stimulated peripheral blood mononuclear cells from healthy patients with lipopolysaccharides. These authors observed that the IL-18 concentrations were lower in homozygous patients for the A allele in rs1946518 polymorphism than C allele carriers.

In addition, a further study brought relevant data for the role of rs1946518 polymorphism, in which the PCa patients carrying the CC genotype had *IL18* change expression 5.96-fold higher than controls [52]. We may observe an accordance in these previous findings with the included meta-analysis – in which there was noteworthiness for the dominant model. The attesting of these data by meta-analysis may be explained by the increased power of statistical association brought by this type of study over the individual case-control studies [53]. So, our data indicated the noteworthy data for the CC genotype as protective factor in PCa risk in Caucasian and Asian population. Our evaluation highlighted the impact of the rs1946518 polymorphism in the *IL18* gene in PCa risk with indication of this genetic variation as candidate molecular biomarker for this disease.

Although the other polymorphism and immune-mediator genes did not show any evidence of noteworthiness, that does not indicate the absence of biological influence of these mediators in the pathways of PCa. In fact, the gene-gene network showed a notable degree of expression among the *IL1B*, *IL6*, *IL8* and *PTGS2* genes. On the other hand, the noteworthiness showed by the results on the *IL1B* and *IL18* gene polymorphisms was corroborated by the gene-gene and protein–protein networks (Figs. 1 and 2).

The diagnosis of PCa is established by specific criteria based on the histological appearance of slides using hematoxylin and eosin stain, whose samples are obtained by prostate needle biopsy [54]. Previous authors indicated that likelihood of false-positive diagnosis of PCa based on histopathological evaluation, despite the use of an immunohistochemical approach [55]. One other diagnosis method for PCa is the prostate-specific antigen (PCA), which showed an increased level of

