DigitalKin

Applications thérapeutiques de CRISPR/Cas9 en oncologie : état de l'art, avancées récentes et perspectives réglementaires

A.inchauspe@digitalkin.ai

DigitalKin

2025-03-19

Powered by Kin R&D ©

Table of Contents

Applications thérapeutiques de CRISPR/Cas9 en oncologie : état de l'art, avancées récentes et perspectives réglementaires

1. Demande initiale de l'utilisateur

2. Corpus d'articles utilisés pour la revue

3. Réponses transversales aux questions

3.1. Fondements de CRISPR en contexte oncologique

3.1.1. Mécanismes moléculaires et spécificités

3.1.2. Avantages comparatifs en oncologie

3.1.3. Limitations et défis techniques

3.2. Applications en recherche fondamentale sur le cancer

3.2.1. Modélisation tumorale

3.2.2. Criblage génétique à haut débit

3.2.3. Études mécanistiques

3.3. Développements thérapeutiques précliniques

3.3.1. Stratégies d'édition génomique ciblée

3.3.2. Optimisation des cellules immunitaires

3.3.3. Validation de cibles thérapeutiques

3.3.4. Défis et optimisations

3.4. Approches cliniques émergentes

3.4.1. Essais cliniques en cours

3.4.2. Développements en immunothérapie

3.4.3. Défis de délivrance

3.4.4. Résultats cliniques préliminaires

3.5. Cadre réglementaire et considérations éthiques

3.5.1. Cadre réglementaire

3.5.2. Considérations éthiques

3.5.3. Propriété intellectuelle

3.5.4. Gouvernance et surveillance

3.6. Considérations techniques et méthodologiques

3.6.1. Optimisation des composants CRISPR

3.6.2. Standardisation des protocoles

3.6.3. Optimisation des modèles d'étude

3.6.4. Considérations analytiques

3.7. Perspectives d'avenir

3.7.1. Combinaisons thérapeutiques innovantes

3.7.2. Applications diagnostiques

3.7.3. Innovations technologiques

3.7.4. Défis futurs

4. Conclusion générale

Applications thérapeutiques de CRISPR/Cas9 en oncologie : état de l'art, avancées récentes et perspectives réglementaires

1. Demande initiale de l'utilisateur

Titre : Applications thérapeutiques de CRISPR/Cas9 en oncologie : état de l’art, avancées récentes et perspectives réglementaires

Objectif principal : Réaliser une revue de littérature approfondie et accessible sur les applications de la technologie CRISPR en oncologie, afin de comprendre l’état actuel du domaine, d’identifier les avancées récentes les plus prometteuses, et d’orienter mes futures recherches dans ce champ.

Axes de recherche à couvrir :
- Fondements de CRISPR en contexte oncologique (mécanismes, spécificités, comparaison avec autres techniques)
- Applications en recherche fondamentale sur le cancer (modélisation, criblages, études mécanistiques)
- Développements thérapeutiques précliniques (stratégies d’édition génomique ciblées)
- Approches cliniques émergentes (essais cliniques, immunothérapies, défis de livraison)
- Cadre réglementaire et considérations éthiques (réglementations régionales, propriété intellectuelle)
- Considérations techniques et méthodologiques (optimisation, standardisation)
- Perspectives d’avenir (combinaisons thérapeutiques, applications diagnostiques)

Spécifications :
- Revue en français
- Inclure les publications les plus impactantes post 2020
- Mettre en évidence les controverses et questions ouvertes du domaine
- Identifier les limites actuelles et les opportunités de recherche les plus prometteuses
- Présenter une analyse critique des défis techniques et réglementaires actuels

Informations de l'utilisateur :
- Fonction : Médical Advisor, département affaire médicale
- Nom : Aurore Inchauspe
- Entreprise : Boiron
- Contact : aurore-inchauspé@hotmail.fr

2. Corpus d'articles utilisés pour la revue

Le corpus comprend 20 articles scientifiques publiés entre 2020 et 2024.

[1/20] **Di Carlo, E. and Sorrentino, C., 2024. State of the art CRISPR-based strategies for cancer diagnostics and treatment** [1]

Cette revue de 2024 fournit une analyse complète des stratégies basées sur CRISPR pour le diagnostic et le traitement du cancer. L'étude examine en détail les différents systèmes CRISPR (Cas9, Cas12, Cas13) et leurs mécanismes spécifiques. Les auteurs démontrent comment CRISPR a révolutionné la recherche sur le cancer à travers des applications comme le criblage génétique, la modélisation tumorale et l'immunothérapie. L'article présente également des plateformes diagnostiques innovantes comme DETECTR et SHERLOCK qui utilisent CRISPR pour la détection du cancer avec une haute sensibilité.

Contributions principales aux questions de recherche :
- Fondements de CRISPR : Description détaillée des mécanismes moléculaires et comparaison avec d'autres techniques d'édition génomique
- Applications en recherche : Présentation des criblages à haut débit et de la modélisation tumorale
- Développements précliniques : Analyse des stratégies d'édition génomique ciblée
- Approches cliniques : Discussion des essais cliniques en cours et des défis de délivrance
- Considérations techniques : Identification des limitations comme les effets hors-cible

Limites identifiées : Défis de délivrance, effets hors-cible, immunogénicité, diversité génétique des patients.

