

 <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v6n2a2025.11>

Fatores Trefoil e sua associação com o câncer gastrointestinal: uma revisão de literatura

Trefoil factors and their association with gastrointestinal cancer: a literature review

Ulisses Avila Reis¹, Filipe Virgílio Ribeiro, Luiz Felipe Moreira Roque, Renan Cozol Martins, Priscila de Freitas Lima²

RESUMO: Os Fatores Trefoil, denominados como peptídeos de domínio Trefoil Factor Family (TFF), possuem uma estrutura firmemente unidas por três pontes dissulfetos. Os Fatores Trefoil apresentam ampla relação com a proteção do trato digestivo, incluindo defesa contra infecções por microrganismos patogênicos, lesões, inflamações crônicas e, especialmente, neoplasias. Considerando tamanha relevância, o presente trabalho propôs-se, através de uma revisão de escopo da literatura, a levantar publicações clínicas e experimentais relativas às ações dos Fatores Trefoil no trato gastrointestinal. Para tal, foram feitas buscas nas bases de dados PubMed, EBSCO e Cochrane com os descritores em língua inglesa *trefoil factors* AND *stomach neoplasms*. Foram incluídos no trabalho apenas os trabalhos dos últimos 5 anos que estavam de acordo com o tema proposto. Após a busca, foram obtidos 67 artigos, sendo 32 trabalhos na base de dados PubMed, 32 na EBSCO e 3 na Cochrane. Vinte e oito artigos foram excluídos por estarem duplicados. Após leitura do título e do resumo dos trabalhos, foram incluídos para leitura na íntegra 33 artigos. Ao finalizar a leitura dos textos completos, foram incluídos no trabalho 21 artigos. O levantamento bibliográfico evidencia que os fatores TFF1 e TFF2 atuam na proteção da mucosa gástrica e a falta ou o desarranjo dessas moléculas correlaciona-se com o potencial desenvolvimento de lesões malignas. Por outro lado, o TFF3 é de maior produção pelas células caliciformes do intestino e no antro gástrico, estando sua superexpressão associada a invasões profundas de células cancerígenas e metástases linfonodais. Portanto, a literatura aponta que os peptídeos integrantes da família Trefoil, em especial TFF1, TFF2 e TFF3, possuem intrínseca relação com a inibição ou contribuição para o desenvolvimento tumoral, principalmente no trato gastrointestinal. Estudos adicionais mostram-se necessários para identificar com maior detalhamento o mecanismo de ação dessas substâncias, contribuindo com a

¹ Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá. Contatos: ui.lis@hotmail.com

² Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá. Contato: priscila.freitas@baraodemaua.br.

possibilidade de que tais sinalizadores venham a ser utilizados para estabelecer prognósticos de pacientes com neoplasias.

Palavras-chave: Fatores Trefoil, Neoplasias gástricas, Proteção gástrica.

ABSTRACT: Trefoil Factors, referred to as Trefoil Factor Family (TFF) domain peptides, have a structure tightly joined by three disulfide bridges. The Trefoil Factors have a broad relationship with the protection of the digestive tract, including defense against infections by pathogenic microorganisms, lesions, chronic inflammation and especially neoplasms. Considering such relevance, the present work proposed, through a scoping review, to compile clinical and experimental publications related to the Trefoil Factors action in the gastrointestinal tract. . For this, searches were made in the PubMed, EBSCO and Cochrane databases with the descriptors in English language *Trefoil factors* AND *Stomach Neoplasms*. Only the works of the last 5 years that were in agreement with the proposed theme were included in the study. After the search, 67 articles were obtained, 32 of them in the PubMed database, 32 in EBSCO and 3 in Cochrane. Twenty-eight articles were excluded because they were duplicated. After reading the title and the abstract of the papers, 33 articles were included for reading in full. At the end of the reading of the full texts, 21 articles were included in the study. The bibliographical research shows that the factors TFF1 and TFF2 act in the protection of the gastric mucosa and the lack or disarrangement of these molecules is correlated with the potential development of malignant lesions. On the other hand, TFF3 has higher production in the goblet cells of the intestine and in the gastric antrum, and its overexpression is associated with deep invasions of cancer cells and lymph node metastases. Therefore, the literature shows that the peptides belonging to the Trefoil family, especially TFF1, TFF2 and TFF3, have an intrinsic relationship with inhibiting or contributing to tumor development, especially in the gastrointestinal tract. Additional studies are necessary to identify the mechanism of action of these substances, contributing to possibility that these signaling start to be used to establish prognoses for patients with neoplasms.

Keywords: Factors Trefoil, Gastric neoplasms, Gastric protection.