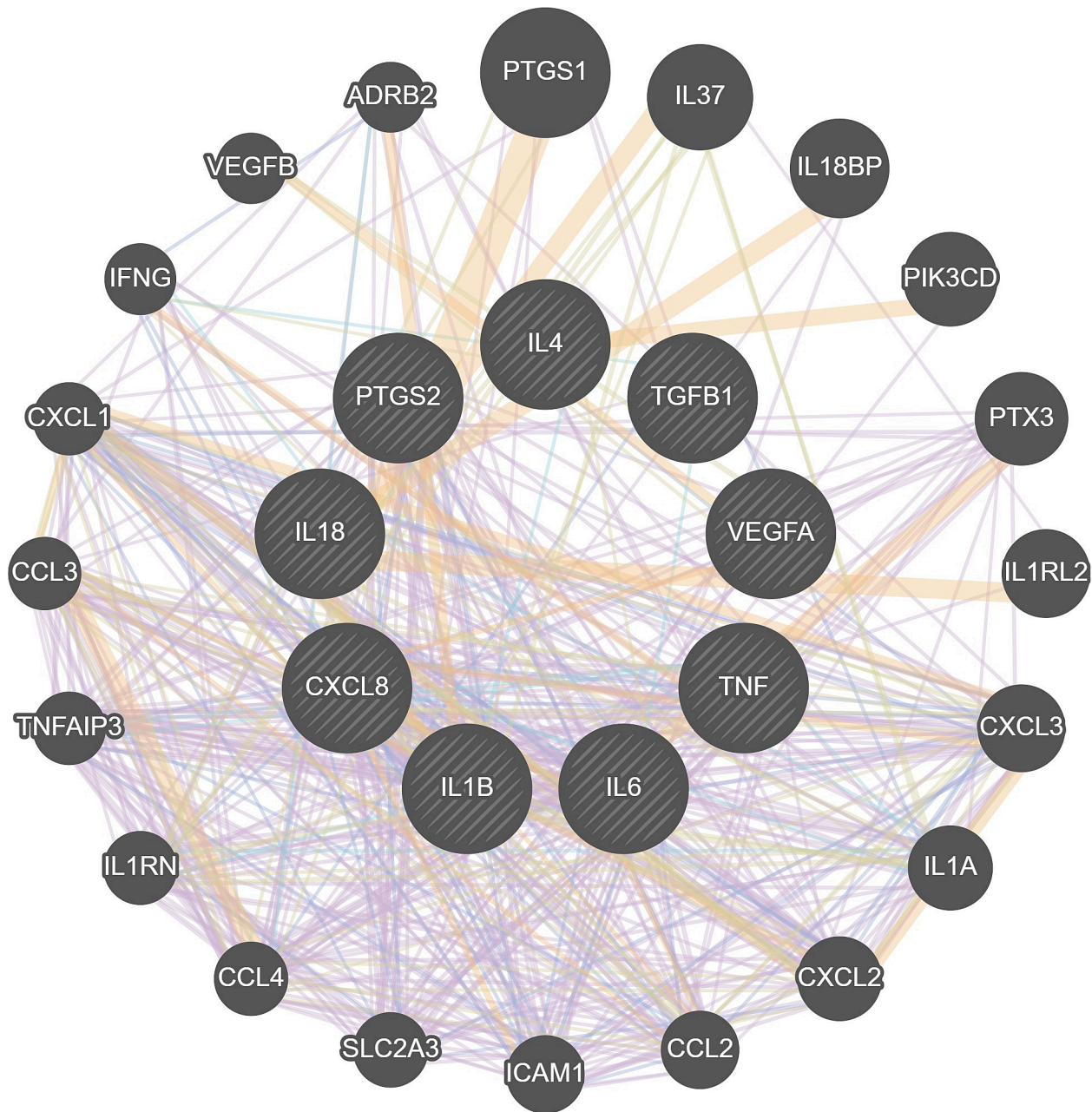


Fig. 1. Gene-gene network for the noteworthy genes in the results.

false-positive rate [56]. The requirement of a specific and sensitive evaluation of diagnosis and screening of PCa is clear. Hence, our data allow the prediction of molecular biomarkers for PCa risk evaluation.

Our study included Bayesian accurate methods for revaluation of *meta*-analytic data, as performed in previous studies [57–59]. However, some limitations on our results should be noted. First, our analyses focused on immune mediator gene polymorphisms. In the pathophysiology of PCa, many other gene variants are described as participants for the risk of this cancer [60]. Further studies may focus on the evaluation of these additional polymorphisms on PCa risk. Second, we observed an increased level of heterogeneity in the *meta*-analysis data enrolled in our results. The significant heterogeneity leads to the application of random effects for the association tests in the *meta*-analysis, what could not be totally trustworthy [61]. Further *meta*-analysis should include an increased number of participants, which allows the application of the fixed effect statistical model in their data. Last, further studies by means of predicted models should be performed on these results to increase the

