

TTF-1 : ni ange ni démon

Marie Gilbert-Sirieix, Liliane Massaad-Massade

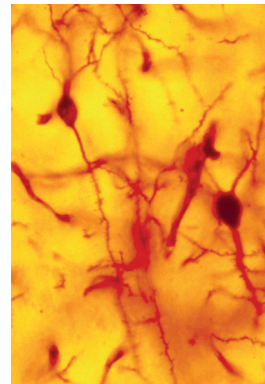
► Exprimé dans la thyroïde, le poumon et le diencéphale, le facteur de transcription TTF-1 (*thyroid-transcription factor-1*) régule la transcription de gènes spécifiques de ces organes. Cette revue a pour but de faire le point sur les données de la littérature concernant la définition de TTF-1 comme outil diagnostique dans les cancers thyroïdiens et pulmonaires. Au regard des données réunies, il semblerait que TTF-1 soit impliqué dans des rechutes agressives. Il pourrait être également, dans certains cas, synonyme de rémission. L'utilisation de TTF-1 en tant que facteur pronostique dans certaines pathologies cancéreuses sera également discutée. ◀

Généralités sur TTF-1

TTF-1 (*thyroid transcription factor-1*, T/EBP, NKX2.1) a été isolé pour la première fois en 1989, dans une lignée de cellules de thyroïde de rat (FRTL-5), et identifié par sa capacité à se lier au promoteur du gène de la thyroglobuline (Tg) de rat [1]. TTF-1 est désormais connu pour activer l'expression de gènes spécifiquement exprimés dans le thyrocyte mais s'exprime également dans le poumon et dans le diencéphale [2].

Il existe un ensemble de facteurs de transcription qui sont propres aux thyrocytes et dont la présence simultanée est spécifique à ce type cellulaire. Ainsi, les facteurs TTF-1, TTF-2 et Pax8 se lient aux éléments régulateurs des gènes spécifiquement exprimés dans ces cellules.

TTF-1 est très exprimé dans les phases précoces du développement de la thyroïde, il participe à son organogenèse, à son développement et à sa différenciation. TTF-1 (avec l'aide de Pax8 et de TTF-2) participe au maintien du statut de différenciation de la thyroïde et est donc également exprimé dans la thyroïde adulte. Il contrôle l'expression des gènes de la thyroglobuline, de la thyroperoxydase, du récepteur à la thyrotropine et de NIS (*sodium/iodide symporter*) en se fixant sur le promoteur proximal de ces gènes (Figure 1). Dans les poumons, TTF-1 est présent dans les cellules épithéliales



Institut Gustave Roussy, UMR 8203 CNRS, Laboratoire de vectorologie et thérapeutiques anticancéreuses, 114, rue Édouard Vaillant, 94805 Villejuif, France. liliane.massade@igr.fr

(cellules alvéolaires de type II et cellules bronchiques) et régule notamment l'expression des protéines du surfactant A, B et C [2].

TTF-1 a été très peu décrit dans le système nerveux central. Néanmoins, il est exprimé au cours de l'organogenèse du rat dans la zone restreinte du proencéphale [2]. L'équipe de Kimura a ensuite établi que la présence de TTF-1 est indispensable à la différenciation embryonnaire, certes de la thyroïde et des poumons, mais également de la zone ventrale du proencéphale [3]. Par ailleurs, une expression ectopique de TTF-1 dans les NIH3T3 (fibroblastes murins) semble activer l'expression de nestine, protéine des filaments intermédiaires présente dans les cellules souches neuroépithéliales, identifiant ainsi le gène codant la nestine comme gène cible de TTF-1 spécifique du système nerveux central. La nestine serait donc l'effecteur utilisé par TTF-1 pour intervenir dans l'organogenèse du proencéphale.

TTF-1 dans les cancers de la thyroïde

TTF-1 est présent dans les cellules folliculaires des stades précoces du développement de la thyroïde et apparaît ensuite dans l'organogenèse normale de la thyroïde. De façon peu surprenante, TTF-1 a été retrouvé par immunohistochimie (IHC) dans tous les néoplasmes dérivés des cellules folliculaires : adénomes et carcinomes folliculaires, carcinomes papillaires. Seuls les carcinomes anaplasiques/indifférenciés se révèlent négatifs pour TTF-1 [4]. La perte des fonctions de différenciation est une étape cruciale de la carcinogenèse, qui fait intervenir les facteurs de transcription impliqués dans le processus de différenciation. Ceci explique la présence de TTF-1 dans les carcinomes papillaires de la thyroïde (PTC) et les carcinomes folliculaires de la thyroïde (FTC) et son absence dans les cancers indifférenciés.

