

PHARMAGAZINE

N°6

CRISPR-Cas9:

RÉVOLUTION DANS LE TRAITEMENT
DE LA DRÉPANOCYTOSE

La thérapie génique est une approche médicale qui consiste à modifier ou remplacer un gène défectueux dans les cellules d'un patient afin de traiter une maladie génétique, un cancer ou un trouble immunitaire. Une des techniques les plus révolutionnaires dans ce domaine est CRISPR-Cas9...

Today, the concept of specific receptors for drugs and transmitters is central to pharmacology. A century ago, this idea faced strong resistance in the scientific community. Paul Ehrlich was the first to develop a detailed theory around the receptor concept. His

"Magic Bullet"

**Douleur Aigue:
Une nouvelle thérapie
non opioïde émergente**

Sommaire

Présentation de l'association.....	page 2
Article 1: Douleur aiguë: Une nouvelle thérapie non opioïde.....	page 4
Article 2: Paul Ehrlich and the magic bullet.....	page 10
Article 3: CRISPR Cas9: une révolution dans le traitement de la drépanocytose.....	page 14

Présentation de l'association



Innovamed est une association à but éducatif, scientifique et culturel fondée en 2018 sous l'initiative du Dr Fares Ben Massoud.

L'organisation se structure autour d'un conseil d'administration, d'un bureau exécutif, d'un club de recherche et de quatre comités spécialisés : le comité de développement pharmaceutique, le comité d'innovation en médecine dentaire, le comité de biotechnologie et le comité de médecine.

Les membres du bureau, des sous-comités, ainsi que ceux du club de recherche, organisent régulièrement des événements scientifiques et culturels destinés aux étudiants du domaine de la santé. Ces initiatives visent à enrichir leurs connaissances pratiques, à renforcer leur connexion avec les professionnels du secteur, et à les accompagner dans l'orientation de leur future carrière.

Présentation du club de recherche

Le club de recherche de l'Innovamed vise à accompagner les étudiants dans leur découverte du monde de la recherche scientifique, en leur offrant les outils nécessaires pour y entrer avec assurance. Grâce à des projets comme le Pharmagazine, une revue rédigée par les membres du club, ainsi qu'un ensemble d'ateliers et de formations pratiques, le club permet aux étudiants de se familiariser avec les méthodes, techniques et exigences du domaine.

DOULEUR AIGUË

une nouvelle thérapie non opioïde émergente

INTRODUCTION :

La douleur aiguë constitue un problème de santé majeur, et la quête de traitements efficaces, ciblés et présentant moins d'effets indésirables a mobilisé plus de deux décennies de recherche. Ce n'est que récemment que des avancées significatives dans l'étude des canaux sodiques, en particulier les bloqueurs sélectifs de l'isoforme Nav1.8, ont conduit au développement de la Suzétrigine (VX-548), un inhibiteur puissant et sélectif de Nav1.8, ayant démontré une efficacité clinique remarquable et un profil de sécurité favorable dans plusieurs études sur la douleur aiguë. Cet article se propose de détailler le mécanisme d'action de la Suzétrigine, de retracer les étapes clés de son développement et d'établir une comparaison avec les caractéristiques des médicaments non opioïdes déjà disponibles sur le marché.

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

VIPR(Voltage Ion Probe Reader):

Pour développer cette nouvelle molécule, des tests fonctionnels à haut débit ont été utilisés, basés sur le principe selon lequel les protéines de transport d'ions, notamment les canaux, les transporteurs et les pompes, jouent un rôle central dans la bioénergétique cellulaire, l'excitabilité et de nombreuses autres fonctions biologiques. Des méthodes simples et robustes permettant de détecter l'activité de transport d'ions dans les systèmes natifs et hétérologues sont essentielles pour une analyse fonctionnelle rapide et la découverte de médicaments ciblant ces protéines, souvent difficiles mais cruciales.

Nous présentons ici **les sondes fluorescentes compatibles avec les cellules**, les tests fonctionnels et l'instrumentation VIPR (**fig.2**), qui permettent de surveiller en temps réel l'activité des cibles et de filtrer de vastes bibliothèques chimiques à la recherche de modulateurs puissants et sélectifs. Les sondes appliquées de manière exogène, qui mesurent des paramètres tels que le potentiel de membrane, le Ca²⁺, le Cl⁻ et le pH, sont également abordées. Enfin, les tests FRET (Transfert d'Énergie par Résonance de Fluorescence) (**fig.3**), adaptés au criblage à haut débit, sont décrits pour leur capacité à évaluer l'activité des canaux ioniques à la fois dans des cellules individuelles et sur des formats de plaques.

HISTORIQUE ET DÉVELOPPEMENT:

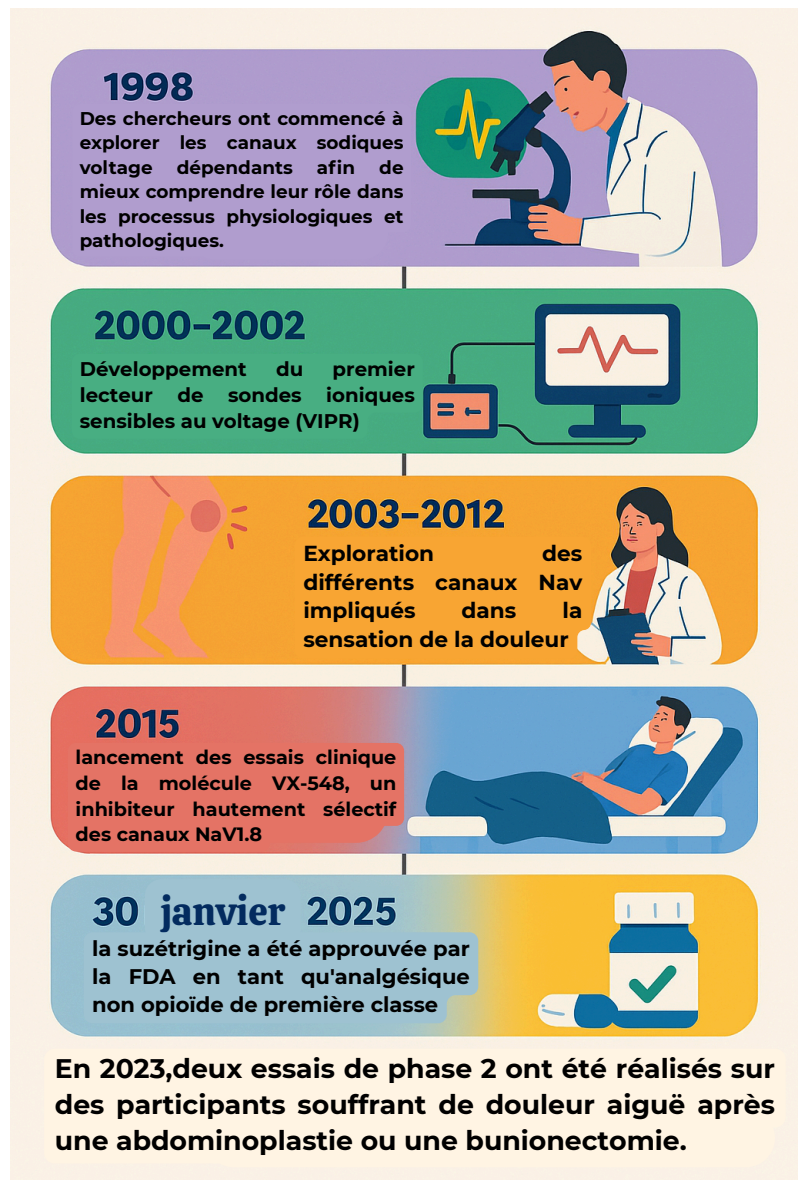


Fig.1: Les étapes de développement du médicament au fil des années

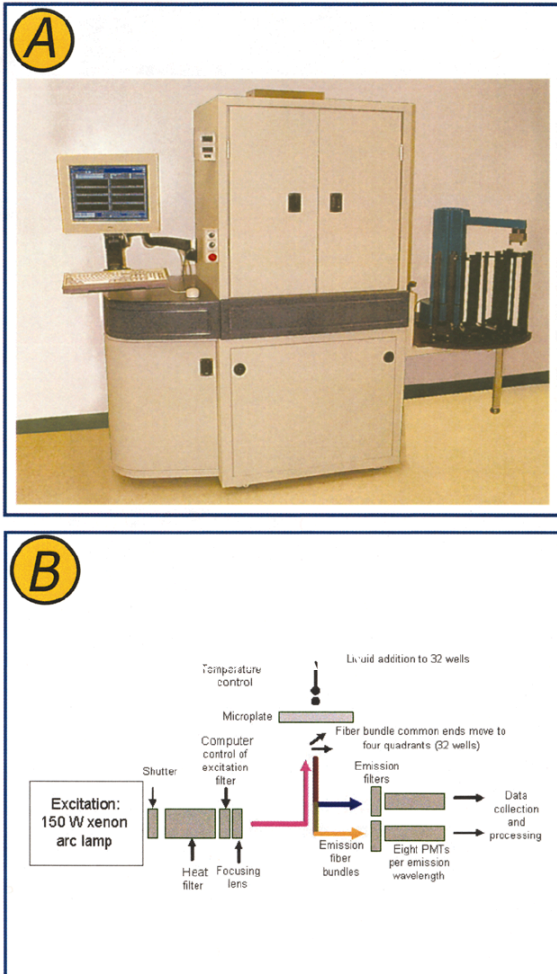


Fig.2: l'instrumentation VIPR

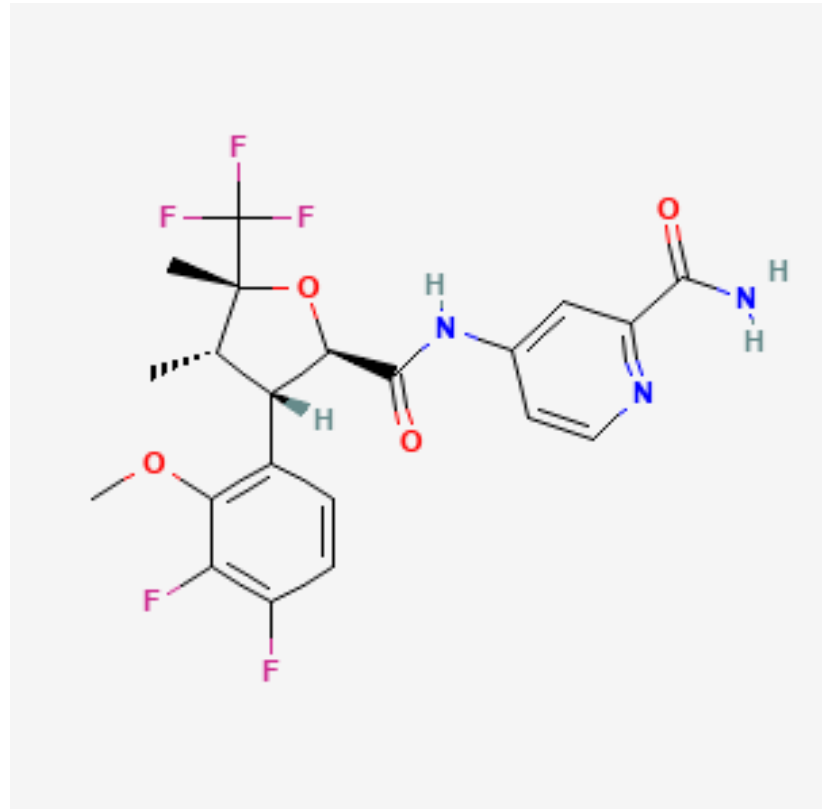
PROPRIÉTÉS DU MÉDICAMENT:

Mécanisme d'action:

Lorsque vous subissez une blessure ou une intervention chirurgicale, votre corps génère des signaux de douleur qui se propagent le long de vos nerfs jusqu'à votre cerveau. Ce n'est qu'une fois ces signaux reçus par le cerveau que la douleur est perçue.