level of ascertainment of our suggestions for possible biomarkers for HCC risk.

In conclusion, this current Bayesian revaluation showed that the rs1143627 and the rs1946518 polymorphisms in the *IL1B* and *IL18* genes, respectively, were noteworthy biomarker candidates for PCa risk.

CRediT authorship contribution statement

Matheus Santos Freire: Writing – review & editing, Writing – original draft, Formal analysis, Data curation. **André Victor de Oliveira Monteiro:** Investigation, Formal analysis, Data curation. **Tayane Moura Martins:** Writing – original draft, Visualization. **Márcia Socorro Silva Lima Duarte:** Writing – original draft, Visualization. **Antonio Carlos Lima:** Writing – original draft, Data curation. **Alessandro Luiz Araújo Bentes Leal:** Writing – original draft, Formal analysis, Data curation. **Felipe Rodolfo Pereira da Silva:** Writing – original draft, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **José**

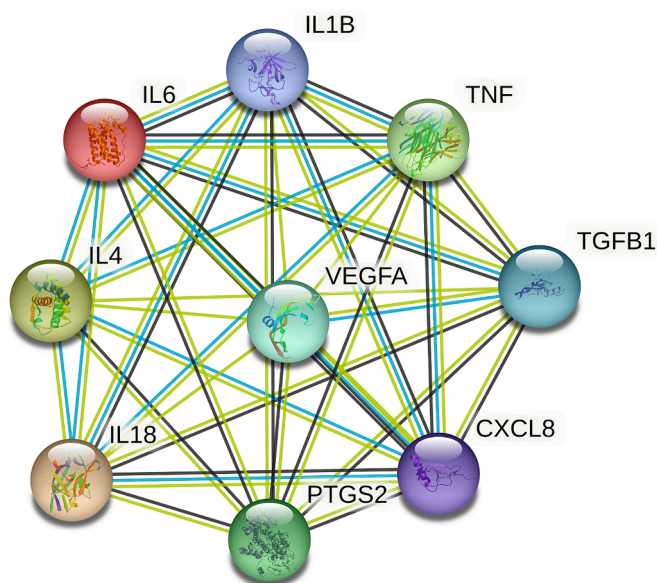


Fig. 2. Protein-protein network for the noteworthy genes related to PCa risk.