INTRODUÇÃO

Os Fatores Trefoil, denominados como peptídeos de domínio *Trefoil Factor Family* (TFF), fazem parte de um grupo de pequenos polipeptídeos com uma estrutura firmemente unidas por três pontes dissulfetos, apresentam-se associados à mucina e são secretados por epitélios da mucosa, principalmente do aparelho gastrointestinal (Zang *et al.*, 2021). A expressão destes fatores é regulada por mediadores inflamatórios e, dentro deste nicho, também estão relacionados com os processos inflamatórios que ocorrem, por exemplo, no trato gastrointestinal (Hoffmann, 2022).

Entre os Fatores Trefoil destacam-se o TFF1, TFF2 e TFF3, os quais possuem a mesma forma estrutural e molecular, mas com atividades funcionais distintas. O TFF1 e TFF2 são produzidos, em sua grande maioria, pelo epitélio mucoso do antro e do corpo gástrico. Estudos correlacionam suas atividades à capacidade de proteção da integridade da mucosa intestinal, além de promoverem redução da proliferação celular (Hoffmann, 2022). O TFF3, diferentemente do TFF1 e TFF2, é principalmente produzido no antro gástrico e pelas células caliciformes do intestino delgado e grosso (Taniguchi *et al.*, 2018).

Os Fatores Trefoil possuem ampla relação com a proteção do trato digestivo, incluindo defesa contra infecções por microrganismos patogênicos, lesões, inflamações crônicas e, especialmente, neoplasias. Um estudo demonstrou que a deficiência de TFF1 em ratos causou uma menor produção de TFF2, levando, deste modo, a um enfraquecimento da mucosa gástrica protetora, possibilitando, assim, maiores probabilidades de ocorrência de danos crônicos, aspecto facilitador da carcinogênese (Znalesniak; Salm; Hoffmann, 2020). Outrossim, o TFF3 expressa-se como um importante marcador de metaplasia e neoplasia gástrica caso sua expressão se dê em regiões mais incomuns do estômago como o piloro. Caracterizando-se, dessa forma, como uma ferramenta diagnóstica e de triagem que pode antecipar a detecção de neoplasias gástricas (Taniguchi *et al.*, 2018).

Não menos importante, a literatura tem cada vez mais apontado a alta prevalência de infecção por *Helicobacter pylori*, bactéria causadora de lesão gástrica considerada a principal causa de câncer gástrico conhecida (Kang; Eyun; Park, 2021). Tal agente etiológico possui essa capacidade pelo fato de, dentre outras características, ser capaz de inibir a expressão do Receptor Nuclear Gama Relacionado ao Estrogênio (ESRRG), um importante supressor tumoral no trato gástrico. Neste aspecto o TFF1 possui um papel fundamental, visto que sua expressão e ativação garante a atividade protetora desse receptor (Kang; Eyun; Park, 2021).

É possível observar, então, que os Fatores Trefoil são imprescindíveis para a proteção e manutenção do trato gastrointestinal, já que, dentre suas funções, a principal diz respeito à promoção de uma mucosa íntegra e saudável. O TFF1 desempenha papel regulador dos ciclos celulares, tanto em relação à proliferação

celular quanto à apoptose de células potencialmente tumorais (Hoffmann, 2022; Muthupalani *et al.*, 2019). Já o TFF2 apresenta ação de proteção da parede gástrica, contribuindo na produção de substâncias que combatem a ação de microrganismos, como a *Helicobacter pylori* (Muthupalani *et al.*, 2019). Em contrapartida, o TFF3 é um imprescindível marcador de neoplasia gástrica, sendo amplamente estudado e utilizado no diagnóstico de câncer gastrointestinal (Lee *et al.*, 2022).

Embora seja uma temática relevante e com potencial crescente aplicabilidade clínica, a literatura mostra-se incipiente quanto à investigação da relação dos Fatores Trefoil com as neoplasias gástricas. Portanto, diante dos relatos publicados sobre a possível atuação antitumoral dos Fatores Trefoil, o presente trabalho visa reunir informações sobre os mecanismos de ação destes fatores na proteção contra neoplasias gástricas. Além de aprofundar-se em sua origem e nos mecanismos envolvidos em sua ação de modo a contribuir com esclarecimentos sobre as atividades fisiológicas dos fatores Trefoil no sistema gastrointestinal.