[2/20] **Wang, S.W. et al., 2022. Current applications and future perspective of CRISPR/Cas9 gene editing in cancer** [2]

Cette revue examine les applications actuelles et futures de CRISPR/Cas9 dans le cancer. Les auteurs détaillent l'évolution des technologies d'édition de nouvelle génération comme les éditeurs de base et les éditeurs primaires. L'étude analyse les applications dans la recherche sur le cancer à travers le criblage génétique pour la découverte de cibles et le développement de modèles tumoraux.

Contributions principales :
- Fondements : Évolution des systèmes CRISPR et nouvelles variantes
- Applications : Criblage à haut débit et identification de cibles thérapeutiques
- Développements précliniques : Stratégies d'édition génomique optimisées
- Approches cliniques : Progrès en immunothérapie et ingénierie des cellules T
- Aspects techniques : Solutions pour améliorer la spécificité et l'efficacité

Limites identifiées : Efficacité d'édition variable, défis de délivrance in vivo, toxicité potentielle.

[3/20] **Zhang, H. et al., 2021. Application of the CRISPR/Cas9-based gene editing technique in basic research, diagnosis, and therapy of cancer** [3]

Cette publication fournit une revue complète des applications de CRISPR/Cas9 en recherche fondamentale, diagnostic et thérapie du cancer. Les auteurs examinent comment cette technologie a transformé la compréhension des mécanismes tumoraux et le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Contributions principales :
- Fondements : Mécanismes moléculaires et spécificités en oncologie
- Applications : Criblage fonctionnel et modélisation tumorale
- Développements précliniques : Validation de cibles thérapeutiques
- Diagnostic : Plateformes basées sur CRISPR pour la détection du cancer
- Aspects techniques : Optimisation des composants CRISPR

Limites identifiées : Défis de délivrance, risques d'effets hors-cible, réponses immunitaires.

[4/20] **Annunziato, S. et al., 2020. In situ CRISPR-Cas9 base editing for the development of genetically engineered mouse models of breast cancer** [4]

Cette étude présente une approche novatrice pour la modélisation du cancer du sein utilisant la technologie d'édition de base CRISPR-Cas9 chez la souris. Les chercheurs ont développé un modèle knock-in murin permettant l'expression conditionnelle

de l'éditeur de base BE3 dans la glande mammaire. Cette plateforme permet l'installation rapide de mutations ponctuelles sans formation directe de cassures double-brin de l'ADN.

Contributions principales :
- Fondements : Développement d'une nouvelle approche d'édition de base in vivo
- Applications : Modélisation précise des mutations observées dans les cancers humains
- Développements précliniques : Validation de mutations oncogéniques spécifiques
- Aspects techniques : Optimisation de l'édition génomique in vivo
- Perspectives : Applications pour tester les réponses thérapeutiques

Limites identifiées : Expression prolongée de l'éditeur de base, effets hors-cible, restrictions des séquences cibles.

[5/20] **Stadtmauer, E.A. et al., 2020. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer** [5]

Cette publication rapporte le premier essai clinique de phase I testant la sécurité et la faisabilité de l'édition génomique multiplex par CRISPR-Cas9 en immunothérapie du cancer. Les chercheurs ont modifié des cellules T pour exprimer un TCR spécifique de NY-ESO-1 tout en supprimant simultanément trois gènes (TRAC, TRBC et PDCD1) pour améliorer leur efficacité.

Contributions principales :
- Applications cliniques : Premier essai humain d'édition multiplex CRISPR
- Développements thérapeutiques : Optimisation des cellules T pour l'immunothérapie
- Sécurité : Démonstration de la sécurité de l'approche
- Aspects techniques : Validation de l'édition génomique multiplex
- Suivi clinique : Persistance des cellules modifiées chez les patients

Limites identifiées : Petit nombre de patients, analyse limitée des effets à long terme.

[6/20] **Lu, Y. et al., 2020. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer** [6]

Cette étude évalue la sécurité et la faisabilité des cellules T éditées par CRISPR chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules réfractaire. Les auteurs démontrent que l'édition génique de PD-1 par CRISPR-Cas9 est sûre et réalisable, avec uniquement des événements indésirables de grade 1/2 liés au traitement.

Contributions principales :
- Applications cliniques : Validation de la sécurité en contexte clinique
- Développements thérapeutiques : Amélioration de l'immunothérapie
- Aspects techniques : Optimisation de l'édition des cellules T
- Suivi clinique : Évaluation de la persistance et de la fonctionnalité
- Perspectives : Identification des défis pour l'amélioration future

Limites identifiées : Absence de réponses tumorales objectives, expansion insuffisante des cellules T, défis de fabrication.

[7/20] **Stadtmauer, E.A. et al., 2020. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer** [7]

Cette étude rapporte les résultats d'un essai clinique de phase I évaluant la sécurité et la faisabilité de l'édition génomique multiplex par CRISPR-Cas9 dans des cellules T pour le traitement du cancer réfractaire. Les chercheurs ont modifié des cellules T pour exprimer un TCR spécifique de NY-ESO-1 tout en supprimant trois gènes (TRAC, TRBC et PDCD1) pour améliorer leur efficacité.