TTF-1 est donc présent dans les lésions bénignes et malignes dérivées des cellules folliculaires mais également dans les carcinomes

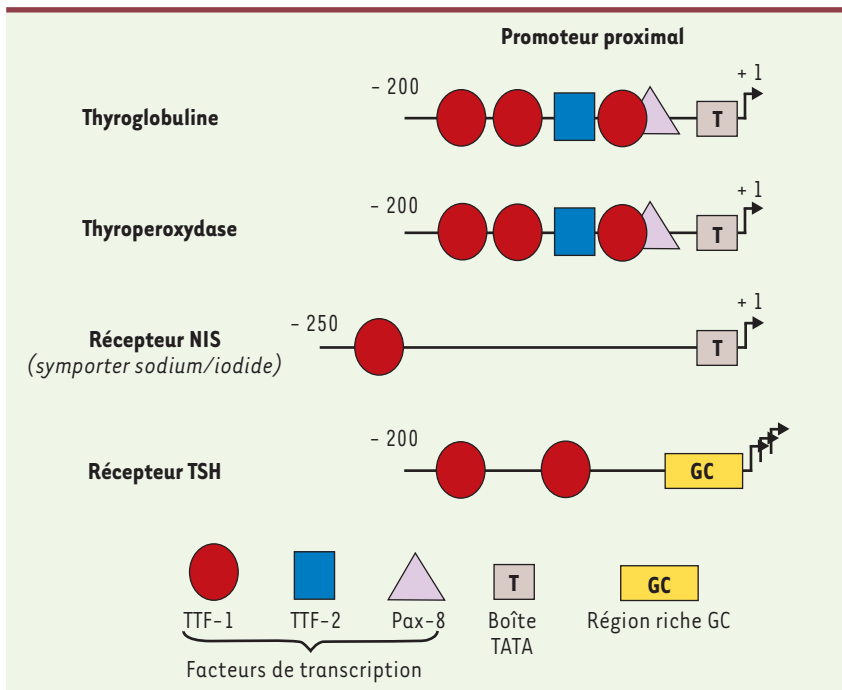


Figure 1. Régulation transcriptionnelle des gènes spécifiques de la thyroïde. Les facteurs de transcription TTF-1, TTF-2 et Pax8 se lient sur le promoteur proximal des gènes codant la thyroglobuline, la thyroperoxydase et le récepteur NIS (sodium/iodide symporter), ce qui contrôle leur expression.

faible concentration de l'hormone thyroïdienne T4 et une forte concentration de T3 [11].

TTF-1 a également été décrit comme un gène de susceptibilité qui prédispose à l'apparition de goitres multinodulaires et/ou aux PTC. Cette idée est défendue par Ngan *et al.* qui montrent l'existence d'une mutation germinale (A³³⁹V) de TTF-1 qui pourrait être un élément déterminant dans l'évolution d'un PTC chez les patients atteints de goitres. L'introduction de ce type de mutant *in vitro* montre une augmentation de la prolifération et de l'expression des gènes associés aux PTC [12]. Une mutation germinale de TTF-1 aurait donc une double conséquence : promouvoir la croissance des cellules normales qui pourraient alors évoluer vers le développement d'un goitre et favoriser sa progression vers un PTC.

médullaires. Son absence dans les carcinomes anaplasiques limite donc son utilisation pour identifier les tumeurs d'origine thyroïdienne, sauf quand il est associé à la Tg [5] ou à un marqueur de prolifération Ki-67 [6]. TTF-1 pourrait également être un marqueur des cellules C et ainsi des carcinomes médullaires à cellules C [4].

La TSH (*thyroid-stimulating hormone*) régule le fonctionnement et la croissance de la thyroïde et de nombreuses études suggèrent son interaction potentielle avec TTF-1 [7]. Fenton *et al.* ont étudié l'expression de TTF-1 chez 79 patients atteints de PTC, FTC et de pathologies thyroïdiennes bénignes. Ils ont d'abord montré que TTF-1 était localisé dans le noyau et que son taux était corrélé avec celui de la TSH sérique. Ils ont ensuite observé une expression similaire de TTF-1 dans les lésions bénignes et malignes, ce qui va à l'encontre du résultat de Fabbro *et al.* qui observent une diminution des niveaux de TTF-1 dans les tissus malins comparés aux tissus sains [8]. Ils ont enfin montré que 23 % des patients porteurs de PTC et 12,5 % des porteurs de FTC possédant une localisation nucléaire de TTF-1 développent une récurrence voire une pathologie persistante et agressive. Ces résultats ne sont pas liés à l'âge [9].