METODOLOGIA

O presente trabalho caracteriza-se como uma revisão de escopo da literatura realizada entre os anos de 2024 e 2025. Para tal, foram feitas buscas nas bases de dados PubMed, EBSCO e Cochrane. Para realizar as buscas foram utilizados os descritores em língua inglesa *trefoil factors AND stomach neoplasms*. Foram incluídos no trabalho apenas os trabalhos dos últimos 5 anos que estavam de acordo com o tema proposto. Após a busca, foram obtidos 67 artigos, sendo 32 trabalhos na base de dados PubMed, 32 na EBSCO e 3 na Cochrane. Vinte e oito artigos foram excluídos por estarem duplicados. Após leitura do título e do resumo dos trabalhos, foram incluídos para leitura na íntegra 33 artigos. Ao finalizar a leitura dos textos completos, foram incluídos no trabalho, por trazerem informações relevantes ao estudo proposto, 21 artigos. Utilizou-se como critério de inclusão trabalhos que apresentaram informações sobre o mecanismo dos Fatores Trefoil, sendo excluídos os artigos que apenas citavam esses peptídeos.

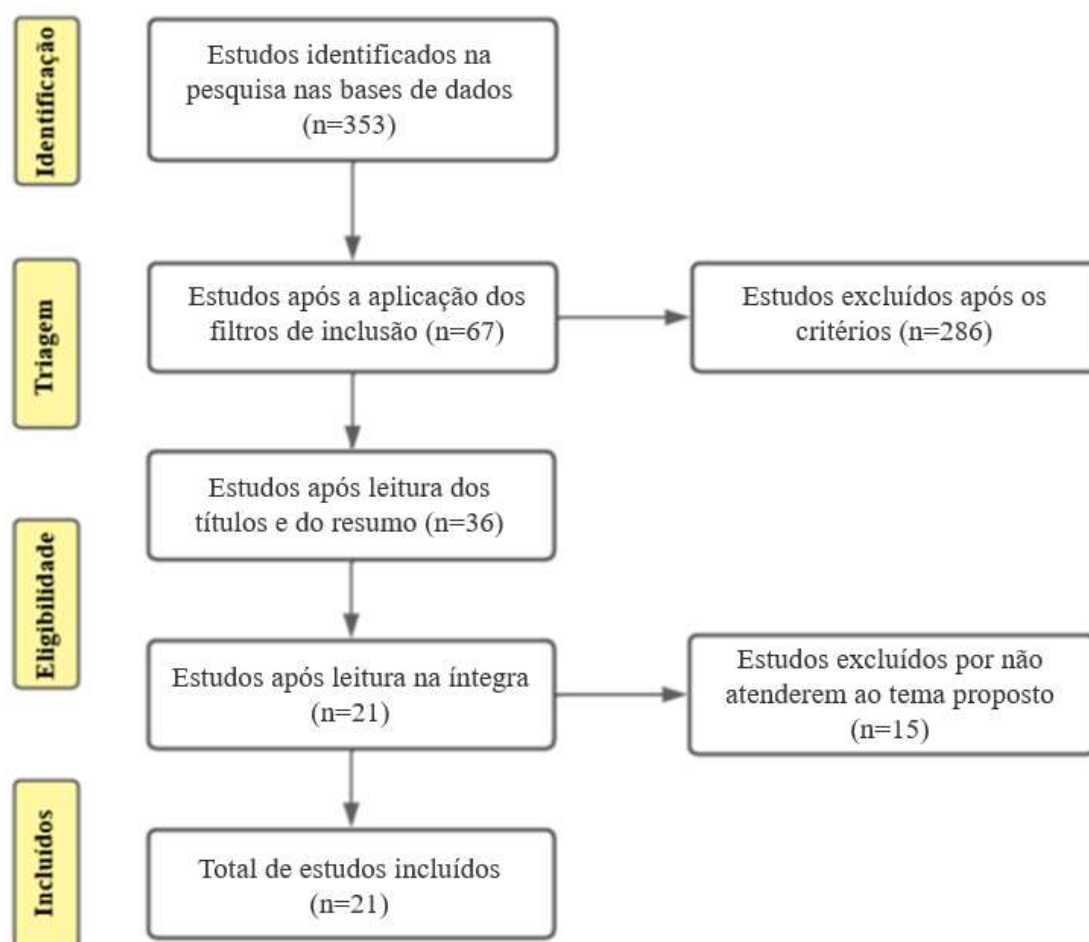
Com relação ao modelo do trabalho, foi desenvolvida uma revisão de escopo (*Scoping Review*), cujo objetivo centrou-se em levantar os tipos de publicações

disponíveis na literatura relacionados ao tema proposto pelo presente trabalho. Esta investigação foi estruturada de modo a esclarecer o conceito de Fator Trefoil e sua relação com neoplasias gástricas, identificando possíveis lacunas na literatura e observando a necessidade de possíveis revisões sistemáticas, além de identificar as principais características relativas ao tema do objeto de estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após as buscas nas bases de dados supracitadas, foram encontrados 353 estudos sobre o assunto, entretanto, somente 21 deles foram incluídos nesta revisão, conforme apresentado pela Figura 1.