Contributions principales :
- Applications cliniques : Premier essai humain d'édition multiplex CRISPR
- Développements thérapeutiques : Optimisation des cellules T pour l'immunothérapie
- Sécurité : Démonstration de la sécurité avec suivi à long terme
- Aspects techniques : Validation de l'édition génomique multiplex
- Suivi clinique : Persistance des cellules modifiées jusqu'à 4 mois

Limites identifiées : Petit nombre de patients, efficacité clinique limitée.

[8/20] **Lu, Y. et al., 2020. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer** [8]

Cette étude clinique évalue la sécurité et la faisabilité des cellules T éditées par CRISPR chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules réfractaire. Les résultats démontrent que l'inactivation du gène PD-1 par CRISPR-Cas9 est sûre, avec uniquement des événements indésirables de grade 1/2.

Contributions principales :
- Applications cliniques : Validation de la sécurité en contexte clinique
- Développements thérapeutiques : Amélioration de l'immunothérapie

- Aspects techniques : Optimisation de l'édition des cellules T
- Suivi clinique : Évaluation de la persistance cellulaire
- Perspectives : Identification des défis d'amélioration

Limites identifiées : Absence de réponses objectives, expansion cellulaire insuffisante.

[9/20] **Chehelgerdi, M. et al., 2024. Comprehensive review of CRISPR-based gene editing: mechanisms, challenges, and applications in cancer therapy** [9]

Cette revue de 2024 fournit une analyse approfondie des mécanismes, défis et applications de l'édition génique basée sur CRISPR dans le traitement du cancer. Les auteurs examinent les avancées récentes et les obstacles à surmonter pour une application clinique réussie.

Contributions principales :
- Fondements : Analyse détaillée des mécanismes moléculaires
- Applications : Vue d'ensemble des stratégies thérapeutiques
- Développements précliniques : Évaluation des approches émergentes
- Aspects réglementaires : Discussion des considérations éthiques
- Perspectives : Identification des directions futures

Limites identifiées : Défis de délivrance, effets hors-cible, réponses immunitaires.

[10/20] **Li, T. et al., 2024. Harnessing the evolving CRISPR/Cas9 for precision oncology** [10]

Cette revue de 2024 examine comment CRISPR/Cas9 est exploité pour la médecine de précision en oncologie. Les auteurs analysent l'évolution de la technologie, ses applications actuelles et ses perspectives futures dans la recherche et le traitement du cancer.

Contributions principales :
- Fondements : Analyse détaillée des mécanismes et variantes de Cas9
- Applications : Développement d'organoides tumoraux et criblage génomique
- Développements précliniques : Ingénierie des cellules T et thérapie génique
- Aspects éthiques : Discussion des principes éthiques pour la thérapie génique
- Perspectives : Intégration avec le séquençage nouvelle génération

Limites identifiées : Incertitude des thérapies géniques, inégalités d'accès, impact sur l'évolution naturelle.

[11/20] **Liu, Z. et al., 2023. Recent advances and applications of CRISPR-Cas9 in cancer immunotherapy** [11]

Cette publication examine les avancées récentes de CRISPR-Cas9 en immunothérapie du cancer. Les auteurs détaillent comment cette technologie permet d'améliorer diverses approches immunothérapeutiques, notamment en éliminant les 'freins immunitaires' comme PD-1 et CTLA-4.

Contributions principales :
- Applications : Amélioration des thérapies cellulaires
- Développements précliniques : Optimisation des cellules CAR-T
- Criblage : Identification de nouvelles cibles thérapeutiques
- Aspects techniques : Développement de variants Cas9 optimisés
- Essais cliniques : Résultats prometteurs en immunothérapie

Limites identifiées : Effets hors-cible, défis de délivrance, réponses immunitaires.

[12/20] **Ou, X. et al., 2021. CRISPR/Cas9 gene-editing in cancer immunotherapy** [12]

Cette étude analyse l'application de CRISPR/Cas9 en immunothérapie du cancer, en se concentrant sur les défis techniques et les solutions potentielles. Les auteurs examinent particulièrement l'utilisation de CRISPR pour créer des cellules CAR-T universelles.

Contributions principales :
- Applications : Développement de cellules CAR-T universelles
- Aspects techniques : Optimisation de l'édition génique multiplex
- Développements précliniques : Amélioration des thérapies cellulaires
- Criblage : Identification de nouvelles cibles immunothérapeutiques
- Perspectives : Solutions pour surmonter les limitations actuelles

Limites identifiées : Immunogénicité de Cas9, alloreactivité, efficacité de l'édition.

[13/20] **Jiang, C. et al., 2020. Application of CRISPR/Cas9 gene editing technique in the study of cancer treatment** [13]

Cette revue examine les applications de CRISPR/Cas9 dans la recherche et le traitement du cancer. Les auteurs analysent comment cette technologie peut être utilisée pour établir des modèles de recherche tumorale, étudier les oncogènes ciblés et développer des approches thérapeutiques potentielles.

