

## TTF-1

### 特性：

转录因子是与基因位点相互作用的蛋白，特异的转录因子通过结合其相应的调节序列刺激或抑制转录。甲状腺转录因子-1 (TTF-1) 是一种分子量为 38kDa 的细胞核蛋白，属于同源结构域转录因子 NKx2 家族成员。人 TTF-1 是具有 371 个氨基酸的单链多肽，由单基因位点编码，其氨基酸序列与大小鼠呈现 98% 的一致性，具有 60 个氨基酸同源异型结构域的保守区域。

TTF-1 被发现存在于甲状腺滤泡上皮细胞之后，又被证实存在于肺和脑的特定区域，最近发现 TTF-1 还位于上述之外的其它部位，包括垂体、甲状旁腺和甲状腺滤泡旁的 C 细胞。

TTF-1 在甲状腺、肺和脑的调节基因中发挥重要的作用，其甲状腺中的分子靶点是甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶、促甲状腺素受体，可活化编码这些蛋白的基因转录；在肺中，TTF-1 促进表面蛋白 A 至 D 和 Clara 细胞分泌蛋白的转录；在脑中，TTF-1 的分子靶点未知。

TTF-1 除了作为成年器官组织特异转录启动子外，在形态发生和细胞分化中同样发挥作用。TTF-1 表达于胚胎发育早期的甲状腺、肺上皮细胞和前脑腹侧，研究表明阻断 TTF-1 基因表达可导致发育缺陷，可能某些甲状腺、肺和脑的先天性异常是由于 TTF-1 的表达异常所致；出生后及正常成年器官中，TTF-1 局限表达于甲状腺的滤泡上皮细胞和 C 细胞、肺的 II 型肺泡细胞和 Clara 细胞。

### 肿瘤中的表达：

在甲状腺肿瘤中，TTF-1 可见于几乎所有滤泡来源的肿瘤，例如滤泡性腺瘤、滤泡和乳头状癌；C 细胞来源的髓样癌也几乎都是 TTF-1 阳性表达（某些研究中的低表达率可能是由于技术原因造成的）。大多数的间变性甲状腺癌阴性。

在肺部肿瘤中，TTF-1 广泛表达于肺腺癌，依据所使用的抗体不同，阳性率可达 60-85%。Comperat 等人对 86 例原发性肺腺癌的比较结果显示，使用克隆 SPT24 抗体，72 例（84%）细胞核阳性；使用克隆 8G7G3/1 抗体，阳性病例仅有 56 例（65%）。TTF-1 阳性通常与亚型无相关性，因为肿瘤无论是具有腺泡样、乳头状和细支气管肺泡形态均表达 TTF-1。但是粘液性腺癌（包括粘液性细支气管肺泡癌）通常 TTF-1 阴性，而某些病例 CDX-2 阳性。肺外腺癌很少表达 TTF-1（大约 1% 表达，但是 SPT24 在胃肠道腺癌的阳性率为 5-10%）。

小细胞肺癌 TTF-1 表达比较恒定，大约在 90%，而其它肺神经内分泌肿瘤（如典型和非典型类癌以及大细胞神经内分泌癌）中的表达依据文献可从 0% 至 95% 不等，可能和不同的分类方式以及所使用的技术（包括抗体）有关。通常认为神经内分泌肿瘤很少是 TTF-1 阳性（0-7%），除外小细胞癌（40%）。

其它表达 TTF-1 的肺部病变包括支气管腺瘤和所谓的硬化型血管瘤。

表 1 : SPT24 和 8G7G3/1 在包含有 169 个癌和类癌的多组织切片中的反应性比较(研究者 Aalborg 和 Odense) 阳性 cut-off 值为 10% 明确的细胞核染色

| 肿瘤    | 克隆 SPT24                        | 克隆 8G7G3/1 |
|-------|---------------------------------|------------|
| 肺     |                                 |            |
| 小细胞癌  | 7/8                             | 7/8        |
| 不典型类癌 | 5/5                             | 2/5*       |
| 类癌    | 5/11                            | 1/11       |
| 腺癌    | 12/17                           | 11/17      |
| 大细胞癌  | 6/12                            | 5/12       |
| 鳞癌    | 2/14                            | 1/14       |
| 肠道    |                                 |            |
| 结直肠腺癌 | 1/17<br>(1 例局部 < 10% 肿瘤细胞细胞核染色) | 0/17       |
| 胃腺癌   | 1/12                            | 0/12       |



|         | ( 3 例可见局灶性胞核染色 )                | ( 1 例局灶性胞核染色,某些病例可见胞质染色 ) |
|---------|---------------------------------|---------------------------|
| 类癌      | 0/28                            | 0/28<br>( 某些肿瘤细胞胞质可见染色 )  |
| 乳腺      |                                 |                           |
| 导管癌     | 0/14                            | 0/14                      |
| 前列腺     |                                 |                           |
| 腺癌      | 0/8                             | 0/8<br>( 某些肿瘤细胞胞质可见染色 )   |
| 胰腺      |                                 |                           |
| 腺癌      | 0/5<br>( 1 例局部 < 10% 肿瘤细胞胞核染色 ) | 0/5                       |
| 卵巢      |                                 |                           |
| 浆液性癌    | 1/6                             | 1/6<br>( 某些肿瘤细胞胞质可见染色 )   |
| 透明细胞癌   | 0/5                             | 0/5                       |
| 子宫内膜样腺癌 | 0/5                             | 0/5                       |