Figura 1. Fluxograma relacionado ao processo de seleção dos artigos conforme PRISMA/2009



Fonte: Autoria própria.

O Quadro 1 explicita a distribuição dos artigos existentes sobre o tema de acordo com a classificação dos níveis de evidência. É notório que o tema abordado pelo presente estudo não é, ainda, amplamente difundido na literatura, já que todos os estudos analisados nesta revisão apresentam como classificação “nível de evidência moderada”. Deste modo, 20 estudos selecionados fazem parte do nível B de evidência, sendo um estudo de revisão sistemática e metanálise, um estudo no nível coorte prospectivo multicêntrico, três estudos ecológicos, 15 estudos transversais e dois estudos de caso-controle. Enquanto isso, apenas um estudo se encaixa na classificação D, sendo este uma Opinião de Especialista.

Quadro 1 - Classificação e organização de acordo com o nível de evidência dos estudos científicos eleitos entre 2018 e 2024, Ribeirão Preto, São Paulo, 2025

Tipo de estudos	Nível de Evidência	n	%
1A - Revisão Sistemática e metanálise de Ensaio Clínico Controlados e Randomizados 1B - Ensaio Clínico Controlado Randomizado com Intervalo de confiança estreito 1C - Resultados Terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	A	0	0
2A - Revisão Sistemática e metanálise de Estudo de Coorte 2B - Estudo de Coorte 2C - Observação de Resultados Terapêuticos e Estudo Ecológico 3A - Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controle 3B - Estudo Caso-Controle	B	20	95,2
4 - Relato de Casos	C	0	0

5 - Opinião desprovida de avaliação clínica ou baseada em matérias básicas	D	1	4,8
--	---	---	-----

Fonte: A classificação foi baseada nos Níveis de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”, 2001

Os Fatores Trefoil

Os Fatores Trefoil fazem parte de um grupo de pequenos polipeptídeos associados à mucina e são secretados por epitélios típicos de mucosa, em especial pelo aparelho gastrointestinal (Zang *et al.*, 2021). Entre essas moléculas, destaca-se os TFF1, TFF2 e TFF3 que possuem em comum uma estrutura de três voltas de resíduos de aminoácidos e ponte dissulfeto, denominados domínio trevo (Romano *et al.*, 2018). Os TFF1 e TFF2 atuam na proteção da mucosa gástrica e a falta ou o desarranjo dessas moléculas está correlacionado com o desenvolvimento de lesões malignas. Por outro lado, o TFF3 possui maior produção nas células caliciformes do intestino e no antro gástrico (Muthupalani *et al.*, 2019; Oh *et al.*, 2019), e sua superexpressão está associada a invasões profundas de células cancerígenas e metástases linfonodais (Taniguchi *et al.*, 2018).

O Fator Trefoil 1 (TFF1) e os efeitos antitumorais

O TFF1, anteriormente denominado pS2, é produzido principalmente pelo epitélio mucoso do antro e do corpo gástrico (Oh *et al.*, 2019). Essa molécula é secretada juntamente com a mucina MUC5AC pelas células mucosas da superfície gástrica (Hoffmann, 2022). Nesse sentido, a união do TFF1 com a MUC5AC confere maior funcionalidade e capacidade protetiva da mucina, com consequente maior integridade do epitélio gástrico (Muthupalani *et al.*, 2019). Ademais, evidências apontam que o TFF1 atua retardando a manutenção da fase G1-S do ciclo celular, causando, portanto, a redução da proliferação celular (Hoffmann, 2022).

É bem consolidado na literatura que a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* é uma das principais causas de câncer gástrico (Kang; Eyun; Park, 2021). Sob essa análise, tal bactéria aumenta a inflamação tecidual por induzir a fosforilação do NF-KB no núcleo das células gástricas (Kang; Eyun; Park, 2021). Esse processo gera citocinas e outras moléculas inflamatórias que permitem a sobrevivência da neoplasia. Nesse sentido, alguns estudos levantaram a hipótese de que o Receptor Nuclear Gama Relacionado ao Estrogênio (ESRRG) seja um possível supressor dessa neoplasia. Supõem-se que a atividade protetora desse receptor se dê pela expressão e ativação do TFF1 (Kang; Eyun; Park, 2021).