La Suzétrigine (VX-548) agit en réduisant ces signaux de douleur avant qu'ils n'atteignent le cerveau, empêchant ainsi leur perception. Cette molécule cible spécifiquement le canal sodique NaV1.8, présent dans le système nerveux périphérique, mais absent du cerveau. En agissant uniquement sur ce canal nerveux spécifique, elle diminue efficacement la transmission des signaux douloureux sans affecter les autres tissus du corps.

Le fait que NaV1.8 ne soit pas exprimé dans le cerveau confère à la Suzétrigine un effet ciblé, réduisant le risque d'effets secondaires indésirables et, surtout, sans risque de dépendance, contrairement à de nombreux analgésiques traditionnels.



Structure:

- **Nom générique:** Suzétrigine
- **Nom de spécialité:** JOURNAVX
- **Formule chimique:** C₂₁H₂₀F₅N₃O₄
- **Poids moléculaire:** 473.4 g/mol
- **Nom selon la nomenclature internationale:** 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-methoxyphenyl)-4,5-dimethyl-5-(trifluoromethyl)oxolane-2-carbonyl]amino]pyridine-2-carboxamide

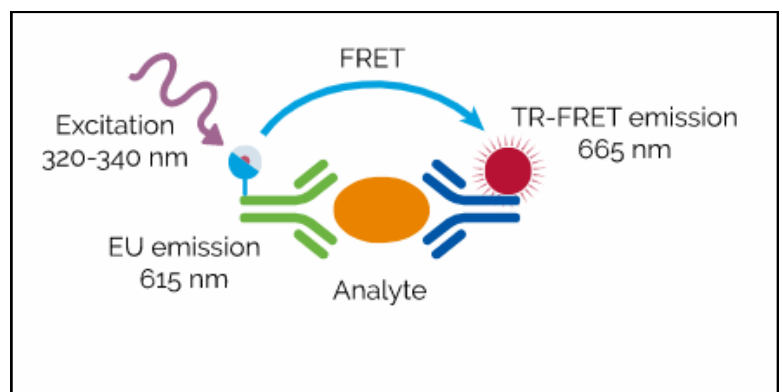


Fig.3: Principe des tests FRET (Transfert d'Énergie par Résonance de Fluorescence)

les paramètres pharmacocinétiques de la Suzétrigine et son métabolite actif le M6-SUZ:

Effet de l'alimentation:

L'administration de 100 mg du médicament (la première dose) avec un repas riche en graisses, un repas modérément gras et un repas faiblement gras a entraîné une diminution des concentrations initiales de suzétrigine et de M6-SUZ par rapport à un état à jeun.

Le Tmax médian de la suzétrigine et du M6-SUZ à jeun était respectivement de 3 heures et de 8 à 10 heures. Lorsqu'il était administré à jeun (repas riche en graisses ou repas modérément gras), le Tmax médian de la suzétrigine était retardé à 5 heures et le Tmax médian du M6-SUZ était retardé à 24 heures.

La Cmax et l'ASC de la suzétrigine et du M6-SUZ n'ont été affectées par aucune des conditions alimentaires, y compris un repas riche en graisses consommé une heure après l'administration de Suzétrigine.

L'administration de la deuxième dose de JOURNAVX de 50 mg avec ou sans égard aux repas ne devrait pas affecter les expositions systémiques à la suzétrigine et au M6-SUZ.

Populations spécifiques:

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de la suzétrigine et du M6-SUZ n'a été observée en fonction de l'âge (18-75 ans), du sexe, du poids corporel (44-126 kg), de la race et de l'insuffisance rénale (DFGe \geq 15 mL/min). L'effet de l'insuffisance rénale avec DFGe < 15 mL/min sur la pharmacocinétique de la suzétrigine et du M6-SUZ est inconnu.

Patients atteints d'insuffisance hépatique:

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de la suzétrigine et du M6-SUZ n'a été observée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique de la suzétrigine et du M6-SUZ est inconnu.

	Suzetrigine	M6-SUZ
Cmax (CV%), µg/mL	0.62 (27.7%)	1.5 (24.5%)
temps jusqu'à 90% de l'état d'équilibre (jours)	3	5
Absorption (Tmax,heures)	3h	10h
Distribution (L)	495	NA
liaison aux proteines plasmatiques	99%	96%
elimination : t1/2, heures	23.6	33
métabolisme	CYP3A	CYP3A
excrétion	Fèces: 49.9% Urine: 44.0%	

Comparaison des effets indésirables de la suzétrigine par rapport aux autres antalgiques non opioïdes :

Suzétrigine:

Prurit
Spasme musculaire
Eruption cutanée
Augmentation de la Concentration sanguine de la créatine phosphokinase
Infertilité

Paracétamol

Complications rénales
Complications infectieuses graves
Toxiques pour le fœtus en cas d'exposition à partir du début du 6ème mois de grossesse

Groupe I

Etomidate

Propofol

Barbiturique

Mvt anormaux et myocloniques
Dépression respiratoire
Nausées et vomissement

Etomidate = inhibition de la synthèse des stéroïdes par les corticosurrénales

Propofol = état de choc, Dépression respiratoire, Rhabdomyolyse et acidose lactique

Barbiturique = apnée et bronchospasmes

Groupe II

Kétamine

Protoxyde d'azote

Cyclopropane

Xénon

Kétamine = Tachycardie, HTA, hypersalivation, cauchemars, hallucinations délire prolongé, état de choc

Cyclopropane = vertige, nausées, vomissement

Protoxyde d'azote = dépression centrale, euphorie, paresthésie, étourdissements, sédation, anémie mégaloblastique, dommages de l'oreille moyenne et la rupture des tympans

