



## **RONÉOS DFGSP2 2020-2021**

### **UE PL2.18 : BMOL 13/14**

**Date :09/11/2020**

**Enseignant : P. Dufourcq**

**Plage horaire : 10h30-12h30**

**N°ISBN : 978-2-37366-088-3**

Ronéistes      Kirieve David - david.kirieve@gmail.com  
                         Politis Yannis - politis33600@gmail.com

#### **Thérapie génique in vivo/ ex vivo**

#### **Plan du cours :**

#### **I - Les Antisens**

A - Structure et mode d'action

B - Oligonucléotides et médicaments

#### **II - La RNAissance : ARN interférant**

A - Les miRNA

B - Synthèse des miRNA

C - Mode d'action des miRNA

D - Technologie des RNAi : nouvelle star biotechnologique

E - Aptamère :

F - Différentes stratégies pour inhiber une protéine

### **III - Thérapie génique ex-vivo**

A - Les différentes étapes de la thérapie génique ex-vivo

B - Cellules utilisables

Objectifs du cours: *Nous allons maintenant voir comment on peut inhiber l'expression d'une protéine.*

## Introduction :

Pour inhiber l'expression d'une protéine nous avons deux possibilités, la stratégie antisens et l'ARN interférent (=peptide molécule siRNA).

Ici nous allons nous placer dans le cas d'une pathologie due à une protéine surexprimée. Le but ici est d'empêcher l'expression de la protéine pour retrouver un phénotype normal des cellules. Nous allons agir au niveau de l'ARNm, le but étant de bloquer la traduction d'une protéine soit en dégradant l'ARNm soit en bloquant la traduction.

## I : Les antisens

### A: Structure et mode d'action

Un anti-sens est un oligonucléotide qui va pouvoir s'hybrider au niveau des séquences d'un ARN messager par reconnaissance de base. Ce complexe ARNm/Oligonucléotide va inhiber l'expression de la protéine.

Structure : c'est une molécule synthétique (=qui n'existe pas dans une cellule) constituée entre 13 et 25 nucléotides et qui sera complémentaire à une séquence d'ARNm.

Il faut d'abord connaître la séquence de l'ARNm pour choisir un anti-sens avec une séquence complémentaire pour qu'il y ait hybridation.

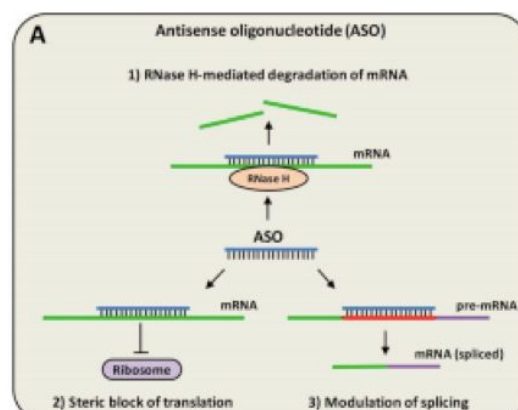
Cet antisens agit avec 3 modes d'action différents:

-**Dégradation** de l'ARN messager par une enzyme qui est la **RNaseH**

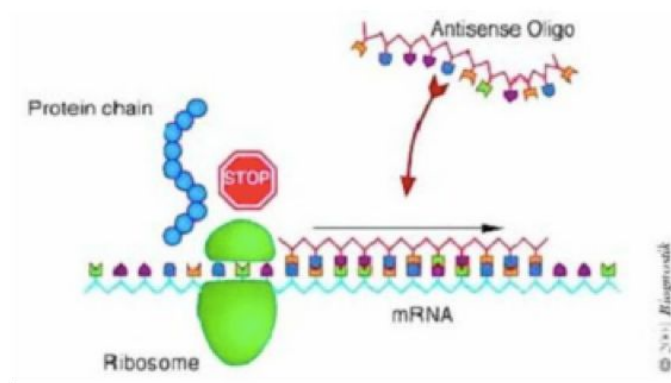
-**Arrêt de la traduction** car lorsque l'anti-sens se fixe sur l'ARN messager cela provoque un **blocage stérique**, et le ribosome ne peut plus traduire la protéine.

-**Régulation de la maturation** des ARN messagers.

Exemple 1 : L'ARNm s'hybride avec un oligonucléotide, il va y avoir recrutement d'une RNaseH. Ce complexe permet de dégrader et cliver l'ARN messager. On aura arrêt de la traduction car l'ARN messager sera totalement dégradé.