Fernando Marques Barcellos: Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

References

- [1] M. Sekhoacha, K. Riet, P. Motloung, L. Gumenku, A. Adegoke, S. Mashele, Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches, *Molecules* 27 (17) (2022 Sep 5) 5730, <https://doi.org/10.3390/molecules27175730>.
- [2] R.L. Siegel, K.D. Miller, N.S. Wagle, A. Jemal, Cancer statistics, 2023, *CA Cancer J. Clin.* 73 (1) (2023 Jan) 17–48, <https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
- [3] G. Gandaglia, R. Leni, F. Bray, N. Fleshner, S.J. Freedland, A. Kibel, P. Stattin, H. Van Poppel, C. La Vecchia, Epidemiology and prevention of prostate cancer, *Eur Urol Oncol.* 4 (6) (2021 Dec) 877–892, <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.09.006>.
- [4] V. Jurišić, M. Colović, Correlation of sera TNF- α with percentage of bone marrow plasma cells, LDH, beta2-microglobulin, and clinical stage in multiple myeloma, *Med. Oncol.* 19 (3) (2002) 133–139, <https://doi.org/10.1385/MO:19:3:133>.
- [5] G.M. Konjević, A.M. Vuletić, K.M. Mirjačić Martinović, A.K. Larsen, V.B. Jurišić, The role of cytokines in the regulation of NK cells in the tumor environment, *Cytokine* 117 (2019 May) 30–40, <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2019.02.001>.
- [6] V. Jurisic, Multiomic analysis of cytokines in immuno-oncology, *Expert Rev. Proteomics* 17 (9) (2020 Sep) 663–674, <https://doi.org/10.1080/14789450.2020.1845654>.
- [7] X. Chen, F. Chen, Y. Ren, G. Weng, L. Xu, X. Xue, P.C. Keng, S.O. Lee, Y. Chen, IL-6 signaling contributes to radioresistance of prostate cancer through key DNA repair-associated molecules ATM, ATR, and BRCA 1/2, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 145 (6) (2019 Jun) 1471–1484, <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02917-z>.
- [8] J.P. Maynard, O. Ertunc, I. Kulac, J.A. Baena-Del Valle, A.M. De Marzo, K.S. Sfanos, IL8 expression is associated with prostate cancer aggressiveness and androgen receptor loss in primary and metastatic prostate cancer, *Mol. Cancer Res.* 18 (1) (2020 Jan) 153–165, <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0595>.
- [9] A. Brandão, P. Paulo, M.R. Teixeira, Hereditary predisposition to prostate cancer: from genetics to clinical implications, *Int. J. Mol. Sci.* 21 (14) (2020 Jul 16) 5036, <https://doi.org/10.3390/ijms21145036>.
- [10] S. Gaddam, S.L. Heller, J.S. Babb, Y. Gao, Male breast cancer risk assessment and screening recommendations in high-risk men who undergo genetic counseling and multigene panel testing, *Clin. Breast Cancer* 21 (1) (2021 Feb) e74–e79, <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.014>.
- [11] M.C. Haffner, W. Zwart, M.P. Roudier, L.D. True, W.G. Nelson, J.I. Epstein, A.M. De Marzo, P.S. Nelson, S. Yegnasubramanian, Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer, *Nat. Rev. Urol.* 18 (2) (2021 Feb) 79–92, <https://doi.org/10.1038/s41585-020-00400-w>.
- [12] F. Yencilek, A. Yildirim, S.G. Yilmaz, E.M. Altinkilik, A.B. Dalan, Y. Bastug, T. Isbir, Investigation of Interleukin-1 β Polymorphisms in Prostate Cancer, *Anticancer Res* 35 (11) (2015 Nov) 6057–6061.
- [13] L. Zhou, Y. Zheng, T. Tian, K. Liu, M. Wang, S. Lin, Y. Deng, C. Dai, P. Xu, Q. Hao, H. Kang, Z. Dai, Associations of interleukin-6 gene polymorphisms with cancer risk: Evidence based on 49,408 cancer cases and 61,790 controls, *Gene* 5 (670) (2018 Sep) 136–147, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.104>.
- [14] A.A. Ghazy, M.J. Alenzi, Relevance of interleukins 6 and 8 single nucleotide polymorphisms in prostate cancer: a multicenter study, *Prostate Cancer* 6 (2021 Jul) 3825525, <https://doi.org/10.1155/2021/3825525>.
- [15] T. Men, C. Yu, D. Wang, F. Liu, J. Li, X. Qi, C. Yang, W. Jiang, X. Wei, X. Li, B. Wang, J. Mi, G. Tian, The impact of interleukin-10 (IL-10) gene 4 polymorphisms on peripheral blood IL-10 variation and prostate cancer risk based on published studies, *Oncotarget* 8 (28) (2017 Jul 11) 45994–46005, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17522>.
- [16] C.H. Chen, C.H. Ho, S.W. Hu, K.Y. Tzou, Y.H. Wang, C.C. Wu, Association between interleukin-8 rs4073 polymorphism and prostate cancer: a meta-analysis, *J. Formos. Med. Assoc.* 119 (7) (2020 Jul) 1201–1210, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.10.016>.
- [17] U. Yadav, P. Kumar, V. Rai, Interleukin-10 (IL-10) gene polymorphisms and prostate cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis, *Gene Rep.* 25 (2021 Dec) 101377, <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101377>.