Cette étude est la première, mais aussi la seule, à impliquer aussi directement une localisation nucléaire de TTF-1 comme marqueur de mauvais pronostic dans les cancers thyroïdiens bien différenciés. Zhang *et al.* proposent qu'une altération de l'expression de TTF-1 soit impliquée dans les tumeurs thyroïdiennes [10], et Gudmundsson *et al.* associent deux variants alléliques 9q22.33 et 14q13.3 de TTF-2 et de TTF-1 respectivement au développement de PTC et autres cancers thyroïdiens. Dans cette étude, 3,7 % de la population seraient homozygotes pour ces deux variants et auraient un risque six fois plus élevé de développer un cancer thyroïdien de type papillaire ou folliculaire ; risque qui serait associé à un taux faible de TSH, une

in vitro montre une augmentation de la prolifération et de l'expression des gènes associés aux PTC [12]. Une mutation germinale de TTF-1 aurait donc une double conséquence : promouvoir la croissance des cellules normales qui pourraient alors évoluer vers le développement d'un goitre et favoriser sa progression vers un PTC.

En conclusion, les données existantes montrent que toute altération de l'expression de TTF-1 dans la thyroïde conduit à un événement pathologique, sans pouvoir conclure à l'expression différentielle de TTF-1 dans les tumeurs thyroïdiennes bénignes et malignes. Toutefois, elles suggèrent que la localisation nucléaire de TTF-1 dans les PTC et les FTC est un marqueur pronostique défavorable. TTF-1 peut donc être considéré comme un bon marqueur diagnostique mais n'a de valeur pronostique que dans les cancers thyroïdiens.

TTF-1 dans les cancers du poumon

TTF-1 est un des gènes de régulation du développement pulmonaire : marqueur de l'unité terminale respiratoire, il est exprimé par l'épithélium des bronchioles respiratoires et des alvéoles et intervient aussi dans l'activation transcriptionnelle des surfactants A, B, et C [16]. Tout comme pour les néoplasies d'origine thyroïdienne évoquées ci-dessus, TTF-1 est généralement utilisé comme marqueur des cellules épithéliales dans les cancers pulmonaires [17]. De plus, son expression est corrélée au degré de différenciation cellulaire

	Cancers de la thyroïde	Cancers du poumon
Bon pronostic	Expression de TTF-1 dans les cancers thyroïdiens [6, 26]	Expression de TTF-1 dans les NSCLC (meilleur taux de survie) [23, 24]
Mauvais pronostic	<ul style="list-style-type: none"> - Persistance d'un marquage nucléaire de TTF-1 dans carcinomes papillaires de la thyroïde = marqueur de rechute [9] - Deux variants alléliques homozygotes localisés sur les chromosomes 9q22.33 et 14q22.23 = augmentation du risque de développer un carcinome papillaire ou folliculaire de la thyroïde [11] - Mutation germinale (A339V) de TTF-1 chez des patients atteints d'un cancer papillaire de la thyroïde [27] 	<ul style="list-style-type: none"> - Forte expression de TTF-1 dans adénocarcinomes non à petites cellules [28] - SCLC : implication de TTF-1 dans le développement et l'agressivité [25]

Tableau 1. Valeur pronostique de TTF-1 dans les cancers thyroïdiens et pulmonaires.

dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules (NSCLC pour *non small cell lung cancer*) [18]. En effet, les NSCLC représentent 80,4 % des cancers pulmonaires. Trois sous-types sont distingués : les adénocarcinomes, parmi lesquels on distingue les sous-types papillaires, solides, acinaires et bronchioalvéolaires, les carcinomes épidermoïdes du poumon ou carcinomes malpighiens et les carcinomes du poumon à grandes cellules.