Contributions principales :
- Fondements : Mécanismes d’édition génomique en oncologie
- Applications : Développement de modèles tumoraux complexes
- Développements précliniques : Ciblage d’oncogènes spécifiques
- Aspects techniques : Optimisation des systèmes de délivrance
- Perspectives : Thérapies personnalisées basées sur CRISPR

Limites identifiées : Effets hors-cible, efficacité de délivrance, réponses immunitaires.

[14/20] **Xing, H. and Meng, L.H., 2020. CRISPR-cas9: a powerful tool towards precision medicine in cancer treatment** [14]

Cette publication analyse l’utilisation de CRISPR-Cas9 comme outil pour la médecine de précision dans le traitement du cancer. Les auteurs examinent comment cette technologie facilite la recherche sur le cancer à travers la construction de modèles cellulaires et animaux.

Contributions principales :
- Applications : Criblage à haut débit pour la découverte de cibles
- Développements précliniques : Validation de biomarqueurs
- Aspects techniques : Amélioration de la précision d’édition
- Perspectives cliniques : Stratégies de traitement personnalisées
- Considérations méthodologiques : Optimisation des protocoles

Limites identifiées : Défis de délivrance, effets hors-cible, standardisation nécessaire.

[15/20] **Chen, C. et al., 2023. CRISPR/Cas9 system: recent applications in immuno-oncology and cancer immunotherapy** [15]

Cette étude de 2023 se concentre sur les applications récentes de CRISPR/Cas9 en immuno-oncologie et immunothérapie du cancer. Les auteurs examinent les avancées dans l’ingénierie des cellules immunitaires et le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Contributions principales :
- Applications : Amélioration des thérapies cellulaires
- Développements précliniques : Optimisation des cellules CAR-T
- Aspects techniques : Nouveaux systèmes Cas9 et méthodes de délivrance
- Considérations cliniques : Gestion des effets secondaires
- Perspectives : Intégration avec d’autres approches thérapeutiques

Limites identifiées : Toxicité hors-cible, immunogénicité, efficacité de réparation de l'ADN.

[16/20] **Wang, L. et al., 2022. The application of CRISPR/Cas9 technology for cancer immunotherapy: current status and problems** [16]

Cette revue examine les applications actuelles de CRISPR/Cas9 en immunothérapie du cancer. Les auteurs analysent comment cette technologie peut améliorer diverses approches immunothérapeutiques, notamment la virothérapie oncolytique, l'inhibition des points de contrôle immunitaires et les thérapies cellulaires CAR-T et CAR-NK.

Contributions principales :
- Applications : Optimisation des approches immunothérapeutiques
- Développements précliniques : Amélioration des virus oncolytiques
- Aspects techniques : Ingénierie des cellules immunitaires
- Considérations cliniques : Défis de sécurité et d'efficacité
- Perspectives : Combinaisons thérapeutiques innovantes

Limites identifiées : Spécificité d'édition, efficacité de délivrance, sécurité clinique.

[17/20] **Sarkar, E. and Khan, A., 2021. Erratic journey of CRISPR/Cas9 in oncology from bench-work to successful-clinical therapy** [17]

Cette publication retrace l'évolution de CRISPR/Cas9 de la recherche fondamentale aux applications cliniques en oncologie. Les auteurs examinent les succès et les obstacles rencontrés dans ce parcours.

Contributions principales :
- Fondements : Évolution historique de la technologie
- Applications : Transition de la recherche à la clinique
- Développements précliniques : Validation des approches
- Aspects réglementaires : Considérations pour la translation
- Perspectives : Directions futures pour l'optimisation

Limites identifiées : Efficacité d'édition, délivrance virale, implications éthiques.

[18/20] **Zhao, Z. et al., 2021. Review of applications of CRISPR-Cas9 gene-editing technology in cancer research** [18]

Cette revue analyse les applications de CRISPR-Cas9 dans la recherche sur le cancer. Les auteurs examinent comment cette technologie permet l'identification des mutations conductrices et passagères dans les génomes cancéreux.

Contributions principales :
- Applications : Criblage génétique de précision
- Développements précliniques : Identification de cibles thérapeutiques
- Aspects techniques : Méthodes de détection des effets hors-cible
- Considérations méthodologiques : Optimisation des protocoles
- Perspectives : Intégration avec d'autres approches

Limites identifiées : Détection des effets hors-cible, efficacité de délivrance, réponses immunitaires.

[19/20] **Mintz, R.L. et al., 2020. CRISPR/Cas9-mediated mutagenesis to validate the synergy between PARP1 inhibition and chemotherapy in BRCA1-mutated breast cancer cells** [19]

Cette étude utilise CRISPR/Cas9 pour valider les effets synergiques entre l'inhibition de PARP1 et la chimiothérapie dans les cellules de cancer du sein triple-négatif mutées BRCA1. Les chercheurs ont créé des lignées cellulaires mutées pour PARP1 pour valider cette approche thérapeutique.