- [18] R. Nuzzo, Statistical errors: P values, the 'gold standard' of statistical validity, are not as reliable as many scientists assume, *Nature* 506 (2014) 150–153.
- [19] S. Wacholder, S. Chanock, M. Garcia-Closas, L. El Ghormli, N. Rothman, Assessing the probability that a positive report is false: an approach for molecular epidemiology studies, *J. Natl Cancer Inst.* 96 (6) (2004 Mar 17) 434–442, <https://doi.org/10.1093/jnci/djh075>.
- [20] J. Wakefield, A Bayesian measure of the probability of false discovery in genetic epidemiology studies, *Am. J. Hum. Genet.* 81 (2) (2007 Aug) 208–227, <https://doi.org/10.1086/519024>.
- [21] M.J. Page, J.E. McKenzie, P.M. Bossuyt, I. Boutron, T.C. Hoffmann, C.D. Mulrow, L. Shamseer, J.M. Tetzlaff, D. Moher, Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement, *J. Clin. Epidemiol.* 134 (2021 Jun) 103–112, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.003>.
- [22] J.P. Ioannidis, P. Boffetta, J. Little, T.R. O'Brien, A.G. Uitterlinden, P. Vineis, D. J. Balding, A. Chokkalingam, S.M. Dolan, W.D. Flanders, J.P. Higgins, M. I. McCarthy, D.H. McDermott, G.P. Page, T.R. Rebbeck, D. Seminara, M.J. Khoury, Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines, *Int. J. Epidemiol.* 37 (1) (2008 Feb) 120–132, <https://doi.org/10.1093/ije/dym159>.
- [23] Q. Cai, Y. Tang, M. Zhang, Z. Shang, G. Li, J. Tian, N. Jiang, C. Quan, Y. Niu, TGF β 1 Leu10Pro polymorphism contributes to the development of prostate cancer: evidence from a meta-analysis, *Tumour Biol.* 35 (1) (2014 Jan) 667–673, <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1092-5>.
- [24] G.Q. Chen, J.B. Luo, G.Z. Wang, J.E. Ding, Assessment of the associations between three VEGF polymorphisms and risk of prostate cancer, *Tumour Biol.* 35 (3) (2014 Mar) 1875–1879, <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1250-9>.
- [25] H. Chen, J. Tang, N. Shen, K. Ren, Interleukin 10 gene rs1800896 polymorphism is associated with the risk of prostate cancer, *Oncotarget* 8 (39) (2017 Aug 3) 66204–66214, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19857>.
- [26] Y.Q. Feng, Y.U. Li, W.D. Xiao, G.X. Wang, Y.O. Li, Lack of association between the cyclooxygenase 2-765G>C polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis, *Genet. Mol. Res.* 14 (4) (2015 Oct 28) 13391–13402, <https://doi.org/10.4238/2015.10.4238/2015>.
- [27] T.Z. Liu, Z.Q. Guo, T. Wang, Y. Cao, D. Huang, X.H. Wang, Meta-analysis of the role of IL-6 rs1800795 polymorphism in the susceptibility to prostate cancer: Evidence based on 17 studies, *Medicine (Baltimore)* 96 (11) (2017 Mar) e6126.
- [28] Y. Luo, Z. Ye, K. Li, R. Chen, S. Li, J. Pang, Associations between polymorphisms in the IL-4 and IL-4 receptor genes and urinary carcinomas: a meta-analysis, *Int. J. Clin. Exp. Med.* 8 (1) (2015 Jan 15) 1227–1233.
- [29] L. Ma, J. Zhao, T. Li, Y. He, J. Wang, L. Xie, X. Qin, S. Li, Association between tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and prostate cancer risk: a meta-analysis, *Diagn. Pathol.* 25 (9) (2014 Mar) 74, <https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-74>.
- [30] X.-L. Ruan, S. Li, Z.-Q. He, J.-Y. Huang, C. Zhang, H. Weng, Meta-analysis on the possible role of interleukin-10 rs1800896 polymorphism in association with prostate cancer susceptibility, *Int. J. Clin. Exp. Med.* 10 (2017) 1967–1975.
- [31] H. Xu, Q. Ding, H.W. Jiang, Genetic polymorphism of interleukin-1A (IL-1A), IL-1B, and IL-1 receptor antagonist (IL-1RN) and prostate cancer risk, *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15 (20) (2014) 8741–8747, <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.20.8741>.
- [32] Y. Xu, S. Zhu, Associations between vascular endothelial growth factor polymorphisms and prostate cancer risk: a meta-analysis, *Tumour Biol.* 35 (2) (2014 Feb) 1307–1311, <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1173-5>.
- [33] X. Yang, B. Li, T. Si, Y. Liu, Z. Guo, Association between the 8473T>C polymorphism of PTGS2 and prostate cancer risk: a metaanalysis including 24,716 subjects, *Oncologie* 36 (4) (2013) 182–186, <https://doi.org/10.1159/000349951>.
- [34] L. Yin, C. Yue, H. Jing, H. Yu, L. Zuo, T. Liu, No association between three polymorphisms (rs1800629, rs361525 and rs1799724) in the tumor necrosis factor- α gene and susceptibility to prostate cancer: a comprehensive meta-analysis, *Hereditas* 157 (1) (2020 Apr 7) 11, <https://doi.org/10.1186/s41065-020-00125-1>.