**应用：**

TTF-1 是肺腺癌和肺神经内分泌肿瘤（包括小细胞肺癌）有用的标记物，不仅其特异性高，而且敏感性也相当好，可用于原发性肺腺癌和肺外原发转移灶的鉴别诊断（TTF-1 阳性的胃肠道腺癌通常 CDX2 也是阳性），肺黏液性腺癌的鉴别诊断需要其它的标记物。

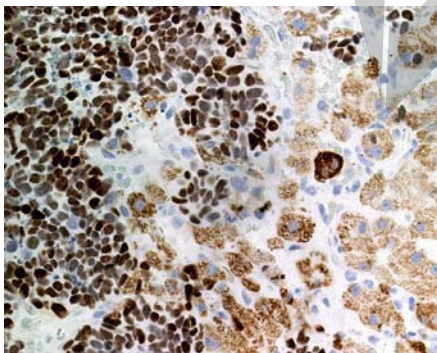
TTF-1 的免疫染色是胸膜恶性肿瘤鉴别诊断中非常有价值的辅助手段，恶性间皮瘤不表达 TTF-1，而外周肺腺癌通常 TTF-1 阳性；当然，其它间皮瘤标记物也需要辅佐诊断。

皮肤神经内分泌癌的确证亦可用到 TTF-1，如果 CK20+ 和 TTF-1- 可考虑 Merkel 细胞癌，而 TTF+ 和 CK20- 可考虑转移性小细胞肺癌。

**推荐：**

TTF-1 免疫反应的绝大多数数据均来自应用鼠单克隆 8G7G3/1 和 SPT24 的研究。成功的免疫组化染色需要抗原热修复，尤其是使用碱性修复液。NordiQC 的质评结果显示 SPT24 比 8G7G3/1 更加敏感，尤其是针对典型和非典型的肺类癌，但是在某些胃肠道腺癌中会出现例外。

克隆 8G7G3/1 与肝细胞的一种细胞质蛋白存在持续性的交叉反应（参见下图），最近的研究表明，在 71% 的肝细胞癌中可观察到该抗体的这种胞质反应，似乎这种胞质反应对于肝细胞癌相当特异，但是在神经内分泌肿瘤中也可见胞质染色。



8G7G3/1 在肝脏中的表达

在甲状腺的滤泡上皮细胞中可以观察到 TTF-1 信使 RNA 的表达，但是仅在某些孤立的肿瘤病例中可以观察到胞质的反应，某些学者认为这是一种非特异性反应。

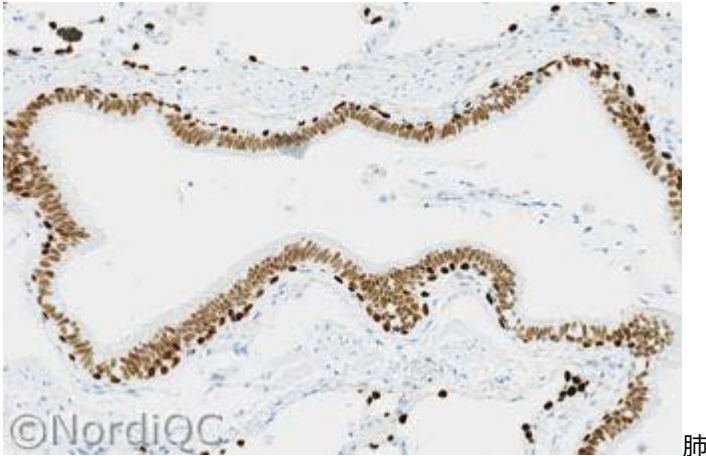
NordiQC 最新推荐 SPT24 鼠单抗和 SP141 兔单抗作为 TTF-1 的推荐抗体。

**对照：**

正常肺适合作为阳性对照：在无明显性胞质反应的前提下，细胞核染色应该尽量强。较之 II 型肺泡细胞和终末细支气管的基底细胞，终末细支气管的柱状上皮细胞表达低水平的 TTF-1，使其成为染色质控的标记物（见下图）。如果组织中存



在低水平表达的蛋白，如某些高分化的肺类癌，优选克隆 SPT24 为宜。甲状腺作为阳性对照并不可靠，因为其上皮细胞高表达 TTF-1，使得很难用于评价实验的敏感性。



中杉金桥  
ZSGB-BIO