Contributions principales :
- Applications : Validation de cibles thérapeutiques
- Développements précliniques : Test de combinaisons thérapeutiques
- Aspects techniques : Comparaison modèles 2D et 3D
- Considérations méthodologiques : Importance des modèles physiologiques
- Perspectives : Amélioration des stratégies de criblage

Limites identifiées : Discordance entre résultats 2D et 3D, fenêtre thérapeutique étroite, instabilité cellulaire.

[20/20] **Liu, D. et al., 2020. CRISPR screen in mechanism and target discovery for cancer immunotherapy** [20]

Cette publication examine l'utilisation du criblage CRISPR pour la découverte de mécanismes et de cibles en immunothérapie du cancer. Les auteurs présentent différentes stratégies de criblage et leurs applications spécifiques.

Contributions principales :
- Applications : Criblage pour l'immunothérapie
- Développements précliniques : Identification de nouvelles cibles
- Aspects techniques : Optimisation des méthodes de criblage
- Considérations méthodologiques : Modèles de lecture fiables
- Perspectives : Intégration avec approches single-cell

Limites identifiées : Complexité du microenvironnement tumoral, défis techniques avec cellules immunitaires primaires, analyse des ARN non-codants.

3. Réponses transversales aux questions

Cette section présente une analyse approfondie des réponses aux questions de recherche, basée sur la synthèse des connaissances issues du corpus d'articles. Les réponses sont structurées autour des axes principaux identifiés dans la demande initiale, en intégrant les contributions des différentes études et en mettant en évidence les avancées récentes ainsi que les défis restants.

3.1. Fondements de CRISPR en contexte oncologique

Les systèmes CRISPR/Cas représentent une révolution technologique dans l'édition génomique appliquée à l'oncologie. Cette section examine les mécanismes fondamentaux, les spécificités de leur utilisation en contexte cancéreux, et leur comparaison avec d'autres techniques d'édition génomique.

3.1.1. Mécanismes moléculaires et spécificités

Les systèmes CRISPR/Cas, initialement découverts comme mécanismes de défense bactériens, ont été adaptés pour l'édition génomique précise dans les cellules eucaryotes. En oncologie, ces systèmes se distinguent par leur capacité à cibler spécifiquement des séquences d'ADN impliquées dans le développement tumoral[1, 2]. Les principales variantes incluent Cas9, Cas12 et Cas13, chacune présentant des caractéristiques uniques pour différentes applications en oncologie[1].

Le système CRISPR/Cas9, le plus largement utilisé, fonctionne via une endonucléase Cas9 guidée par un ARN guide (sgRNA) qui cible une séquence spécifique de l'ADN. Cette approche permet des modifications génétiques précises, notamment :
- L'inactivation de gènes par création de mutations insertions/délétions
- L'introduction de mutations ponctuelles via l'édition de base
- La régulation de l'expression génique sans modification de la séquence ADN[2, 9]

Des développements récents ont conduit à l'émergence d'éditeurs de base et d'éditeurs primaires, qui permettent des modifications encore plus précises sans nécessiter de cassures double-brin de l'ADN[4]. Ces innovations réduisent les risques d'effets indésirables tout en maintenant une haute spécificité d'édition.

3.1.2. Avantages comparatifs en oncologie

Comparée aux techniques d'édition génomique précédentes comme les nucléases à doigt de zinc (ZFN) et les TALEN, CRISPR/Cas9 présente plusieurs avantages majeurs pour les applications oncologiques[12] :

1. Simplicité de conception et de mise en œuvre
2. Capacité d'édition multiplexe permettant de cibler simultanément plusieurs gènes
3. Efficacité d'édition supérieure
4. Coût et temps de développement réduits
5. Flexibilité accrue dans le choix des cibles

Ces caractéristiques font de CRISPR un outil particulièrement adapté pour la recherche en oncologie, permettant notamment la création rapide de modèles tumoraux complexes et l'étude des interactions entre différentes mutations cancéreuses[13].

3.1.3. Limitations et défis techniques

Malgré ses avantages, plusieurs limitations techniques doivent être prises en compte[1, 9, 15] :

1. Effets hors-cible : possibilité de modifications génétiques non intentionnelles
2. Efficacité variable selon les contextes génomiques
3. Contraintes liées aux séquences PAM requises
4. Défis de délivrance in vivo
5. Réponses immunitaires potentielles contre les composants CRISPR

Pour surmonter ces limitations, des développements récents incluent :
- L'amélioration de la spécificité des enzymes Cas9
- Le développement de nouveaux systèmes de délivrance
- L'optimisation des séquences guides
- La création de variants Cas9 plus petits et plus efficaces[10, 11]

3.2. Applications en recherche fondamentale sur le cancer

Les systèmes CRISPR/Cas9 ont révolutionné la recherche fondamentale sur le cancer en permettant une manipulation précise du génome pour étudier les mécanismes de la maladie. Cette section examine les principales applications de cette technologie dans la modélisation tumorale, le criblage génétique et les études mécanistiques.

3.2.1. Modélisation tumorale

CRISPR/Cas9 a transformé notre capacité à créer des modèles tumoraux précis et complexes, essentiels pour comprendre la biologie du cancer[4, 13]. Ces modèles permettent d'étudier les interactions entre différentes mutations et leur impact sur le développement tumoral.