- [35] G. Yuanyuan, Y. Xue, L. Yachao, F. Xiao, C. Xu, Association between IL-18 -607 C/A polymorphism and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of case-control studies, *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 20 (6) (2019 Jun 1) 1595–1602, <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.6.159>.
- [36] H. Zhang, Y. Xu, Z. Zhang, R. Liu, B. Ma, Association between COX-2 rs2745557 polymorphism and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis, *BMC Immunol.* 21 (13) (2012 Mar) 14, <https://doi.org/10.1186/1471-2172-13-14>.
- [37] H.T. Zhang, Y. Xu, Z.H. Zhang, L. Li, Meta-analysis of epidemiological studies demonstrates significant association of PTGS2 polymorphism rs689470 and no significant association of rs20417 with prostate cancer, *Genet. Mol. Res.* 11 (2) (2012 Jun 15) 1642–1650, <https://doi.org/10.4238/2012.June.15.13>.
- [38] T.L. Lotan, A. Toubaji, R. Albadine, M. Latour, M. Herawi, A.K. Meeker, A. M. DeMarzo, E.A. Platz, J.I. Epstein, G.J. Netto, TMPRSS2-ERG gene fusions are infrequent in prostatic ductal adenocarcinomas, *Mod. Pathol.* 22 (3) (2009 Mar) 359–365, <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.236>.
- [39] M. Kluth, J. Hesse, A. Heini, A. Krohn, S. Steurer, H. Sirma, R. Simon, P.S. Mayer, U. Schumacher, K. Grupp, J.R. Izicki, K. Pantel, E. Dikomey, J.O. Korbel, C. Plass, G. Sauter, T. Schlomm, S. Minner, Genomic deletion of MAP3K7 at 6q12-22 is associated with early PSA recurrence in prostate cancer and absence of TMPRSS2: ERG fusions, *Mod. Pathol.* 26 (7) (2013 Jul) 975–983, <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.236>.
- [40] J.T.W. Kwon, R.J. Bryant, E.E. Parkes, The tumor microenvironment and immune responses in prostate cancer patients, *Endocr. Relat. Cancer* 28 (8) (2021 Jul 15) T95–T107, <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0149>.
- [41] D. Bruni, H.K. Angell, J. Galon, The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy, *Nat. Rev. Cancer* 20 (11) (2020 Nov) 662–680, <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0285-7>.
- [42] W. Sun, H. Shi, Z. Yuan, L. Xia, X. Xiang, X. Quan, W. Shi, L. Jiang, Prognostic Value of Genes and Immune Infiltration in Prostate Tumor Microenvironment, *Front. Oncol.* 30 (10) (2020 Oct) 584055, <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.584055>.
- [43] A.J. Garcia, M. Ruscetti, T.L. Arenzana, L.M. Tran, D. Bianci-Frias, E. Sybert, S. J. Priceman, L. Wu, P.S. Nelson, S.T. Smale, H. Wu, Pten null prostate epithelium promotes localized myeloid-derived suppressor cell expansion and immune suppression during tumor initiation and progression, *Mol. Cell Biol.* 34 (11) (2014 Jun) 2017–2028, <https://doi.org/10.1128/MCB.00090-14>.
- [44] N. Eiró, S. Bermudez-Fernandez, B. Fernandez-Garcia, S. Atienza, N. Beridze, S. Escaf, F.J. Vizoso, Analysis of the expression of interleukins, interferon β , and nuclear factor- κ B in prostate cancer and their relationship with biochemical recurrence, *J. Immunother.* 37 (7) (2014 Sep) 366–373, <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000045>.
- [45] A.S. Abed, R. Mokdad-Gargouri, W.M. Raoof, Association between interleukin-1 β polymorphism (rs16944) and biomarkers levels in Iraqi patients with prostate cancer, *Mol. Biol. Rep.* 50 (2) (2023 Feb) 1157–1165, <https://doi.org/10.1007/s11033-022-08077-7>.
- [46] D.S. Michaud, S.E. Daugherty, S.I. Berndt, E.A. Platz, M. Yeager, E.D. Crawford, A. Hsing, W.Y. Huang, R.B. Hayes, Genetic polymorphisms of interleukin-1B (IL-1B), IL-6, IL-8, and IL-10 and risk of prostate cancer, *Cancer Res.* 66 (8) (2006 Apr 15) 4525–4530, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3987>.
- [47] J. Zabaleta, H.Y. Lin, R.A. Sierra, M.C. Hall, P.E. Clark, O.A. Sartor, J.J. Hu, A. C. Ochoa, Interactions of cytokine gene polymorphisms in prostate cancer risk, *Carcinogenesis* 29 (3) (2008 Mar) 573–578, <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm277>.
- [48] Y.H. Lee, Meta-analysis of genetic association studies, *Ann. Lab. Med.* 35 (3) (2015 May) 283–287, <https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.3.283>.