Exemple 2 : L'ARN messager s'hybride avec l'oligonucléotide antisens. Ce complexe bloque la traduction de cette ARN messager par le ribosome ce qui permet de diminuer la production de la protéine d'intérêt.



Exemple 3 : Nous pouvons aussi moduler l'épissage alternatif et ainsi bloquer l'expression de la protéine.

### **B: Oligonucléotides et médicaments :**

Ces médicaments ont été développés en 1998. Le premier produit de thérapie génique (Vitravene) commercialisé est un anti-sens d'abord autorisé seulement aux États-Unis grâce à la FDA (Food and Drug Administration) qui régit l'autorisation de mise sur le marché.

Ce type de médicament était destiné au traitement local de la rétinite à cytomégalovirus chez les patients porteurs du VIH.

Ces patients ont des problèmes immunitaires et du fait de cette immunodépression ont des virus qui se développent et notamment le cytomégalovirus qui va attaquer la rétine et induire des pertes de vision. Ce médicament inhibe la polymérase virale et en inhibant ce virus on va **diminuer la perte et la destruction des cellules**.

C'est un enchaînement d'oligonucléotides synthétisé par des laboratoires. Ce médicament s'hybride sur l'ARNm qui code pour des protéines indispensables pour la réplication du virus. Nous avons formation du complexe oligonucléotides/ ARNm puis dégradation et arrêt de la traduction de la protéine et ainsi arrêt de la réplication du virus.

Forme galénique : ce sont des injections qui se font directement dans l'œil ce qu'on appelle intravitréenne, cet oligonucléotide va directement agir au niveau de l'œil du patient.

Depuis, d'autres médicaments commencent à sortir mais surtout aux États Unis. Par exemple, le Mipomersen n'est toujours pas accepté en Europe, c'est aussi un oligonucléotide anti-sens utilisé dans certaines maladies avec hypercholestérolémie familiale. Pathologie où les patients ont des taux élevés de cholestérol et de lipoprotéine (=LDL) qui est un facteur pro-athérogène et peut induire des plaques d'athérome ce qui provoque des maladies cardiovasculaires.

Nous allons ici encore pouvoir injecter l'anti-sens qui va reconnaître l'ARNm d'une protéine impliquée dans la synthèse de la lipoprotéine(= LDL). Le but ici est de **diminuer l'expression de l'ApoB** très importante pour la lipoprotéine en injectant en sous cutané une fois par semaine ce médicament.

## **II: La RNAissance : ARN interférant**

Ils proviennent de découvertes faites en 1998. Des chercheurs ont mis en évidence chez la nématode (ver) qu'il y avait présence d'ARN double brins impliqués dans l'inhibition post transcriptionnelle de l'expression de gènes. Ces travaux ont rapidement été confirmés chez les mammifères, et on sait maintenant que ces miRNA (=micro ARN) **permettent de réguler l'expression des protéines**. On peut avoir des pathologies dues à la modification de l'expression de ces miRNA.

Ces notions ont valu en 2006 un prix Nobel de Médecine à Andrew Fire et Craig Mello. On sait maintenant qu'il y a entre 1000 et 2000 RNA décrites chez l'Homme.

### **A: Les miRNA**

Ce sont des micro ARN, constitués de 22 nucléotides de séquence non-codante et sont importants pour réguler l'expression des gènes. Ces miRNA sont des régulateurs post-transcriptionnels qui permettent d'inhiber l'expression d'une protéine.

Mode d'action : en reconnaissant une séquence d'ARN, les miRNA vont inhiber la traduction ou dégrader l'ARNm. Les miRNA vont venir s'hybrider sur l'ARN cible et nous allons avoir l'intervention d'un complexe protéique DICER qui va permettre l'action de ces miRNA.



## **D: Technologie des RNAi : nouvelle star biotechnologique**

On peut imaginer que les biotechnologies seront capables de synthétiser des molécules semblables aux miRNA.

Les biotechnologies ont développé les **siRNA** (Small Interference RNA) qui ressemblent aux miRNA sans boucle. Donc ils n'ont pas besoin d'être clivés par DICER et peuvent être directement pris en charge par RISC puis charger l'ARNm et dégrader l'ARNm.