Groupe III

Halothane/Enflurane/Isoflurane/Sevoflurane/Desflurane

Tout dépend de la dose

Hypotension et dépression cardiaque
Arythmie cardiaque et hépatotoxicité et toxicité rénale
dépression respiratoire, hyperthermie maligne

Comparaison des contre-indications de la suzétrigine par rapport aux autres antalgiques non opioïdes :

Suzétrigine

- insuffisance hépatique
- femme enceinte
- femme allaitante

Paracétamol:

- Insuffisance hépatiques
- Femme enceinte à partir du 6ème mois de grossesse (24 semaine déaménorrhée)
- Association à des AINS

Groupe I:

- Hypersensibilité aux substances actives
- Porphyries
- Insuffisance respiratoire sévère
- En association avec l'alcool, contraceptifs
- Allaitement

Groupe II:

- Hypersensibilité aux substances actives
- Insuffisance hépatique
- insuffisance rénale

Groupe III:

- Hypersensibilité aux agents anesthésiques volatils.
- Patients ayant des antécédents, personnels ou familiaux, d'hyperthermie maligne.
- Patients ayant présenté une atteinte hépatique, un ictère, une fièvre inexplicquée ou une éosinophilie après administration d'un anesthésique halogéné

CONCLUSION :

En conclusion, la suzétrigine incarne une avancée thérapeutique majeure dans le traitement de la douleur, offrant une alternative non opioïde efficace et sans risque de dépendance. Cependant, le développement et l'administration de cette molécule reposent sur un protocole complexe, ce qui limite sa disponibilité et augmente son coût. Il serait essentiel, à l'avenir, de poursuivre les efforts d'optimisation afin de simplifier les procédures de fabrication et de réduire les coûts. Cela permettrait de rendre ce médicament plus accessible, notamment dans des pays comme la Tunisie, où l'accès à des traitements innovants reste souvent restreint.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Jeremiah D. Osteen: Pharmacology and Mechanism of Action of Suzetrigine, a Potent and Selective Nav1.8 Pain Signal Inhibitor for the Treatment of Moderate to Severe Pain (2025)
2. Jesús E González, Michael P Maher: Cellular fluorescent indicators and voltage/ion probe reader (VIPR) tools for ion channel and receptor drug discovery (2002)
3. Uhlén M, et al. Tissue-based map of the human proteome. Science. 2015
4. Michael E Kort: Discovery and biological evaluation of 5-aryl-2-furfuramides, potent and selective blockers of the Nav1.8 sodium channel with efficacy in models of neuropathic and inflammatory pain (2008)
5. John M Gilchrist: Pharmacologic Characterization of LTGO-33, a Selective Small Molecule Inhibitor of the Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.8 with a Unique Mechanism of Action(2024)
6. Shaila Hameed: Nav1.7 and Nav1.8: Role in the pathophysiology of pain (2019)
7. Jim Jones :Selective Inhibition of Nav1.8 with VX-548 for Acute Pain (2023)

ÉDITEURS:

Mohamed Gmati-étudiant en 5^{ème} année pharmacie

Imen Zehri- étudiante en 4^{ème} année pharmacie

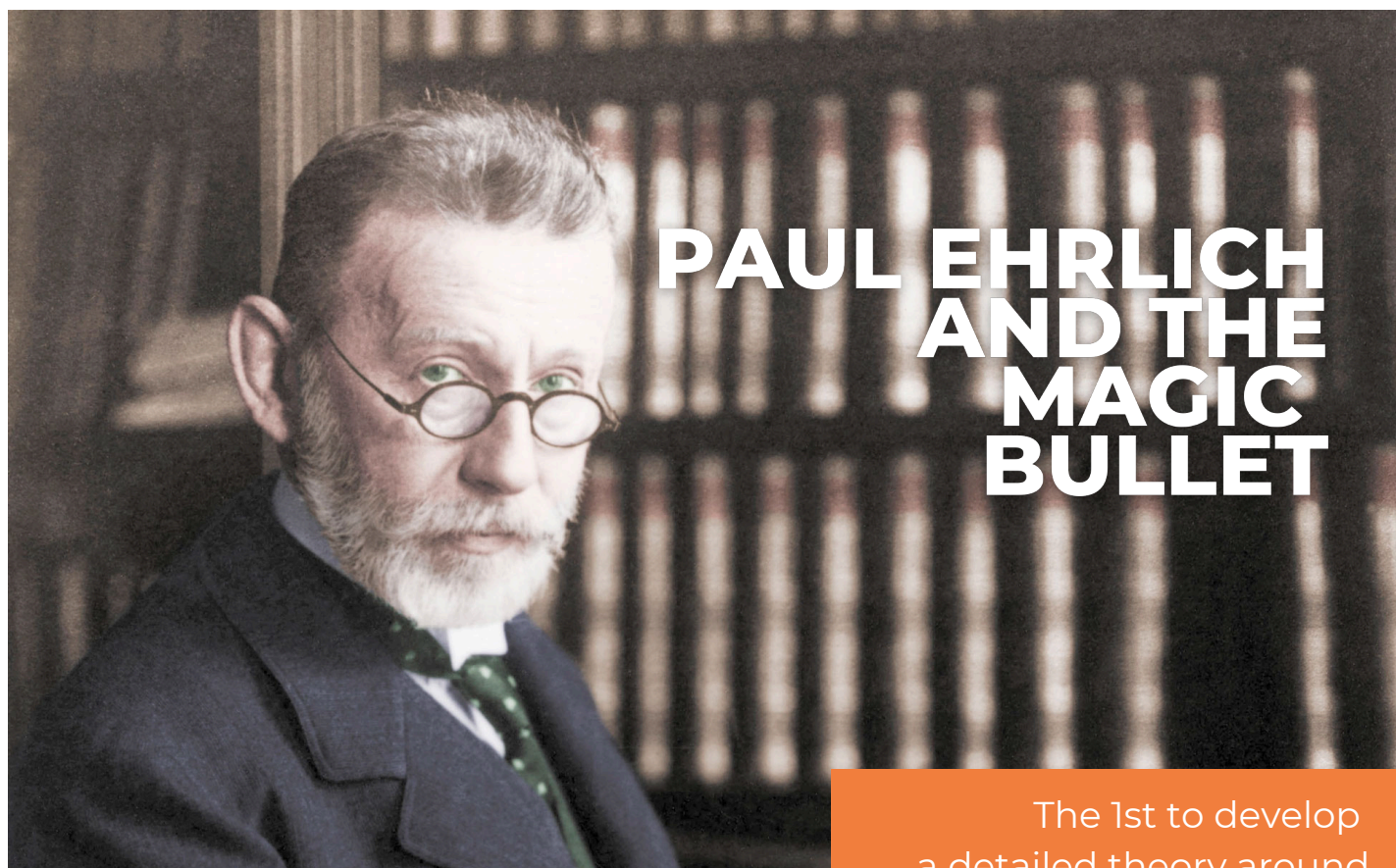


Yosr Zouari- étudiante en 4^{ème} année pharmacie

Nawres Werghemmi-étudiante en 4^{ème} année pharmacie



Mayssa Zarglayoun- étudiante en 4^{ème} année pharmacie



PAUL EHRlich AND THE MAGIC BULLET

The 1st to develop
a detailed theory around
the receptor concept

Today, the concept of specific receptors for drugs and transmitters is central to pharmacology. A century ago, this idea faced strong resistance in the scientific community

Paul Ehrlich was the first to develop a detailed theory around the receptor concept. His "magic bullets," like Salvarsan for syphilis, showcased his principle of "selective affinity"—killing the disease-causing germ without harming the body [1]. This breakthrough brought him fame and paved the way for advancements like sulfonamides, antibiotics, and modern antitumor drugs, including recombinant peptides and targeted therapies using monoclonal antibodies.

As a young medical student, Ehrlich became fascinated with using dyes to stain animal cells and tissues. He noticed that certain cells absorbed specific colors while rejecting others [2]. This observation likely planted the seed for his "specific affinity" concept, which later formed the basis of his theories on immune response and experimental therapeutics [3].

In 1888,

Ehrlich left his clinical position to focus on immunology. He studied the interactions between bacterial toxins and antitoxins, or antibodies, produced in the blood. His insights into the molecular interactions of toxins and antitoxins laid the groundwork for his receptor theory [4]. He proposed that specific receptors, which he called "side chains," bind to antigens, such as the haptophore of a toxin. He suggested these receptors could be attached to cells or released into the bloodstream in response to antigens.

Ehrlich's side-chain theory became a cornerstone of immunology. In 1900, he replaced the term "side chain" with "receptor." He believed "magic bullets" should maximize toxicity against parasites while minimizing harm to the host [5].

yet, like all grand visions, the magic bullet concept is not without its shadows. The magic bullet, for all its brilliance, encounters limits—boundaries etched by the complexity of life itself.

Limitations:

Pathogen Resistance:

The emergence of bacterial and viral resistance represents a major limitation. Genetic mutations or the acquisition of resistance genes enable pathogens to evade targeted treatments.

Selectivity and Off-Target Effects:

While Ehrlich's magic bullet concept emphasizes specificity, achieving perfect selectivity is difficult. Many drugs, especially small molecules, can interact with unintended targets, leading to off-target effects and toxicity.

Disease Complexity:

Certain pathologies, such as cancer or chronic viral infections (e.g., HIV), involve multiple and heterogeneous biological processes. A single therapeutic target is often insufficient. For example, HIV requires a combination of drugs (antiretroviral therapy) to prevent its rapid propagation and mutation.

Unintended Side Effects:

Despite their specificity, some targeted therapies may interact with proteins or processes similar to the initial target. This can lead to adverse effects; for instance, kinase inhibitors used in oncology may disrupt other essential cellular pathways, resulting in toxicity or immune reaction

Even in the face of doubt, research on the "Magic Bullet" theory has never ceased. Researchers have continued to examine its efficacy and validity despite persistent uncertainties, several groundbreaking achievements have drawn their intellectual momentum from the magic bullet concept.

Modern applications:

CRISPR/Cas9:

CRISPR/Cas9 is a gene-editing tool that was initially discovered as a component of the adaptive immune system in prokaryotes. It holds promising potential for the treatment of infectious diseases. This technology is capable of inducing genetic deletions or insertions, making it a valuable tool for identifying novel drug targets through genetic screening. CRISPR/Cas9 can target both pathogens and host cells, enabling the discovery of key regulators of infection and potential therapeutic targets.

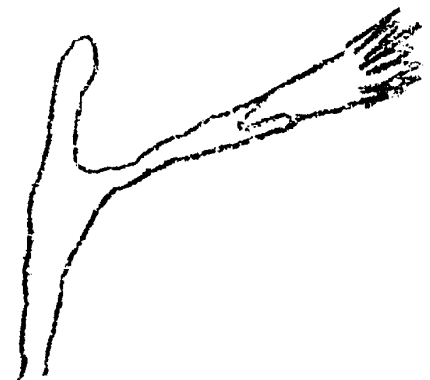


Fig.1: The amboceptor. A substance (on the right) is bound to one of the two binding sites of the side chain. Hitherto unpublished sketch by Paul Ehrlich, 1901. Courtesy of the Rockefeller Archive Center, New York.



fig.2: Paul Ehrlich's Magic Bullet: Salvarsan 606 by The Historical Marketplace

This technology has played a pivotal role in vaccine development and the creation of next-generation antimicrobial agents.