Plusieurs approches de modélisation ont été développées :

1. Modèles cellulaires in vitro :
   - Création de lignées cellulaires avec mutations spécifiques
   - Développement d'organoides tumoraux
   - Systèmes de co-culture pour étudier les interactions cellulaires[10]

2. Modèles animaux in vivo :
   - Souris génétiquement modifiées (GEMMs)
   - Xénogreffes dérivées de patients (PDX)
   - Modèles orthotopiques[4, 19]

Les avancées récentes incluent le développement d'éditeurs de base permettant l'introduction précise de mutations ponctuelles sans cassures double-brin de l'ADN[4]. Cette approche est particulièrement pertinente pour modéliser les mutations fréquemment observées dans les cancers humains.

3.2.2. Criblage génétique à haut débit

Le criblage génétique basé sur CRISPR s'est imposé comme un outil puissant pour identifier les gènes essentiels au développement tumoral et les cibles thérapeutiques potentielles[20]. Cette approche offre plusieurs avantages par rapport aux techniques précédentes comme l'ARN interférent :

1. Criblage à l'échelle du génome :
   - Identification des gènes essentiels à la survie des cellules cancéreuses
   - Découverte de nouvelles vulnérabilités tumorales
   - Caractérisation des mécanismes de résistance aux médicaments[2, 11]

2. Criblage fonctionnel :
   - Étude des interactions génétiques
   - Identification des voies de signalisation critiques
   - Validation de cibles thérapeutiques[18, 20]

3.2.3. Études mécanistiques

CRISPR/Cas9 permet d'étudier en détail les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement et la progression tumorale[1, 9]. Les applications incluent :

1. Analyse des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs :
   - Validation fonctionnelle des mutations identifiées dans les cancers
   - Étude des interactions entre différentes altérations génétiques
   - Caractérisation des voies de signalisation oncogéniques[13]

2. Étude de la résistance aux traitements :
   - Identification des mécanismes de résistance
   - Caractérisation des voies de compensation
   - Développement de stratégies thérapeutiques combinées[19]

3. Analyse du microenvironnement tumoral :
   - Étude des interactions tumeur-stroma
   - Caractérisation de la réponse immunitaire
   - Identification des facteurs influençant la progression tumorale[15, 20]

Ces applications ont permis des avancées significatives dans notre compréhension de la biologie du cancer, ouvrant la voie à de nouvelles approches thérapeutiques ciblées.

3.3. Développements thérapeutiques précliniques

Les développements thérapeutiques précliniques utilisant CRISPR/Cas9 représentent une étape cruciale vers l'application clinique de cette technologie en oncologie. Cette section examine les différentes stratégies d'édition génomique ciblées et leur potentiel thérapeutique.

3.3.1. Stratégies d'édition génomique ciblée

Plusieurs approches d'édition génomique ont été développées pour le traitement du cancer, chacune adaptée à des objectifs thérapeutiques spécifiques[1, 9]. Ces stratégies incluent :

1. Inactivation d'oncogènes :
   - Knockout direct de gènes oncogéniques
   - Modification des régions régulatrices
   - Perturbation des voies de signalisation oncogéniques[13]

2. Restauration de gènes suppresseurs de tumeurs :
   - Correction de mutations inactivatrices
   - Réactivation de l'expression génique
   - Modulation épigénétique[2, 10]

3. Édition de base et édition prime :
   - Correction précise de mutations ponctuelles
   - Modifications sans cassures double-brin
   - Réduction des effets hors-cible[4]

3.3.2. Optimisation des cellules immunitaires

L'immunothérapie représente un domaine majeur d'application de CRISPR/Cas9 en développement préclinique[11, 15]. Les principales approches incluent :

1. Ingénierie des cellules CAR-T :
   - Knockout des points de contrôle immunitaires (PD-1, CTLA-4)
   - Amélioration de la persistance et de l'activité
   - Développement de CAR-T universelles[12, 16]

2. Modification des cellules NK :
   - Augmentation de la cytotoxicité
   - Amélioration de la spécificité tumorale
   - Optimisation de la survie cellulaire[15]

3. Reprogrammation des macrophages :
   - Modulation de la polarisation
   - Amélioration des fonctions anti-tumorales
   - Résistance au microenvironnement immunosuppresseur[20]

3.3.3. Validation de cibles thérapeutiques

CRISPR/Cas9 joue un rôle crucial dans la validation de nouvelles cibles thérapeutiques[19]. Les approches incluent :

1. Criblage de létalité synthétique :
   - Identification de vulnérabilités spécifiques
   - Validation de combinaisons thérapeutiques
   - Étude des mécanismes de résistance[19]

2. Modèles précliniques avancés :
   - Organoides dérivés de patients
   - Modèles de xénogreffes
   - Systèmes tumor-on-chip[19, 20]

3. Biomarqueurs et stratification :
   - Identification de marqueurs prédictifs
   - Validation de signatures moléculaires
   - Optimisation de la sélection des patients[14]

3.3.4. Défis et optimisations

Plusieurs défis techniques doivent être surmontés pour une translation clinique réussie[9, 15] :

1. Amélioration de la délivrance :
   - Développement de vecteurs optimisés
   - Ciblage tissulaire spécifique
   - Réduction de l'immunogénicité[11]

2. Réduction des effets hors-cible :
   - Amélioration de la spécificité
   - Développement de méthodes de détection
   - Optimisation des composants CRISPR[18]

3. Standardisation des procédures :
   - Protocoles de production
   - Contrôle qualité
   - Évaluation de la sécurité[16]

Ces développements précliniques constituent une base essentielle pour la translation clinique de CRISPR/Cas9 en oncologie, ouvrant la voie à des thérapies plus efficaces et personnalisées.