On peut aussi utiliser des **shRNA** produits par biotechnologies qu'on va pouvoir cloner dans les vecteurs. Ce shRNA a pratiquement la même structure que miRNA endogène. La boucle est toujours présente, il va donc subir la maturation de DICER comme les miRNA avant d'être pris en charge par RISC et ensuite même machinerie que pour les siRNA.

Nous sommes capables de les synthétiser chimiquement, et de choisir la séquence d'intérêt, le but étant de choisir une séquence de siRNA/shRNA qui va reconnaître spécifiquement un ARNm.

Notre objectif c'est d'obtenir des médicaments, c'est à dire que l'on doit avoir une molécule qui lorsqu'elle est injectée est capable de passer la membrane de la cellule et est capable d'agir. Donc shRNA et siRNA doivent passer la MP. Les siRNA étant beaucoup plus petits vont passer plus facilement la membrane d'une cellule par contre les shRNA vont être clonés dans un plasmide et nous allons retrouver exactement les mêmes stratégies que pour faire de la surexpression de gène. C'est-à-dire qu'on peut utiliser soit des particules virales qui vont contenir le shRNA soit on utilise un plasmide avec un agent de transfection pour faire pénétrer le shRNA à l'intérieur de la cellule.

### ***Questions des étudiants :***

#### **Le shRNA est-il produit directement dans un plasmide ?**

Le shRNA doit être cloné dans un plasmide parce que c'est une séquence trop longue pour passer seul dans la cellule. On utilise un plasmide qui sert soit à l'intégrer dans une particule virale soit on l'utilise directement pour faire une transfection.

#### **Différence de mode d'action entre miRNA et shRNA ?**

Le mode de fonctionnement ressemble à l'anti-sens. L'anti-sens est un oligonucléotide et simple brin et qui ne va pas utiliser la machinerie du siRNA. Le siRNA est une structure

double brin qui ressemble à un miRNA mais qui est plus simple car la cellule n'a pas besoin de coder pour les précurseurs comme par exemple pri-miRNA ni de maturer. On saute toutes les premières étapes de la synthèse des miRNA.

#### Exemple :

Nous avons des médicaments comme les Ompattro approuvés en France et en Europe. C'est un siRNA utilisé pour une maladie génétique due aux dépôts amyloïdes dans certains tissus que nous allons essayer d'éliminer en essayant d'inhiber l'expression d'une protéine.

Nous allons donc utiliser un siRNA qui va reconnaître et dégrader l'ARNm qui code pour la protéine d'intérêt, ce qui va inhiber les dépôts amyloïdes du patient.

Nous pouvons avoir soit l'inhibition de la transcription soit dégradation des ARNm soit blocage de la traduction et le tout aboutit à un arrêt de la production de protéine.

#### **E: Aptamère :**

Permet d'empêcher une protéine d'agir. Ce sont des acides nucléiques simples brins qui font entre 30 et 70 nucléotides. Ils sont composés d'ADN ou d'ARN et vont lier de façon spécifique avec une grande affinité des protéines .

Il y a formation du complexe aptamère/cible protéique, et si la cible est piégée par l'aptamère il ne pourra plus venir activer un récepteur. L'aptamère est une structure nucléotidique mais qui n'agit pas, ni au niveau de l'expression d'un gène ni au niveau de l'expression d'une protéine mais attrape une protéine.