TTF-1 est spécifiquement exprimé dans les adénocarcinomes pulmonaires et dans les 3 formes acinaire, papillaire et bronchioalvéolaire [13]. Il est en revanche absent dans les adénocarcinomes développés dans d'autres organes [13]. De plus, TTF-1 semble être impliqué dans la prolifération des adénocarcinomes pulmonaires. En effet, deux publications font état de son statut de proto-oncogène spécifique de lignage [14]. En effet : (1) il joue un rôle très important dans le développement du poumon ; (2) son expression est restreinte aux cellules alvéolaires de type II et aux cellules de Clara ; et (3) il est très fortement exprimé dans les adénocarcinomes. Ainsi, son expression aberrante participerait à la carcinogénèse et à la progression tumorale [15]. TTF-1 est également exprimé dans les carcinomes du poumon à petites cellules (SCLC pour *small cell lung carcinoma*) [19, 25] et dans les tumeurs neuroendocrines du poumon [17]. Cependant, il ne peut pas être utilisé comme marqueur spécifique des SCLC puisque son expression a été également retrouvée dans des carcinomes à petites cellules issus d'autres organes [18]. En revanche, TTF-1 est un excellent marqueur pour différencier les carcinomes métastatiques (du côlon, du sein, de la prostate ou encore du pancréas, des reins, du foie, des ovaires et de l'utérus) des cancers primaires du poumon [19]. Il semble aussi être utile pour distinguer : (1) les mésothéliomes pleuraux malins des adénocarcinomes pulmonaires [20] ; (2) les SCLC des cancers pulmonaires d'origine neuroendocrine et (3) les SCLC des carcinomes des cellules de Merkel (tumeurs neuroendocrines cutanées rares) [21].

Plusieurs études rétrospectives ont été réalisées pour déterminer la valeur pronostique de TTF-1 dans les carcinomes pulmonaires et particulièrement dans les NSCLC. Certaines études montrent que la présence

de TTF-1 dans les NSCLC est associée à un mauvais pronostic [22] mais plusieurs autres s'accordent pour dire que son expression est associée à un bon pronostic : plus son expression est forte, plus le pronostic est favorable [23]. De plus, les études d'Anagnostou *et al.* et Barlesi *et al.* montrent que les patients atteints d'adénocarcinomes de type I, positifs pour TTF-1, ont un meilleur taux de survie que ceux n'exprimant pas TTF-1 [24]. Enfin, Barletta *et al.* concluent qu'une perturbation de son expression (absence ou surexpression) est de moins bon pronostic [23]. Pour les SCLC, seule l'équipe de Kitamura a étudié la valeur pronostique de TTF-1 : elle montre sa contribution dans le développement et la progression de cette néoplasie sans conclure pour autant à son implication pronostique [25]. TTF-1 est donc un bon marqueur diagnostique dans les cancers pulmonaires, il permet de discriminer une tumeur pulmonaire primaire de celle d'une métastase dans le poumon. S'il est normalement exprimé, il est défini comme un facteur de bon pronostic dans les NSCLC mais sa valeur pronostique dans les SCLC reste à prouver.

Conclusion

La valeur de TTF-1 comme outil de diagnostic est démontrée dans la littérature. Quant à sa valeur pronostique, il est très difficile de conclure à l'heure actuelle. On peut raisonnablement conclure que TTF-1 est un facteur de bon pronostic dans des cas de NSCLC et de mauvais pronostic dans certains PTC, mais son rôle dans les autres carcinomes pulmonaires et thyroïdiens reste à définir (Tableau 1). Reste à savoir comment TTF-1 pourrait contrôler la survie des cellules cancéreuses. Quoiqu'il en soit, TTF-1, au-delà de son

rôle dans la morphogenèse et la différenciation pulmonaire et thyroïdienne, est impliqué dans la pathogenèse et la progression tumorale de ces cancers. ♦