Por outro lado, o TFF1 contribui na expressão do GKN2 (Gastrocina 2), gene específico do estômago. Esse gene está envolvido na atuação pró-apoptótica e antiproliferativa, por meio da inibição da via de sinalização NF-KB. Dessa forma, o resultado de tal atuação é a apoptose de células neoplásicas (Zhang *et al.*, 2019). Com isso, observa-se que esse peptídeo da família trevo possui relação direta com a inibição tumoral.

Ademais, um estudo experimental demonstrou que, em camundongos, a supressão do gene responsável pela expressão do TFF1 levou ao maior desenvolvimento de neoplasias gástricas. Percebeu-se que a inibição desse peptídeo repercutiu em fenômenos inflamatórios e alterações da arquitetura da região glandular do antro pilórico dos camundongos, o que pré-dispõe ao desenvolvimento neoplásico (Chen *et al.* 2019).

O Fator Trefoil 2 (TFF2)

Assim como o TFF1, o TFF2 possui sua maior produção no antro e no corpo gástrico (Oh *et al.*, 2019). Portanto, a sua localidade em uma região anormal pode representar algum estágio de metaplasia ou neoplasia, como no fundo gástrico em que há positividade para TFF2 em tecido metaplásico espasmolítico expressivo de polipeptídeos (SPEM), um tecido antecedente do adenocarcinoma gástrico (Chen *et al.*, 2020).

O SPEM citado é um tecido característico em sua indução por *H. pylori* e *H. felis* em ratos, com presença de TFF2 que pode ser explicada pela sua similaridade

glandular com as glândulas de Brunner do duodeno, que também possuem positividade com TFF2 (Muthupalani *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2020).

Diferentemente do TFF1, o TFF2 não possui ligação com o GKN2, não ocorrendo a relação heterodímera (Kim *et al.*, 2017). Também em contraste ao TFF1, o TFF2 possui correlação com a expressão de MUC1 como o seu fator protetor da mucosa contra uma agressão como o *H. pylori* em vez de MUC5AC e MUC6 (Hoffmann, 2022; Muthupalani *et al.*, 2019); logo o MUC1 age como um regulador da metilação aberrante do TFF2 pelo agente (Ge *et al.*, 2020).

Porém, há a correlação de que quanto mais são diminuídos os níveis de TFF1, são também diminuídos os de TFF2, demonstrando a ação conjunta de tais fatores para a proteção gástrica, sendo as suas diminuições facilitadoras de danos crônicos, e assim, carcinogênese (Znalesniak; Salm; Hoffmann, 2020).

O Fator Trefoil 3 (TFF3)

Diferentemente do TFF1 e do TFF2, o TFF3 possui principal produção somente no antro gástrico (Oh *et al.*, 2019) e nas células caliciformes do intestino delgado e grosso (Taniguchi *et al.*, 2018; Muthupalani *et al.*, 2019), portanto sendo um marcador importante de metaplasia e neoplasia gástrica caso sua expressão esteja em regiões mais incomuns do estômago como o piloro (Zhang *et al.*, 2021; Lee *et al.*, 2022). É considerado um possível preditor prognóstico de invasões e metástases linfonodais pela medição imunohistoquímica (Taniguchi *et al.*, 2018) e de TFF3 sérico (Taniguchi *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2022; Lee *et al.*, 2017; Choi *et al.*, 2017). Exemplo disso é a sua maior expressão na presença de esôfago de Barrett (Xu *et al.*, 2019) e na conjunta expressão de MUC2, mas não MUC5AC, na presença de carcinoma gástrico de células de anel de sinete (Fujimoto *et al.*, 2017).

O TFF3 modula a migração celular normal e mantém a integridade da mucosa gastrointestinal (Fujimoto *et al.*, 2017), tal efeito é evidente na correspondência da metilação de seu gene pela presença do *H. pylori* e a atrofia da mucosa no antro gástrico (Oh *et al.*, 2019).

Juntamente com o TFF2, o TFF3 não possui correlação com o GKN2, não participando de tal interação heterodímero TFF1/GKN2 para promoção de homeostasia da mucosa gástrica (Kim *et al.*, 2017).

Valor diagnóstico e prognóstico do Fator Trefoil

Primordialmente, diferentes estudos que dosaram o TFF3 combinado com o teste de pepsinogênio sérico, têm demonstrado que a elevação dos índices séricos desses marcadores revela bom poder diagnóstico na detecção de câncer gástrico do tipo intestinal e difuso (Lee *et al.*, 2017). Sendo assim, percebe-se que a utilização do TFF3 como uma ferramenta diagnóstica e de triagem que pode antecipar a detecção de neoplasias gástricas (Lee *et al.*, 2022).