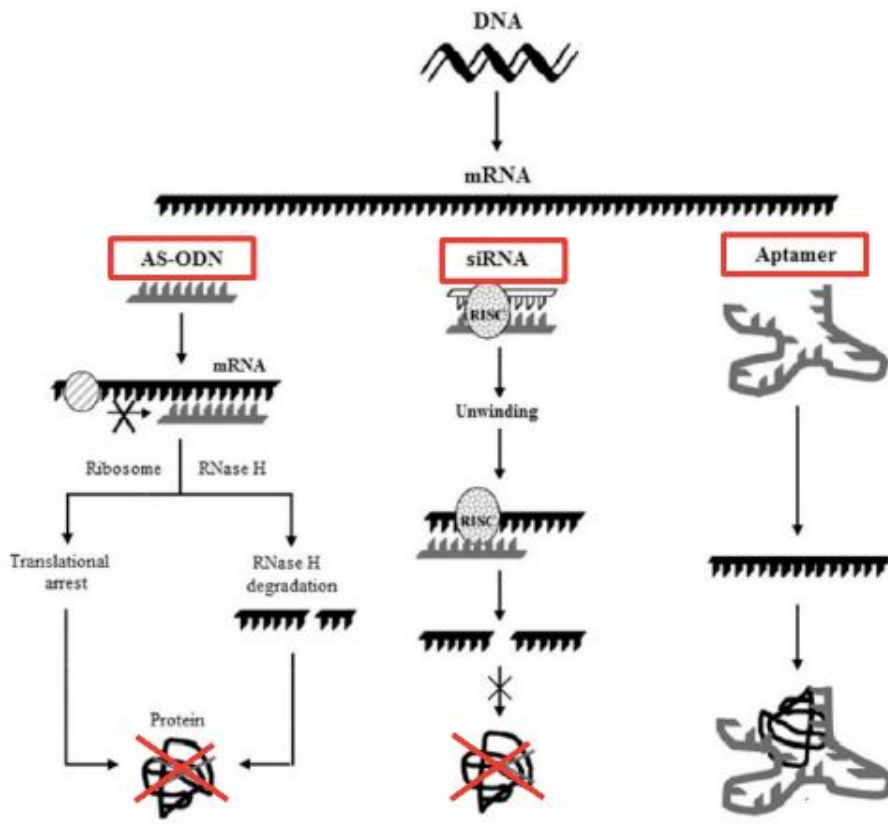
De la même façon, nous avons des médicaments synthétisés par ce type d'approche notamment un médicament utilisé dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. C'est un aptamère qui va reconnaître une protéine, qui est un facteur de croissance appelé VEGF (vascular endothelial growth factor). VEGF va induire la formation de nouveaux vaisseaux. Il est normalement capable de se fixer sur des récepteurs dont l'activation va induire l'angiogenèse c'est-à-dire la formation de vaisseaux sanguins. Et cette maladie cause des pertes de vision centrale dues à une production exagérée de vaisseaux sanguins au niveau de la choroïde, on va donc inhiber l'angiogenèse en essayant d'inhiber la fixation du facteur de croissance sur son récepteur grâce à l'aptamère qui va venir reconnaître ce facteur de croissance. Lorsqu'ils seront fixés, cette protéine ne pourra plus venir activer son récepteur.



Nous avons donc un médicament qui en bloquant le VEGF va empêcher l'angiogenèse pathologique et qui permet de traiter les patients.

### F: Différentes stratégies pour inhiber une protéine

Nous avons trois possibilités , les antisens , les shRNA ou siRNA et les aptamer.



## III. Thérapie génique ex-vivo

### A . Les différentes étapes de la thérapie génique ex-vivo

#### Définition :

On va utiliser des cellules que l'on va prélever chez un patient, que l'on va modifier ex-vivo, puis que l'on va réimplanter chez le patient pour avoir un effet thérapeutique.

On va utiliser de la **thérapie génique** et aussi de la **thérapie cellulaire**.

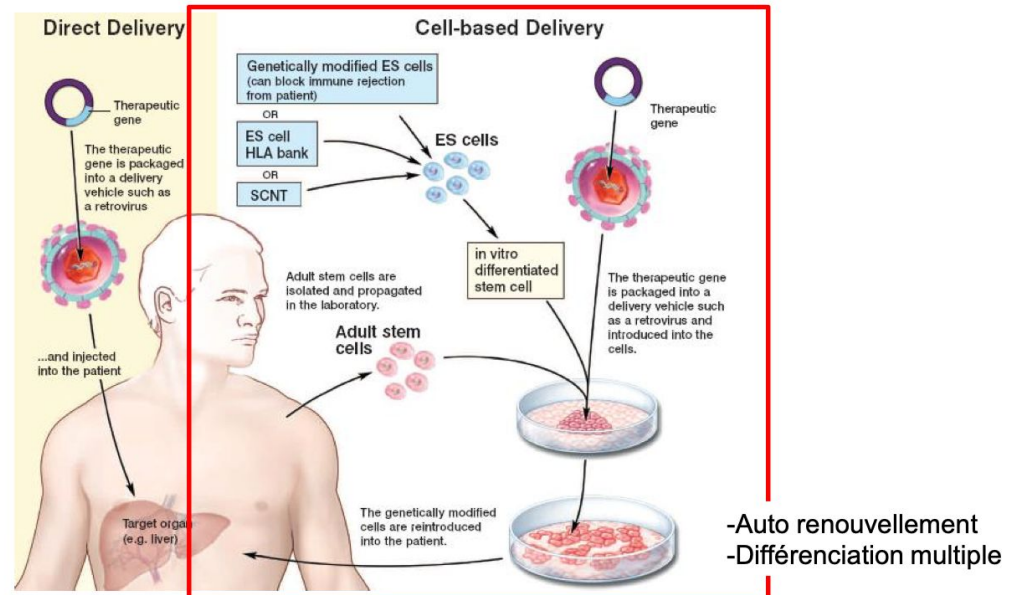
Nous avons vu en paces que certaines maladies commencent à être traitées comme cela.