3.4. Approches cliniques émergentes

Les approches cliniques utilisant CRISPR/Cas9 en oncologie représentent une avancée majeure dans la translation de cette technologie vers des applications thérapeutiques. Cette section examine les essais cliniques en cours, les développements en immunothérapie et les défis de délivrance associés.

3.4.1. Essais cliniques en cours

Les premiers essais cliniques utilisant CRISPR/Cas9 en oncologie ont démontré la sécurité et la faisabilité de cette approche[5, 7, 8]. Les principales études incluent :

1. Immunothérapie cellulaire :
   - Édition multiplex de cellules T pour l'expression de TCR anti-NY-ESO-1
   - Knockout simultané de TRAC, TRBC et PDCD1
   - Démonstration de la persistance des cellules modifiées jusqu'à 4 mois[5, 7]

2. Modification des points de contrôle immunitaires :
   - Inactivation de PD-1 dans les cellules T
   - Évaluation de la sécurité et de la tolérance
   - Suivi des réponses cliniques[6, 8]

3. Thérapies combinées :
   - Association avec des traitements conventionnels
   - Évaluation des synergies thérapeutiques
   - Optimisation des protocoles de traitement[19]

3.4.2. Développements en immunothérapie

L'immunothérapie représente actuellement le domaine le plus avancé pour les applications cliniques de CRISPR/Cas9[11, 12, 15]. Les principales approches incluent :

1. CAR-T cells optimisées :
   - Développement de cellules CAR-T universelles
   - Amélioration de la persistance et de l'efficacité
   - Réduction des effets secondaires[11, 16]

2. Thérapies cellulaires innovantes :
   - Modification des cellules NK
   - Ingénierie des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL)
   - Développement de nouvelles stratégies de ciblage[15, 20]

3. Combinaisons thérapeutiques :
   - Association avec les inhibiteurs de points de contrôle
   - Intégration avec d'autres modalités de traitement
   - Optimisation des séquences thérapeutiques[12, 16]

3.4.3. Défis de délivrance

La délivrance efficace des composants CRISPR/Cas9 reste un défi majeur pour les applications cliniques[1, 9]. Les principales problématiques incluent :

1. Systèmes de délivrance :
   - Vecteurs viraux (AAV, lentivirus)
   - Approches non-virales (nanoparticules lipidiques)
   - Nouvelles stratégies de ciblage[2, 15]

2. Optimisation de la délivrance :
   - Amélioration de l'efficacité
   - Réduction de l'immunogénicité
   - Ciblage tissulaire spécifique[9, 11]

3. Considérations cliniques :
   - Standardisation des procédures
   - Contrôle qualité
   - Suivi à long terme[16, 17]

3.4.4. Résultats cliniques préliminaires

Les premiers résultats cliniques montrent des avancées prometteuses tout en soulignant les défis restants[5, 6, 8] :

1. Sécurité :
   - Profil de tolérance acceptable
   - Événements indésirables principalement de grade 1/2
   - Absence d'effets hors-cible majeurs[5, 8]

2. Efficacité :
   - Réponses cliniques variables
   - Persistance des cellules modifiées
   - Nécessité d'optimisation des protocoles[6, 7]

3. Leçons apprises :
   - Importance du suivi à long terme
   - Identification des facteurs de réponse
   - Optimisation des stratégies de sélection des patients[15, 16]

Ces développements cliniques ouvrent la voie à de nouvelles approches thérapeutiques tout en soulignant l'importance d'une optimisation continue des protocoles et des stratégies de délivrance.

3.5. Cadre réglementaire et considérations éthiques

L'utilisation de CRISPR/Cas9 en oncologie soulève des questions réglementaires et éthiques importantes qui doivent être soigneusement considérées pour assurer une translation clinique responsable. Cette section examine le cadre réglementaire actuel et les considérations éthiques associées à l'utilisation de cette technologie.