Sob a mesma égide, em indivíduos com metaplasia intestinal, os níveis séricos de TFF3 sofreram elevação (Zhang *et al.*, 2021; Zan *et al.*, 2022; Whary *et al.*, 2020). Nesse escopo, os Fatores Trefoil, aliados a outros biomarcadores, como o pepsinogênio e o anticorpo imunoglobulina G anti-*Helicobacter pylori*, refletem associação com lesões pré-malignas, podendo ser usados como rastreio desse tipo de enfermidade (Zan *et al.*, 2022).

Ainda nesse ínterim, percebeu-se que altas dosagens de TFF3, intensificado com status sorológico negativo para *H. pylori*, apresentam maior classificação de risco para metaplasia gastrointestinal, sendo indicada a realização de endoscopia (Lee *et al.*, 2022). Dessa forma, a dosagem sérica desse marcador pode contribuir para que procedimentos mais invasivos, como a endoscopia, sejam mais bem indicados, evitando iatrogenias.

Os altos níveis séricos de TFF2, assim como de TFF3, foram percebidos em pacientes com câncer gástrico no estágio I da doença (Choi *et al.*, 2017). Ademais, o mesmo estudo demonstra que o aumento de TFF2 está relacionado com invasões, metástases e mau prognóstico em pacientes com câncer gástrico. Além disso, percebeu-se que o TFF3 é superexpresso em outras neoplasias malignas, como de mama, pulmão, próstata e cólon, demonstrando que a dosagem desse biomarcador pode evidenciar câncer.

Por fim, estudos genéticos perceberam que um polimorfismo funcional do TFF1 está correlacionado com o desenvolvimento do câncer gástrico. Assim sendo, a expressão genotípica desse fator como AA foi menos percebido em tecidos cancerígenos que a expressão AG ou GG. Esse fator exerceu relação com a sobrevivência do paciente livre de progressão do tumor após tratamento quimioterápico (Wang *et al.*, 2018). Portanto, é possível inferir que dentro do universo dos Fatores Trefoil existem variáveis mais intrínsecas e complexas que precisam ser observadas e estudadas a fim de se alcançar ferramentas de diagnósticos e prognóstico ainda mais precisas e robustas.

CONCLUSÃO

De acordo com a literatura analisada, mostra-se evidente que os Fatores Trefoil possuem um amplo espectro de ações fisiológicas, tornando notória a vasta aplicação clínica. Cada Fator Trefoil apresenta diferentes especialidades e finalidades no organismo humano, mostrando o extenso impacto nos diferentes sistemas, principalmente no trato gastrointestinal. Dentre estas ações, destacam-se as relacionadas ao câncer gástrico, patologia muito relacionada a estes polipeptídeos. O TFF1 possui como função, dentro desta esfera, a proteção do epitélio gástrico, principalmente em se tratando de infecções pela *H. pylori*. Já o TFF2 age em conjunto com o TFF1 na ação protetiva das células epiteliais. Por outro lado, este Fator Trefoil também pode funcionar como marcador de metaplasia ou neoplasia se sua produção ocorrer em níveis elevados em locais do trato gastrointestinal que normalmente não são secretados. Por fim, o TFF3 possui importância clínica similar ao TFF2, já que, sendo o local de maior produção o antro gástrico, a secreção elevada em outras regiões do trato gastrointestinal pode indicar a presença de uma neoplasia, funcionando, também, como marcador tumoral. Além disso, percebeu-se pela literatura que o aumento sérico de TFF2 e TFF3 pode indicar prognósticos piores de pacientes com metaplasia e neoplasia gastrointestinais, como maior ocorrência de invasão e metástase. Conclui-se, portanto, que tal assunto mostra-se relevante para definir o diagnóstico e prognóstico de tumores gástricos, evidenciando a necessidade

de um maior aprofundamento literário sobre a importância dos Fatores Trefoil como coadjuvantes no diagnóstico de câncer gástrico.

Conflito de interesses: Os autores não têm conflitos de interesse a divulgar.

REFERÊNCIAS

CHEN, Jiangrong; ZHU, Chunchao; WANG, Chaojie; HU, Chuansheng; CZAJKOWSKY, Daniel M; GUO, Yan; LIU, Bingya; SHAO, Zhifeng. Evidence for heightened genetic instability in precancerous spasmodic polypeptide expressing gastric glands. **Journal of Medical Genetics**, [S.L.], v. 57, n. 6, p. 385-388, 15 mar. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105752>. Acesso em: 12 fev. 2025.

