

1. Bertherat J. Nuclear effects of the cAMP pathway activation in somatotrophs. *Hormone Research* 1997; 47: 245-50.

2. Parma J, Duprez L, Van Sande J, et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature* 1993; 365: 649-51.

3. Lacroix A, Bolté E, Tremblay J, et al. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol secretion in macronodular adrenal hyperplasia: a new etiology of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 974-80.

4. Landis CA, Masters SB, Spada A, et al. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulates adenyl cyclase in human pituitary tumors. *Nature* 1989; 340: 692-6.

5. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688-95.

6. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome: analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest* 1996; 97: 699-705.

7. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type 1-a regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Gen* 2000; 26: 89-92.

8. Casey M, Vaughan CJ, He J, et al. Mutations in the protein kinase A R1a regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest* 2000; 106: R31-R38.

Lionel Groussin
Dan Rosenberg
Karine Perlemonne
Jérôme Bertherat

Groupe d'étude en physiopathologie endocrinienne (GEPE), Cnrs UPR 1524, Institut Cochin de génétique moléculaire, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014, Paris, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Rôle antitumoral des « mini-greffes » de cellules souches allogéniques.** La médiane de survie des patients avec un cancer du rein métastasé est inférieure à un an. Ce cancer est résistant à la chimiothérapie et les traitements par immunothérapie (interleukine-2 et interféron α) ne permettent d'obtenir une réponse antitumorale que dans moins de 20 % des cas. Une des particularités du cancer du rein étant sa capacité immunogénique [1], l'équipe de J. Barrett a développé une nouvelle approche thérapeutique par l'utilisation d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques à partir de donneurs familiaux [2]. Cette approche est fondée sur les données obtenues chez les patients en rechute de leucémie myéloïde chronique chez lesquels, après greffe de moelle ou réinjection de lymphocytes allogéniques du donneur, on observe un effet de type « greffon contre leucémie » (ou GVL pour *graft versus leukemia*). Dans l'étude de J. Barrett,

19 patients ayant un cancer du rein avec métastases et résistant aux traitements habituels ont tout d'abord reçu une chimiothérapie induisant un état d'immunosuppression afin de permettre la prise du greffon, sans induire les complications habituelles de l'aplasie profonde. Les patients ont ensuite reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques CD34⁺ associée à une immunosuppression courte par la ciclosporine A afin d'éviter une maladie générale du greffon contre l'hôte. Pendant cette période, et après levée de cette immunosuppression, des réinjections de lymphocytes T allogéniques provenant du même donneur ont été pratiquées. Les résultats sont intéressants car 10 patients sur 19 (53 %) ont eu une réponse antitumorale. Dans trois cas, celle-ci a été complète et s'est maintenue jusqu'à 27 mois après la greffe. La mise en évidence d'un intervalle de 4 mois entre la transplantation et la régression des métastases, d'une régression des tumeurs après obtention d'un

chimérisme T complet, et de l'association d'une régression tumorale avec maladie du greffon contre l'hôte sont très évocatrices d'un effet antitumoral induit par les lymphocytes T du donneur. Si tous les patients ayant eu une régression tumorale n'ont pas développé de maladie du greffon contre l'hôte sévère, deux patients sont décédés des complications du traitement. Ces résultats intéressants justifient de poursuivre des études permettant d'améliorer la tolérance de ce traitement antitumoral. L'observation d'une régression des tumeurs chez les patients réfractaires au traitement immunologique comme l'IL-2 ou l'interféron α suggère que le transfert de cellules allogéniques pourrait être au moins aussi efficace que les traitements actuels, ou permettrait d'augmenter leur efficacité.

[1. Van Den Eynde BJ, et al. *J Exp Med* 1999; 190: 1793-800.]

[2. Childs R, et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 750-8.]