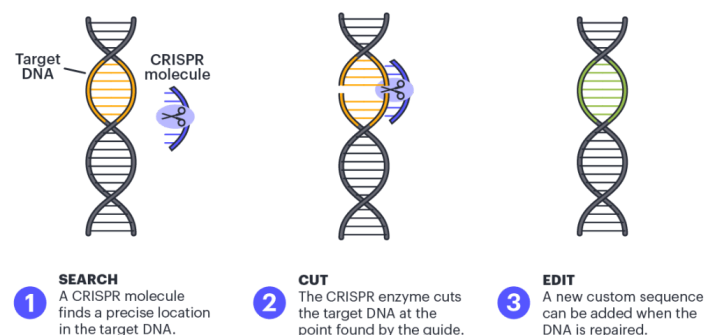


fig.3: Protocole CRISPR Cas9

Small molecule inhibitors:

These are small molecules, specifically tyrosine kinase inhibitors. These molecules are used for targeted cancer treatment. The key element is the development of tyrosine kinase inhibitors, which are highly specific and selective, targeting a single receptor tyrosine kinase that is overexpressed in cancer cells. This specificity helps reduce the off-target effects associated with multi-target inhibitors.

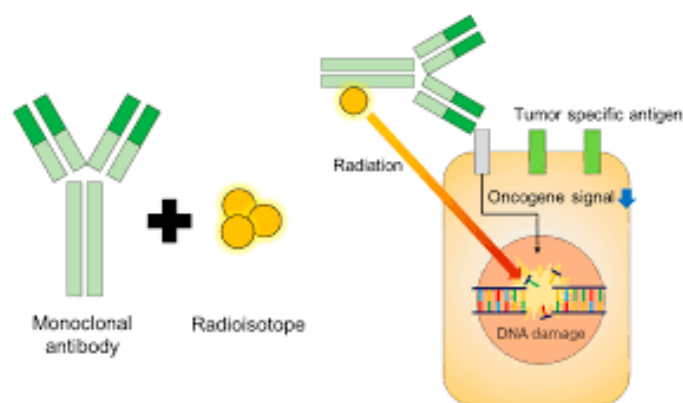


fig.4: radioimmunotherapy: monoclonal antibody marked with radioisotope

Monoclonal Antibodies:

Monoclonal antibodies (mAbs) are designed to mimic the body's natural defense mechanism against antigens. Unlike polyclonal antibodies (pAbs), which are a mixture of antibodies synthesized from different B-cell clones, mAbs are produced from a single B-cell clone. They specifically bind to a single epitope on an antigen. This precise binding allows mAbs to neutralize the antigen, interfere with its pathogenic effects, or tag infected cells for elimination by the immune system.

The development of monoclonal antibodies has evolved over time, progressing from murine antibodies (derived from mice) to humanized and fully human antibodies, in order to reduce the risk of immunogenicity and improve clinical tolerance. Technologies such as hybridoma production, phage display, and the use of transgenic mice have facilitated their production and optimization, leading to increasingly effective mAbs. Today, these antibodies are used to treat a wide range of diseases, including cancers, cardiovascular disorders, autoimmune diseases, and infections, perfectly embodying the concept of the "magic bullet" in modern medicine.

Ehrlich's work left a lasting legacy in pharmacology, but it wasn't until Raymond P. Ahlquist's distinction between α and β adrenoceptors that receptor research truly revolutionized drug development.

References:

1. Fritz Stern — (2004) — Paul Ehrlich: The Founder of Chemotherapy <https://doi.org/10.1002/anie.200460632>
2. Peter F. Ehrlich — (1909) — Über den jetzigen Stand der Chemotherapie <https://zenodo.org/records/1426325/files/article.pdf>
3. P. Ehrlich — (1877) — Beiträge zur Kenntniss der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik <https://doi.org/10.1007/bf02933937>
4. Paul R. Ehrlich — (1894) — Ueber die physiologische Wirkung der Verbindungen der Cocaïnreihe <https://zenodo.org/records/1575099/files/article.pdf>
5. C. A. Keele — (1963) — 100 Years of Progress in the Drug Treatment of Disease <https://doi.org/10.1177/146642406308300629>
6. Paul R. Ehrlich — (1900) — Croonian lecture.—On immunity with special reference to cell life <https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rspl.1899.0121>

Editors:



Khalil Dahmani-étudiant en 3^{ème} année pharmacie



Ahmed Zaghdoud-étudiant en 5^{ème} année pharmacie



Rima Hajri-étudiante en 5^{ème} année pharmacie



Yasser Hendiri-étudiant en 5^{ème} année pharmacie

CRISPR-CAS9

UNE RÉVOLUTION DANS LE TRAITEMENT DE LA DRÉPANOCYTOSE

INTRODUCTION:

La thérapie génique est une approche médicale qui consiste à modifier ou remplacer un gène défectueux dans les cellules d'un patient afin de traiter une maladie génétique, un cancer ou un trouble immunitaire [1]. Une des techniques les plus révolutionnaires dans ce domaine est CRISPR-Cas9, un outil d'édition génomique qui permet de couper et modifier l'ADN avec une grande précision, rendant la thérapie génique plus efficace et accessible. Dans le cadre du traitement de la drépanocytose falciforme, cette approche suscite un immense espoir pour les patients atteints de cette maladie héréditaire invalidante [2].

PHYSIOPATHOLOGIE:

La drépanocytose falciforme est une maladie génétique due à une mutation du gène HBB, qui code pour la bêta-globine, une sous-unité de l'hémoglobine. Cette mutation entraîne la production d'une hémoglobine anormale, appelée hémoglobine S, qui polymérise sous faible pression en oxygène, déformant les globules rouges en forme de faucille. Ces cellules falciformes sont rigides et ont une durée de vie réduite, entraînant une anémie sévère, une obstruction des petits vaisseaux sanguins, et des complications graves comme des crises vaso-occlusives, des infarctus osseux et des atteintes organiques multiples.