- [49] V. Giedraitis, B. He, W.X. Huang, J. Hillert, Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation, *J. Neuroimmunol.* 112 (1–2) (2001 Jan 1) 146–152, [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(00\)00407-0](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(00)00407-0).
- [50] D.L. Hodge, J.J. Subleski, D.A. Reynolds, M.D. Buschman, W.B. Schill, M. W. Burkett, A.M. Malyguine, H.A. Young, The proinflammatory cytokine interleukin-18 alters multiple signaling pathways to inhibit natural killer cell death, *J. Interferon Cytokine Res.* 26 (10) (2006 Oct) 706–718, <https://doi.org/10.1089/jir.2006.26.706>.
- [51] V. Dziedziejko, M. Kurzawski, E. Paczkowska, B. Machalinski, A. Pawlik, The impact of IL18 gene polymorphisms on mRNA levels and interleukin-18 release by peripheral blood mononuclear cells, *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)* 20 (66) (2012 Jun) 409–414, <https://doi.org/10.5604/17322693.1000980>.
- [52] S. Dwivedi, A. Goel, A. Mandhani, S. Khattri, P. Sharma, S. Misra, K.K. Pant, Functional genetic variability at promoters of pro-(IL-18) and anti-(IL-10) inflammatory affects their mRNA expression and survival in prostate carcinoma patients: Five year follow-up study, *Prostate* 75 (15) (2015 Nov) 1737–1746, <https://doi.org/10.1002/pros.23055>.
- [53] M.R. Munafo, J. Flint, Meta-analysis of genetic association studies, *Trends Genet.* 20 (9) (2004 Sep) 439–444, <https://doi.org/10.1016/j.tig.2004.06.014>.
- [54] P.A. Humphrey, Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue, *J. Clin. Pathol.* 60 (1) (2007 Jan) 35–42, <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.036442>.
- [55] L. Beltran, A.S. Ahmad, H. Sandu, S. Kudahetti, G. Soosay, H. Möller, J. Cuzick, D. M. Berney, Transatlantic Prostate Group. Histopathologic false-positive diagnoses of prostate cancer in the age of immunohistochemistry, *Am. J. Surg. Pathol.* 43 (3) (2019 Mar) 361–368, <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001202>.
- [56] P. Harvey, A. Basuita, D. Endersby, B. Curtis, A. Iacovidou, M. Walker, A systematic review of the diagnostic accuracy of prostate specific antigen, *BMC Urol.* 10 (9) (2009 Sep) 14, <https://doi.org/10.1186/1471-2490-9-14>.
- [57] F.R.P. da Silva, L.D.S. Pessoa, J.I. Shin, E.H.P. Alves, R.S. Koga, C.V. Smith, D.F. P. Vasconcelos, A.C.T.D.C. Pereira, Polymorphisms in the interleukin genes and chronic periodontitis: A field synopsis and reevaluation by Bayesian approaches, *Cytokine* 138 (155361) (2021 Feb), <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155361>.
- [58] A.L.A.B. Leal, F.A. da Silva, J.I. Shin, G.H. Jeong, G.P. Ferreira, D.F.P. Vasconcelos, J.R.S. Monteiro, A.A. de Sousa, F.R.P. da Silva, A.C.T. da Cunha Pereira, Polymorphisms in immune-mediator genes and the risk of dengue virus infection: Lights from a systematic reevaluation by Bayesian approaches, *Cytokine* 157 (2022 Sep) 155955, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155955>.
- [59] A. Penha Mesquita, A. Victor Oliveira Monteiro, A. Luiz Araújo Bentes Leal, L. Dos Santos Pessoa, J. de Siqueira Amorim Júnior, J. Rogério Souza Monteiro, A. Andrade de Sousa, D. Fernando Pereira Vasconcelos, A. Carolina Alves de Oliveira, A. Leão Pereira, F. Rodolfo Pereira da Silva, Gene variations related to the hepatocellular carcinoma: results from a field synopsis and Bayesian reevaluation, *Gene* 869 (2023) 147392. doi: 10.1016/j.gene.2023.147392.
- [60] M.T. Vietri, G. D'Elia, G. Caliendo, M. Resse, A. Casamassimi, L. Passariello, L. Albanese, M. Cioffi, A.M. Molinari, Hereditary prostate cancer: genes related, target therapy and prevention, *Int. J. Mol. Sci.* 22 (7) (2021 Apr 4) 3753, <https://doi.org/10.3390/ijms22073753>.
- [61] F.K. Kavvoura, J.P. Ioannidis, Methods for meta-analysis in genetic association studies: a review of their potential and pitfalls, *Hum. Genet.* 123 (1) (2008 Feb) 1–14, <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0445-9>.