On va voir comment un des premiers médicaments a été accepté et créé grâce à ce type de stratégie de thérapie génique ex-vivo.

Lorsqu'on parle de ce type de thérapie, nous allons voir qu'il y a deux problématiques :

- Transfert de gènes
- Utilisation de cellules pour faire de la thérapie cellulaire.

### Avantage de l'utilisation des cellules souches pour la thérapie génique ex vivo



### B. Cellules utilisables

La plupart des médicaments qui sont réalisés sur cette thématique vont utiliser des **cellules souches adultes**, et elles vont être transformées génétiquement ex-vivo. Les cellules souches sont utilisées car elles possèdent deux propriétés :

- **Autorenouvellement**, c'est-à-dire qu'elles vont pouvoir se diviser à l'identique sans partir dans une voie de la différenciation.
- **Différenciation** en plusieurs types cellulaires et différentes lignées.

Lorsque l'on parle de cellule que l'on peut utiliser en thérapie cellulaire, on parle de cellule souche mais attention il y a une **réglementation** bien précise, la **loi de bioéthique** : En France on ne **peut pas utiliser des cellules souches embryonnaires et fœtales**.

Autre possibilité, on peut utiliser des cellules différenciées, c'est ce qu'on l'on fait lorsque l'on fait des greffes de peau chez les grands brûlés, ou alors lorsqu'on va utiliser des cellules immunitaires et la encore, il y a des nouveaux médicaments qui sont sortis et on va parler de la stratégie des **CAR-T cells**.

Cependant l'utilisation des cellules souches adultes reste majoritaire.

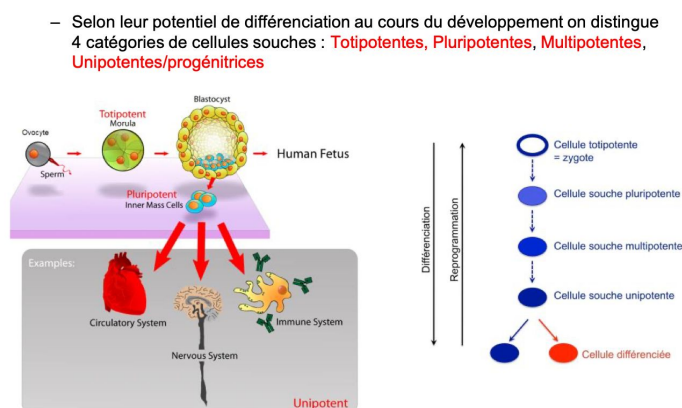
Attention lorsqu'on parle de cellules souches, il existe **plusieurs types de cellules souches**, selon leurs potentiels de différenciation. Nous avons **4 catégories différentes** de cellules souches :

- Totipotente
- Pluripotente
- Multipotente
- Unipotente

Toutes ces cellules ont des propriétés des cellules souches mais des propriétés de différenciation différentes.

**Rappel pages** : lorsqu'on a une cellule sous forme de zygote, donc après la fécondation, on a une cellule totipotente, c'est à dire pendant les premiers stades après fécondation et notamment jusqu'au stade de la morula, si on prélève une cellule à ce stade, on a des cellules souche totipotentes. Si on continue le développement de cet embryon, on va arriver à un autre stade, le stade de blastocyste, ou les cellules souches, ici représentées en bleu, sont les cellules de la masse interne du blastocyste, et elles auront des propriétés pluripotentes.

Si on continue, on va voir des cellules souches, et notamment chez l'adulte, qui seront soit multipotentes, soit unipotentes.



En **France** les **cellules souches embryonnaires humaines** sont donc **interdites**, c'est régi par la loi de bioéthique (sortie en 2006). Cette loi interdit toujours l'utilisation de ces cellules souches embryonnaires humaines pour faire de la thérapie. Il **existe des dérogations** pour faire de la **recherche** de ces cellules souches.