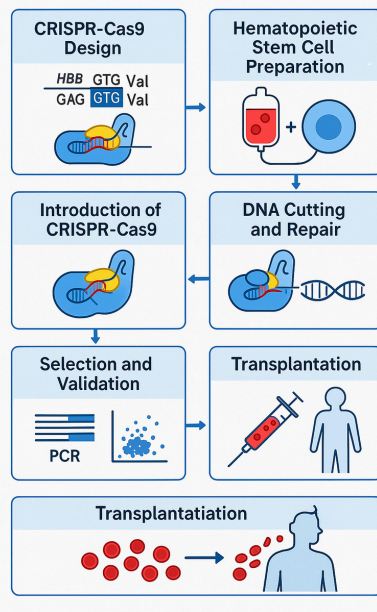


fig. 1: Protocole CRISPR-Cas9 pour la drépanocytose

MATÉRIEL ET MÉTHODES:

PROTOCOLE CRISPR-CAS9 POUR LA DRÉPANOCYTOSE

Conception des composants CRISPR-Cas9 spécifiques à la drépanocytose

1. Sélection de la cible génétique :

La mutation responsable est une substitution d'un nucléotide (Glu6Val, mutation GAG→GTG dans HBB). L'édition peut viser la correction directe de la mutation ou la réactivation du gène de la γ -globine (HBG1/HBG2) pour induire l'expression de l'hémoglobine fœtale (HbF).

2. Conception du système CRISPR-Cas9 :

- **Correction directe** : Un ARN guide (sgRNA) cible la mutation dans HBB et Cas9 coupe l'ADN près du site de mutation [4]
- **Réactivation de HbF** : CRISPR-Cas9 peut cibler les régions régulatrices comme BCL11A pour lever l'inhibition de l'HbF [5].
- **Préparation du modèle de réparation (si HDR utilisé)** : Un brin d'ADN simple (ssODN) ou un plasmide contenant la séquence corrigée [6] est conçu.

3. Préparation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

les cellules sont prélevées par aphérèse chez le patient et purifiées. Une expansion des CSH en laboratoire est réalisée pour augmenter leur nombre avant modification.

4. Introduction du système CRISPR-Cas9 dans les cellules Méthodes utilisées :

- **Électroporation (Nucleofector Lonza)** méthode efficace pour transfecter les CSH sans virus.
- **Vecteurs viraux (ex. lentivirus, AAV6)** utilisés si Cas9 et le sgRNA doivent être exprimés durablement.
- **Injection directe de ribonucléoprotéines (Cas9 + sgRNA pré-assemblés)** méthode réduisant le risque de mutations hors-cible

5. Coupure de l'ADN et réparation(fig2.):

Cas9 coupe l'ADN à l'emplacement ciblé. La réparation dépend du mécanisme choisi :

- **Correction directe par HDR** → En présence du modèle de réparation, la mutation est corrigée.
- **Réactivation de l'HbF par NHEJ**** → Des insertions/délétions inactivent le répresseur BCL11A, favorisant l'expression de HbF.

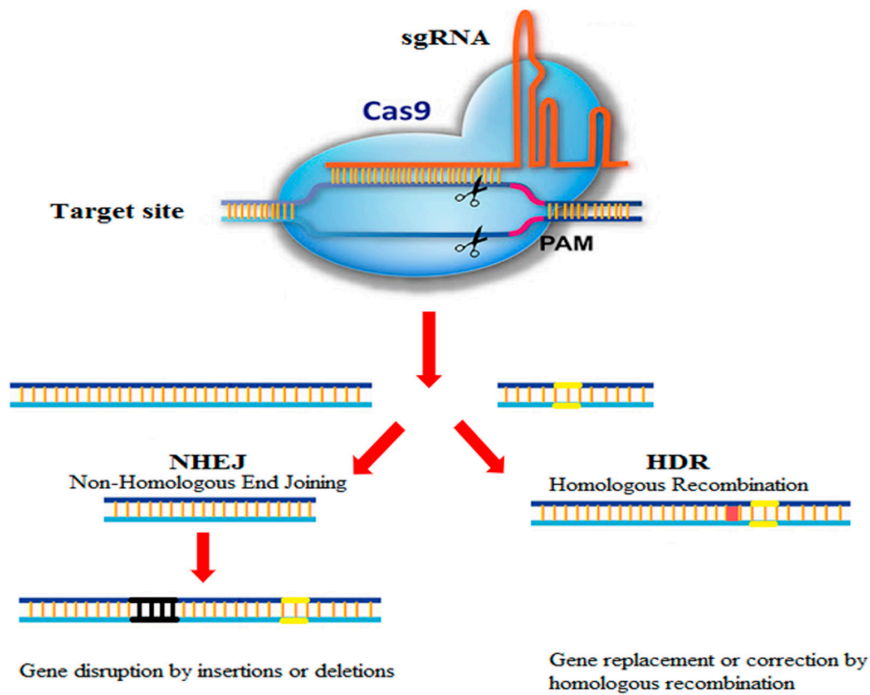


fig. 2: ARN guide (sgRNA) ciblant la mutation dans HBB, avec Cas9 coupant l'ADN à proximité du site muté, suivi de la correction directe par HDR en présence du modèle de réparation.

6. Sélection et validation des cellules corrigées:

Analyse par PCR et séquençage pour vérifier la correction du gène HBB. Tests fonctionnels :

- Vérification de la production d'hémoglobine normale (HbA) par HPLC ou spectrométrie de masse.
- Tests de différenciation pour s'assurer que les CSH corrigées peuvent produire des globules rouges matures
- Tri cellulaire (FACS) pour isoler les cellules modifiées avant réinjection.