SUMMARY

TTF-1: neither angel nor daemon

Expressed in thyroid, lung and diencephalon, the Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) regulates, in these organs, the transcription of specific genes. This review focuses on the use of TTF-1 as a diagnostic tool in thyroid and lung carcinomas. According to the literature, TTF-1 seems to be involved in aggressive relapses. In some cases it could be also involved in the remission. The use of TTF-1 as a prognostic tool for some neoplasms is discussed. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Civitareale D, Lonigro R, Sinclair AJ, Di Lauro R. A thyroid-specific nuclear protein essential for tissue-specific expression of the thyroglobulin promoter. *EMBO J* 1989 ; 8 : 2537-42.
- Lazzaro D, Price M, de Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development* 1991 ; 113 : 1093-104.
- Kimura S, Hara Y, Pineau T, et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev* 1996 ; 10 : 60-9.
- Katoh R, Kawaoi A, Miyagi E, et al. Thyroid transcription factor-1 in normal, hyperplastic, and neoplastic follicular thyroid cells examined by immunohistochemistry and nonradioactive in situ hybridization. *Mod Pathol* 2000 ; 13 : 570-6.
- Bejarano PA, Nikiiforov YE, Swenson ES, Biddinger PW. Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in thyroid neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000 ; 8 : 189-94.
- Ziad el A, Ruchala M, Breborowicz J, et al. Immunoeexpression of TTF-1 and Ki-67 in a coexistent anaplastic and follicular thyroid cancer with rare long-life surviving. *Folia Histochem Cytobiol* 2008 ; 46 : 461-4.
- Ohmori M, Ohta M, Shimura H, et al. Cloning of the single strand DNA-binding protein important for maximal expression and thyrotropin (TSH)-induced negative regulation of the TSH receptor. *Mol Endocrinol* 1996 ; 10 : 1407-24.
- Fabbro D, Di Loreto C, Beltrami CA, et al. Expression of thyroid-specific transcription factors TTF-1 and PAX-8 in human thyroid neoplasms. *Cancer Res* 1994 ; 54 : 4744-9.
- Fenton CL, Patel A, Burch HB, Tuttle RM, Francis GL. Nuclear localization of thyroid transcription factor-1 correlates with serum thyrotropin activity and may be increased in differentiated thyroid carcinomas with aggressive clinical course. *Ann Clin Lab Sci* 2001 ; 31 : 245-52.
- Lv H, Zhang S, Wang B, Cui S, Yan J. Toxicity of cationic lipids and cationic polymers in gene delivery. *J Control Release* 2006 ; 114 : 100-9.
- Gudmundsson J, Sualem P, Gudbjartsson DF, et al. Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 460-4.
- Chen G, Jiang Q, You Z, et al. Regulation of GSK-3 beta in the proliferation and apoptosis of human thyrocytes investigated using a GSK-3 beta-targeting RNAi adenovirus expression vector: involvement the Wnt/beta-catenin pathway. *Mol Biol Reports* 2010 ; 37 : 2773-9.
- Bohinski RJ, Bejarano PA, Balko G, Warnick RE, Whitsett JA. Determination of lung as the primary site of cerebral metastatic adenocarcinomas using monoclonal antibody to thyroid transcription factor-1. *J NeuroOncol* 1998 ; 40 : 227-31.
- Kwei KA, Kim YH, Girard L, et al. Genomic profiling identifies TTF1 as a lineage-specific oncogene amplified in lung cancer. *Oncogene* 2008 ; 27 : 3635-40.
- Garraway LA, Sellers WR. Lineage dependency and lineage-survival oncogenes in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6 : 593-602.
- Asa SL. My approach to oncoytic tumours of the thyroid. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 225-32.
- Oliveira AM, Tazelaar HD, Myers JL, et al. Thyroid transcription factor-1 distinguishes metastatic pulmonary from well-differentiated neuroendocrine tumors of other sites. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 : 815-9.
- Ordóñez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2000 ; 7 : 123-7.
- Jagirdar J. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of primary and metastatic carcinoma to the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2008 ; 132 : 384-96.
- Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2008 ; 132 : 397-401.
- Byrd-Gloster AL, Khoor A, Glass LF, et al. Differential expression of thyroid transcription factor 1 in small cell lung carcinoma and Merkel cell tumor. *Hum Pathol* 2000 ; 31 : 58-62.
- Puglisi F, Aprile G, Bruckbauer M, et al. Combined analysis of MIB-1 and thyroid transcription factor-1 predicts survival in non-small cell lung carcinomas. *Cancer Lett* 2001 ; 162 : 97-103.
- Barletta JA, Perner S, Iafrate AJ, et al. Clinical significance of TTF-1 protein expression and TTF-1 gene amplification in lung adenocarcinoma. *J Cell Mol Med* 2009 ; 13 : 1977-86.
- Anagnostou VK, Syrigos KN, Bepler G, et al. Thyroid transcription factor 1 is an independent prognostic factor for patients with stage I lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 271-8.
- Kitamura H, Yazawa T, Sato H, et al. Small cell lung cancer: significance of RB alterations and TTF-1 expression in its carcinogenesis, phenotype, and biology. *Endocr Pathol* 2009 ; 20 : 101-7.
- Zhang P, Zuo H, Nakamura Y, et al. Immunohistochemical analysis of thyroid-specific transcription factors in thyroid tumors. *Pathol Int* 2006 ; 56 : 240-5.
- Ngan ES, Lang BH, Liu T, et al. A germline mutation (A339V) in thyroid transcription factor-1 (TTF-1/NKX2.1) in patients with multinodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 162-75.
- Puglisi F, Barbone F, Damante G, et al. Prognostic value of thyroid transcription factor-1 in primary, resected, non-small cell lung carcinoma. *Mod Pathol* 1999 ; 12 : 318-24.

TIRÉS À PART

L. Massaad-Massade



Tarifs d'abonnement M/S - 2011

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 152 dans ce numéro de m/s