En revanche, il y a des pays où nous pouvons utiliser ces cellules souches embryonnaires, notamment aux Etats-unis.

En France c'est interdit car lorsque l'on veut les récupérer, il va falloir les récupérer sur un embryon au stade de blastocyste, pour cela, il va nous falloir un ovule fertilisé, laisser se développer cet embryon jusqu'à ce stade là, ensuite au stade de blastocyste, on peut récupérer ces cellules et les mettre en culture. *Et là, ces cellules sont utilisées dans certains pays, car elles sont pluripotentes, elles ont la propriété de se différencier dans tous les types cellulaires.*

Le problème éthique qu'il y a, est qu'au stade de blastocyste, il est déjà considéré comme un embryon, or c'est interdit, car si on prélève les cellules de ce blastocyste, il meurt.

Ce que l'on pourrait faire, et c'est ce qui est fait dans d'autres pays, c'est d'utiliser une FIV (car on obtient plusieurs embryons) et lorsqu'on va obtenir ces différents embryons in-vitro surnuméraires, c'est-à-dire ceux qui ne sont pas implantés chez la femme, ils vont être stockés et congelés.

Ils pourraient alors être utilisés pour obtenir des cellules souches pluripotentes. Cependant en France nous ne pouvons pas utiliser ces embryons surnuméraires pour autre chose que la FIV. Ces cellules sont utilisées dans certains pays parce qu'elles sont pluripotentes et peuvent donc se différencier en n'importe quel type cellulaire.

En **France** ce procédé est donc **interdit, sauf dérogations** pour réaliser des études en **recherches**, en effet certains laboratoires en France vont avoir des dérogations pour pouvoir faire ce type de développement (avec l'accord du couple qui font dons de leurs embryons surnuméraires après une FIV).

On a également une **deuxième possibilité** pour faire des cellules souches embryonnaires, c'est de **faire des transferts nucléaires**. Nous pouvons utiliser le transfert nucléaire, soit pour faire des animaux transgéniques, soit pour faire la même chose chez l'homme mais évidemment, ce clonage encore plus thérapeutique, là encore, est interdit chez l'homme.

**Cellules souches foetales** également **interdites** puisque on est à un stade encore plus évolué que l'embryon.

Remarque : lorsqu'on parle de cellules souches foetales, on a des **cellules** qui sont notamment dans le **sang de cordon**, elles ont une **origine embryonnaire** mais pourtant elles peuvent être considérées comme des cellules souches foetales. Et ces cellules du sang de cordon, **on a le droit de les utiliser en France**. Il existe donc des banques de cellules souches de sang de cordons qui sont régies par l'établissement français du sang.

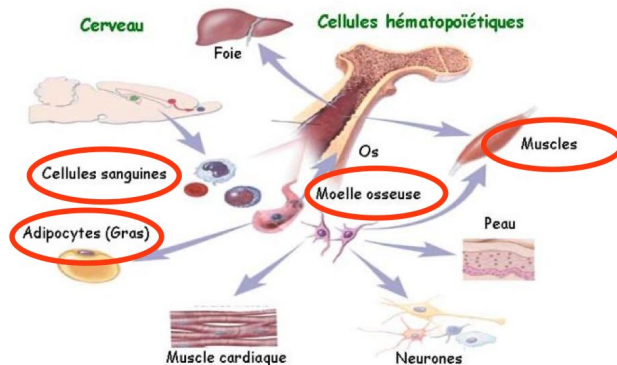
Ces prélèvements se font à l'hôpital, et elles peuvent être utilisées et sont notamment de plus en plus utilisées en onco-hématologie pour faire des greffes de cellules souches.

Enfin, dernier type de cellules souches : les **cellules souches adultes**.

Sur ces cellules, pas de problème éthique puisqu'on va les prélever chez l'Homme adulte, on ne touche ni à l'embryon ni au fœtus.

### Cellules souches adultes :

- Différentes sources possibles : cellules souches hématop, précurseurs endothéliaux, cellules mésenchymateuses
- pas de problème éthique, la seule thérapie avec cellules souches autorisée en France



On a différents tissus qui contiennent des cellules souches mais celles qui sont actuellement, les plus utilisées pour faire de la thérapie cellulaire sont les cellules souches issues de la moelle osseuse, qui contiennent les cellules hématopoïétiques.