CHEN, Zheng; LI, Zheng; SOUTTO, Mohammed; WANG, Weizhi; PIAZUELO, M. Blanca; ZHU, Shoumin; GUO, Yan; MATURANA, Maria J.; CORVALAN, Alejandro H.; CHEN, XI. Integrated Analysis of Mouse and Human Gastric Neoplasms Identifies Conserved microRNA Networks in Gastric Carcinogenesis. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 156, n. 4, p. 1127-1139, mar. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.052>. Acesso em: 13 fev. 2025.

CHOI, Boram; LEE, Hyuk-Joon; MIN, Jimin; CHOE, Hwi-Nyeong; CHOI, Yun-Suk; SON, Young-Gil; AHN, Hye-Seong; SUH, Yun-Suhk; GOLDENRING, James R.; YANG, Han-Kwang. Plasma expression of the intestinal metaplasia markers CDH17 and TFF3 in patients with gastric cancer. **Cancer Biomarkers**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 231-239, 4 jul. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3233/cbm-160147>. Acesso em: 17 fev. 2025.

FUJIMOTO, Ai; ISHIKAWA, Yukio; ISHII, Toshiharu; YAMADA, Akihiro; IGARASHI, Yoshinori; OHMOTO, Yasukazu; KAISE, Mitsuru. Differences between gastric signet-ring cell carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma: a comparison of histopathologic features determined by mucin core protein and trefoil factor family peptide immunohistochemistry. **Pathology International**, [S.L.], v. 67, n. 8, p. 398-403, 9 jul. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/pin.12559>.

GE, Yuqiu; MA, Gaoxiang; LIU, Hanting; LIN, Yadi; ZHANG, Gang; DU, Mulong; WANG, Meilin; CHU, Haiyan; ZHANG, Haiyan; ZHANG, Zhengdong. MUC1 is associated with TFF2 methylation in gastric cancer. **Clinical Epigenetics**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 10-18, 2 mar. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13148-020-00832-6>. Acesso em: 13 fev. 2025.

HOFFMANN, Werner. Self-Renewal and Cancers of the Gastric Epithelium: an update and the role of the lectin tff1 as an antral tumor suppressor. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 10, p. 5377-5387, 11 maio 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/10/5377>. Acesso em: 22 fev. 2025.

KANG, Myoung-Hee; EYUN, Seong-Il; PARK, Yun-Yong. Estrogen-related receptor-gamma influences Helicobacter pylori infection by regulating TFF1 in gastric cancer. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [S.L.], v. 563, n. 1, p. 15-22, jul. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.05.076>. Acesso em: 12 fev. 2025.

KIM, Olga; YOON, Jung Hwan; CHOI, Won Suk; ASHKTORAB, Hassan; SMOOT, Duane T.; NAM, Suk Woo; LEE, Jung Young; PARK, Won Sang. Heterodimeric interaction between GKN2 and TFF1 entails synergistic antiproliferative and pro-apoptotic effects on gastric cancer cells. **Gastric Cancer**, [S.L.], v. 20, n. 5, p. 772-783, 1 fev. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-017-0692-y>. Acesso em: 03 jan. 2025.

LEE, Jonathan W J; ZHU, Feng; SRIVASTAVA, Supriya; TSAO, Stephen Kk; KHOR, Christopher; HO, Khok Yu; FOCK, Kwong Ming; LIM, Wee Chian; ANG, Tiing Leong; CHOW, Wan Cheng. Severity of gastric intestinal metaplasia predicts the risk of gastric cancer: a prospective multicentre cohort study (gcep). **Gut**, [S.L.], v. 71, n. 5, p. 854-863, 11 maio 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324057>. Acesso em: 18 fev. 2025.

LEE, Ju Yup; PARK, Kyung Sik; LEE, Hyun-Gyo; BAEK, Won-Ki; CHO, Kwang Bum; LEE, Yoo Jin; LEE, Yoon Suk; RYU, Seung-Wan. Comparison of serum trefoil factor 3 with the pepsinogen test for the screening of diffuse-type gastric cancer. **Clinical and Experimental Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 403-410, 6 maio 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-016-0426-1>. Acesso em: 03 jan. 2025.

MUTHUPALANI, Sureshkumar; GE, Zhongming; JOY, Joanna; FENG, Yan; DOBEY, Carrie; CHO, Hye-Youn; LANGENBACH, Robert; WANG, Timothy C.; HAGEN, Susan J.; FOX, James G. Muc5ac null mice are predisposed to spontaneous gastric antropyloric hyperplasia and adenomas coupled with attenuated H.pylori-induced corpus mucous metaplasia. **Laboratory Investigation**, [S.L.], v. 99, n. 12, p. 1887-1905, dez. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41374-019-0293-y>. Acesso em: 22 jan. 2025.