7. Transplantation des cellules modifiées dans le patient:

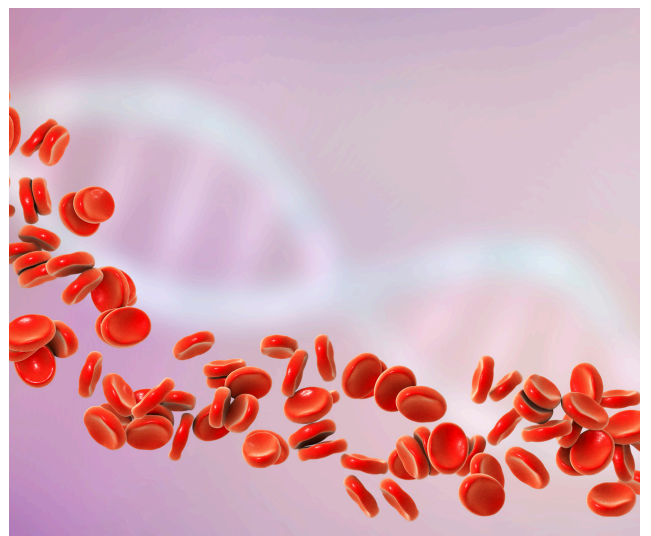
Conditionnement myéloablatif léger (ex. busulfan) pour favoriser l'implantation des CSH corrigées. Réinjection des cellules corrigées par perfusion dans le patient. Suivi médical pour vérifier l'efficacité et l'absence d'effets secondaires.

EFFICACITÉ DU TRAITEMENT

Les essais cliniques récents ont montré des résultats prometteurs avec la thérapie génique. Chez certains patients traités, les crises vaso-occlusives ont disparu et les taux d'hémoglobine ont retrouvé des niveaux proches de la normale. Certains patients ont même atteint une rémission complète, démontrant le potentiel transformateur de cette thérapie.

En effet, des essais cliniques menés par CRISPR Therapeutics et Vertex ont montré des résultats encourageants. Ces études visent à réactiver la production d'hémoglobine fœtale HbF en ciblant le gène responsable de son arrêt après la naissance [9]. Les premiers patients traités ont présenté une amélioration notable.

Cependant, des défis subsistent, notamment le risque de modifications génétiques non ciblées et les effets à long terme de ces interventions. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer pleinement l'efficacité et la sécurité de cette approche.



AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS :

Avantages :

- Traitement potentiellement curatif.
- Réduction des symptômes et amélioration de la qualité de vie.
- Alternative aux greffes de moelle osseuse, qui nécessitent un donneur compatible.
- Précision et efficacité : CRISPR-Cas9 permet de cibler et de modifier des séquences d'ADN spécifiques avec une grande précision, facilitant ainsi l'étude et la correction de mutations génétiques responsables de maladies héréditaires.
- Polyvalence : Cette technologie est applicable à une variété d'organismes, des plantes aux animaux, ouvrant des perspectives en médecine, en agriculture et en recherche fondamentale .
- Rapidité : Comparée aux méthodes d'édition génomique précédentes, CRISPR-Cas9 est plus rapide à mettre en œuvre .



Inconvénients :

- Coût élevé de la thérapie.
- Risques liés à la procédure, notamment effets secondaires de la chimiothérapie préalable.
- Nécessité d'un suivi médical à long terme pour détecter d'éventuelles complications.
- Effets hors cible : CRISPR-Cas9 peut entraîner des modifications non intentionnelles de l'ADN, appelées effets hors cible, ce qui peut avoir des conséquences imprévues sur le génome.
- Limites éthiques et sociales : L'application de CRISPR-Cas9, notamment dans l'édition du génome humain, soulève des questions éthiques concernant la modification de la lignée germinale et les implications à long terme sur la société.

RÉSUMÉ & CONCLUSION :

La thérapie génique, grâce à des technologies comme CRISPR-Cas9, ouvre une nouvelle ère dans le traitement de la drépanocytose falciforme. En corrigeant directement la mutation génétique responsable de la maladie, elle représente une alternative prometteuse aux traitements actuels. Toutefois, des défis subsistent, notamment en termes d'accessibilité et de réglementation. À mesure que la recherche progresse, cette approche pourrait devenir un traitement standardisé pour des millions de patients dans le monde.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Baohong Zhang – (2020) – CRISPR/Cas gene therapy <https://doi.org/10.1002/jcp.30064>
2. Haydar Frangoul – (2020) – CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β Thalassemia <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2031054?articleTools=true>
3. Lin Ye – (2016) – Genome editing using CRISPR-Cas9 to create the HPFH genotype in HSPCs: An approach for treating sickle cell disease and β -thalassemia <https://doi.org/10.1073/pnas.1612075113>
4. Yumei Luo – (2015) – Integrative Analysis of CRISPR/Cas9 Target Sites in the Human HBB Gene <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/514709.pdf>
5. Jing Li – (2018) – BCL11A Down-Regulation Induces γ -Globin in Human β -Thalassemia Major Erythroid Cells https://fgshare.com/articles/journal_contribution/BCL11A_Down-Regulation_Induces_Globin_in_Human_Thalassemia_Major_Erythroid_Cells/7599200/1/files/14108075.pdf
6. Selami Demirci – (2019) – CRISPR/Cas9 for Sickle Cell Disease: Applications, Future Possibilities, and Challenges https://doi.org/10.1007/5584_2018_331

-
7. Maura Mingoia – (2020) – Induction of therapeutic levels of HbF in genome-edited primary β^0 39-thalassaemia haematopoietic stem and progenitor cells <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/bjh.17167>
 8. Yumei Luo – (2015) – Integrative Analysis of CRISPR/Cas9 Target Sites in the HumanHBBGene <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/514709.pdf>
 9. Haydar Frangoul – (2020) – CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β Thalassemia <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2031054?articleTools=true>
 10. Jan G. Schaart – (2021) – Genome editing of polyploid crops: prospects, achievements and bottlenecks <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11248-021-00251-0.pdf>

ARTICLE RÉDIGÉ PAR :

Ayessi Narjes -étudiante en 5ème année pharmacie

Taboubi Hajer -étudiante en 4ème année pharmacie

Ben Amor Nourhene -étudiante en 3ème année pharmacie

Zid Wiem -étudiante en 4ème année pharmacie