### Protocoles cliniques de **thérapie génique ex vivo**

Il y a 3-4 ans, le premier médicament utilisant cette thérapie ex-vivo a été mis sur le marché en France et en Europe.

Ce médicament est une fraction cellulaire autologue enrichie en cellules CD34+ qui ont été transduites avec un rétrovirus qui code pour un gène que l'on appelle ADA.

Il s'agit du premier médicament qui est sorti sur le marché, qui utilise des souches adultes, à savoir les cellules souches hématopoïétiques CD34+, qui ont vont être modifiées par un rétrovirus qui contient la séquence d'un gène qui code pour l'enzyme ADA.

Il s'agit donc d'une **thérapie cellulaire couplée à une thérapie génique**.

Ces cellules souche hématopoïétiques CD34+, sont capables de donner des globules rouges, des globules blancs, toutes les cellules de l'immunités (LT et LB), et peuvent aussi donner des mégacaryocytes. Ce sont des **cellules souches adultes et multipotentes**.

Cette cellule, on va pouvoir la prélever et la modifier. Or dans cette maladie qui est l'ADA, ils ont prélevé des cellules souches hématopoïétiques, les ont modifiées ex vivo et les ont réinjectées chez le patient.

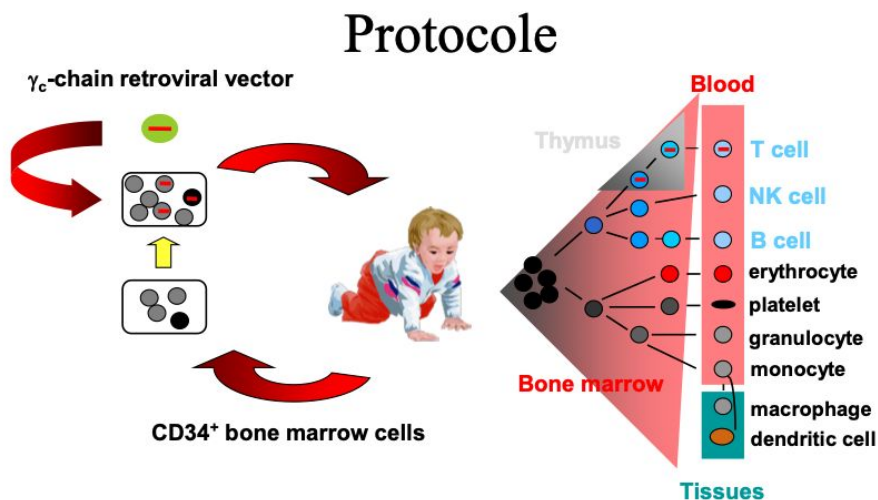
Ce médicament est sorti en 2016 et le succès de ce médicament provient d'un tas d'études cliniques qui ont été faites sur une maladie, la maladie des enfants bulles.

### DICS-X : enfant bulle (déficit immunitaire sévère lié au X)

- Absence de Lymphocytes T
- Maladie héréditaire, liée à l'X, mutation du gène codant pour la sous unité  $\gamma$  du récepteur aux cytokines 2, 4, 7, 9, et 15
- France en 1999 : protocole de thérapie génique (10 enfants)  
Alain Fischer et Marina Cavazzana-Calvo, Necker, Paris



Les **enfants bulles** sont des enfants qui ont un **déficit immunitaire**, ils n'ont **pas** de **lymphocytes T** car on a une mutation sur un gène qui va coder pour un récepteur aux cytokines. Ces lymphocytes T vont être totalement immatures. Ces enfants n'ont donc pas de lymphocytes T et de lymphocytes NK matures, et donc ils n'ont pas d'immunité.



On pourrait faire de la greffe de moelle à partir de cellules souches hématopoïétiques, venant d'un donneur, qui vont reconstituer la moelle osseuse de cet enfant et redonner les cellules de la lignée hématopoïétique. Le problème est qu'on a des enfants qui n'ont pas de donneur géno-identiques, c'est-à-dire qu'on est pas capable de les

greffer. Si on ne greffe pas ces enfants, il n'y a aucune option thérapeutique, ils ne pourront jamais avoir une immunité.