OH, Jung-Hwan; RHYU, Mun-Gan; KIM, Suk-Il; YUN, Mi-Ri; SHIN, Jung-Ha; HONG, Seung-Jin. Gastric Mucosal Atrophy Impedes Housekeeping Gene Methylation in Gastric Cancer Patients. **Cancer Research and Treatment**, [S.L.], v. 51, n. 1, p. 267-279, 15 jan. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4143/crt.2018.085>. Acesso em: 19 fev. 2025.

ROMANO, Elena; VLLAHU, Megi; BIZZARRO, Valentina; BELVEDERE, Raffaella; ESPOSITO, Roberta; PETRELLA, Antonello; TOSCO, Alessandra. TFF1 Promotes EMT-Like Changes through an Auto-Induction Mechanism. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 19, n. 7, p. 2018, 11 jul. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19072018>. Acesso em: 13 fev. 2025.

TANIGUCHI, Yoshiki; KUROKAWA, Yukinori; TAKAHASHI, Tsuyoshi; MIKAMI, Jota; MIYAZAKI, Yasuhiro; TANAKA, Koji; MAKINO, Tomoki; YAMASAKI, Makoto; NAKAJIMA, Kiyokazu; MORI, Masaki. Prognostic Value of Trefoil Factor 3 Expression in Patients with Gastric Cancer. **World Journal of Surgery**, [S.L.], v. 42, n. 12, p. 3997-4004, 23 jul. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-018-4737-0>. Acesso em: 03 jan. 2025.

WANG, Weizhi; LI, Zheng; WANG, Jiwei; DU, Mulong; LI, Bowen; ZHANG, Lei; LI, Qing; XU, Jianghao; WANG, Linjun; LI, Fengyuan. A functional polymorphism in TFF1 promoter is associated with the risk and prognosis of gastric cancer. **International Journal of Cancer**, [S.L.], v. 142, n. 9, p. 1805-1816, 20 dez. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31197>. Acesso em: 13 fev. 2025.

WHARY, Mark T.; AVENIA, Jose M. Restrepo; BRAVO, Luis E.; LOFGREN, Jennifer L.; LERTPIRIYAPONG, Kvin; MERA-GILER, Robertino; PIAZUELO, M. Blanca; CORREA, Pelayo; PEEK, Richard M.; WILSON, Keith T. Contrasting serum biomarker profiles in two Colombian populations with different risks for progression of premalignant gastric lesions during chronic *Helicobacter pylori* infection. **Cancer Epidemiology**, [S.L.], v. 67, n. 1, p. 101726-101732, ago. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2020.101726>. Acesso em: 22 jan. 2025.

XU, Yiwang; MIREMADI, Ahmad; LINK, Alexander; Malferttheiner, Peter; FITZGERALD, Rebecca C; BORNSCHEIN, Jan. Feasibility of combined screening for upper gastrointestinal adenocarcinoma risk by serology and Cytosponge testing: the sugar study. **Journal of Clinical Pathology**, [S.L.], v. 72, n. 12, p. 825-829, 24 jun. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2019-205700>. Acesso em: 13 fev. 2025.

ZAN, Xiangyi; CHEN, Zhaofeng; GUO, Qinghong; WANG, Yuping; ZHANG, Zhiyi; JI, Rui; ZHENG, Ya; ZHANG, Jinhua; WU, Zhengqi; LI, Min. The Association of Trefoil Factors with Gastric Cancer and Premalignant Lesions: a cross-sectional population-based cohort study. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 625-632, 1 mar. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-21-0760>. Acesso em: 19 fev. 2025.

ZHANG, Chen-Xing; WU, Chu-Tian; XIAO, Lin; TANG, Shao-Hui. The diagnostic and clinicopathological value of trefoil factor 3 in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. **Biomarkers**, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 95-102, 17 jan. 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1354750X.2020.1871411>. Acesso em: 17 fev. 2025.

ZHANG, Ziqiang; XUE, Hongyuan; DONG, Yuanqiang; ZHANG, Jun; PAN, Yida; SHI, Liubin; XIONG, Panpan; ZHU, Jie; LI, Wenshuai; ZHENG, Wanwei. GKN2 promotes oxidative stress-induced gastric cancer cell apoptosis via the Hsc70 pathway. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 327-345, 5 ago. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13046-019-1336-3>. Acesso em: 19 fev. 2025.

ZNALESNIAK, Eva B.; SALM, Franz; HOFFMANN, Werner. Molecular Alterations in the Stomach of Tff1-Deficient Mice: early steps in antral carcinogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 644-770, 18 jan. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21020644>. Acesso em: 22 jan. 2025.