La **stratégie** est donc de **collecter** les **cellules souches hématopoïétiques**, soit à partir du sang circulant, soit directement dans la moelle. De les **isoler**, puis **en culture** de les **modifier**. Et finalement, les **réimplanter** (une fois que ces cellules auront été modifiées de façon à avoir ce fameux gène de récepteur aux cytokines) chez l'enfant qui aura reçu au préalable une aplasie de la moelle. Les modifications se font ex-vivo, on sélectionne les cellules qui ont bien intégré le transgène et on va ré-administrer des cellules souches modifiées à cet enfant. Les cellules que l'on va réimplanter vont venir recoloniser la moelle osseuse de l'enfant. Si tout va bien, il va récupérer une immunité.

*La première étude en 2001 concernait 10 enfants, et sur les 10, 7 ont été soignés de façon définitive, 1 est malheureusement mort, et deux ont développé une leucémie. Les études cliniques ont donc été tout de suite stoppées. Et le but était de comprendre pourquoi cela a marché sur les uns et pas sur les autres.*

Le **problème** chez ces 3 patients a été qu'on a eu une **inhibition de l'oncogène par l'insertion du transgène**. En effet cette intégration se faisait au hasard et malheureusement, chez ces trois patients, l'intégration s'est faite dans une région qui a levé l'inhibition de l'oncogène. Donc certes on a réintroduit le gène qui nous intéressait mais on a aussi induit des cancers.

Il a fallu travailler afin que maintenant, nous sachions exactement où l'on introduit le gène dans le génome. Cela ne se fait plus de façon aléatoire.

Ainsi plus de 10 ans après, ce type d'étude clinique a été repris et a permis de développer en 2016, ce type de **traitement qui fonctionne maintenant très bien**.

Dans toutes les pathologies qui ont pour cause un gène muté, on peut se dire qu'on peut utiliser la même stratégie. C'est-à-dire utiliser des cellules souches qui proviennent du patient, qu'on a modifié génétiquement et que l'on va réintroduire par greffe de cellules souches hématopoïétiques.

On a tout un tas d'études cliniques qui sont sorties, basées sur cette stratégie. Notamment une qui traite les  **$\beta$ -thalassémie** (mutations qui concernent les chaînes de globines des globules rouges). On va pouvoir avoir la même stratégie, prélever une cellule souche hématopoïétique, la modifier génétiquement ex-vivo, puis la réimplanter chez le patient.

### Thérapie CAR-T cells

On peut aussi utiliser la technologie des CAR-T cells, cependant ce sont des **thérapies** qui coûtent **très chères**. Ici la stratégie est qu'au lieu de prélever des cellules souches hématopoïétiques, on va **prélever** chez un patient des **cellules T**, que l'on va **modifier** génétiquement **ex-vivo**, et notamment pour qu'elle **puisse reconnaître spécifiquement** un **antigène** sur une **cellule tumorale**.

Le principe ici est que cette cellule T modifiée va reconnaître l'antigène sur la cellule tumorale, et ça va **détruire de façon spécifique la cellule** qui va exprimer l'antigène. Ainsi de la même façon on prélève une cellule et on la modifie génétiquement. Cette **thérapie est en plein essor** et permet de traiter certains cancers. On a pour l'instant deux médicaments qui sont basés sur cette thérapie et qui sont acceptés et utilisés en France et en Europe.

### IV. Conclusion :

Lorsque l'on parle de cette **thérapie génique**, il faut comprendre qu'il y a **deux types** de thérapies. Une thérapie **ex-vivo** et une thérapie **in-vivo**.

Il y a de plus en plus de médicaments issus de ces stratégies. On a des oligo antisens et siRNA (avoir compris la différence et le principe d'action de ces molécules). Pas mal de médicaments sont encore en phase clinique et prêt à aller en développement.

Lorsqu'on parle de thérapie génique ex-vivo, on a qu'un seul médicament actuellement qui est sorti, mais on sait maintenant que ça peut marcher. On a maintenant des études cliniques qui sortent en utilisant ces cellules souches, et notamment les cellules souches hématopoïétiques.

Actuellement les Big-Pharma investissent énormément dans la thérapie cellulaire, que ce soit pour les cellules souches mais aussi pour faire de l'immunothérapie, par les thérapie CAR-T cells.

Il y a donc beaucoup d'espoir avec ces thérapies cellulaires couplées aux thérapies géniques, mais il ne faut pas oublier que ce sont des thérapies compliquées, qu'il y a encore des défis technologiques et scientifiques à relever.

Et le dernier problème de ces thérapies est le prix que les industriels demandent pour faire ce type de médicaments.