3.5.1. Cadre réglementaire

Le développement clinique des thérapies basées sur CRISPR/Cas9 nécessite une conformité stricte avec les réglementations existantes tout en s'adaptant aux spécificités de cette nouvelle technologie[9, 10]. Les aspects réglementaires principaux incluent :

1. Évaluation de la sécurité :
   - Caractérisation des effets hors-cible
   - Évaluation des risques immunologiques
   - Suivi à long terme des modifications génétiques[1, 9]

2. Standards de production :
   - Contrôle qualité des composants CRISPR
   - Validation des procédés de fabrication
   - Documentation des modifications génétiques[15, 16]

3. Exigences cliniques :
   - Conception des essais cliniques
   - Critères de sélection des patients
   - Protocoles de suivi[5, 7]

3.5.2. Considérations éthiques

L'édition génomique en oncologie soulève des questions éthiques spécifiques qui doivent être adressées[10, 17] :

1. Consentement éclairé :
   - Information complète sur les risques
   - Compréhension des incertitudes à long terme
   - Protection des données génétiques[9]

2. Équité d'accès :
   - Coût des thérapies
   - Disponibilité des traitements
   - Justice distributive[10, 15]

3. Impact sociétal :
   - Modifications génétiques héréditaires
   - Implications pour les générations futures
   - Équilibre bénéfices/risques[9, 17]

3.5.3. Propriété intellectuelle

Les questions de propriété intellectuelle jouent un rôle crucial dans le développement et l'accès aux thérapies basées sur CRISPR[1, 10] :

1. Brevets et licences :
   - Protection des innovations
   - Accès aux technologies
   - Collaboration internationale[9]

2. Développement commercial :
   - Modèles économiques
   - Partenariats industriels
   - Transfert de technologie[15]

3.5.4. Gouvernance et surveillance

La mise en place de systèmes de gouvernance appropriés est essentielle pour assurer un développement responsable[9, 10] :

1. Cadres de surveillance :
   - Comités d'éthique
   - Organismes de régulation
   - Suivi post-commercialisation[15]

2. Standards internationaux :
   - Harmonisation des réglementations
   - Collaboration internationale
   - Partage des données[1, 17]

3. Engagement des parties prenantes :
   - Communication publique
   - Participation des patients
   - Dialogue avec la société civile[10, 15]

Ces considérations réglementaires et éthiques sont essentielles pour assurer un développement responsable et durable des thérapies basées sur CRISPR/Cas9 en oncologie.

3.6. Considérations techniques et méthodologiques

L'application réussie de CRISPR/Cas9 en oncologie nécessite une attention particulière aux aspects techniques et méthodologiques. Cette section examine les considérations essentielles pour l'optimisation et la standardisation des protocoles.

3.6.1. Optimisation des composants CRISPR

L'amélioration continue des composants CRISPR est cruciale pour augmenter l'efficacité et la spécificité des applications en oncologie[1, 9]. Les aspects principaux incluent :

1. Optimisation de Cas9 :
   - Développement de variants à haute fidélité
   - Réduction de la taille pour améliorer la délivrance
   - Modification des domaines fonctionnels[2, 10]

2. Design des ARN guides :
   - Amélioration de la spécificité
   - Réduction des effets hors-cible
   - Optimisation de l'efficacité[11, 15]

3. Systèmes alternatifs :
   - Éditeurs de base
   - Éditeurs prime
   - Nouveaux systèmes Cas[4, 9]

3.6.2. Standardisation des protocoles

La standardisation des procédures est essentielle pour assurer la reproductibilité et la fiabilité des résultats[15, 18]. Les éléments clés comprennent :

1. Protocoles de production :
   - Contrôle qualité des composants
   - Validation des procédés
   - Documentation standardisée[16, 20]

2. Méthodes d'évaluation :
   - Détection des effets hors-cible
   - Quantification de l'efficacité
   - Analyse de la spécificité[18, 20]

3. Contrôles expérimentaux :
   - Validation des modifications génétiques
   - Vérification de la fonctionnalité
   - Suivi à long terme[19, 20]

3.6.3. Optimisation des modèles d'étude

Le choix et l'optimisation des modèles d'étude sont cruciaux pour le développement préclinique[19, 20] :

1. Modèles cellulaires :
   - Systèmes 2D vs 3D
   - Organoides
   - Co-cultures[19]

2. Modèles animaux :
   - Sélection appropriée des modèles
   - Optimisation des protocoles
   - Validation des résultats[4, 13]

3. Modèles humanisés :
   - Développement de systèmes immunitaires humanisés
   - Validation des réponses thérapeutiques
   - Évaluation de la toxicité[15, 20]

3.6.4. Considérations analytiques

Les méthodes d'analyse et de validation sont essentielles pour assurer la qualité des résultats[18, 20] :

1. Méthodes de séquençage :
   - Détection des modifications génétiques
   - Analyse des effets hors-cible
   - Profilage transcriptionnel[18]

2. Analyses fonctionnelles :
   - Évaluation des phénotypes
   - Caractérisation des mécanismes
   - Validation des effets thérapeutiques[19, 20]

3. Outils bio-informatiques :
   - Design des ARN guides
   - Analyse des données
   - Prédiction des effets hors-cible[15, 18]

Ces considérations techniques et méthodologiques sont essentielles pour assurer le succès des applications de CRISPR/Cas9 en oncologie et leur translation clinique efficace.

3.7. Perspectives d'avenir

Les applications de CRISPR/Cas9 en oncologie continuent d'évoluer rapidement, ouvrant de nouvelles perspectives pour le traitement du cancer. Cette section examine les développements futurs prometteurs et les directions de recherche émergentes.

3.7.1. Combinaisons thérapeutiques innovantes

L'avenir du traitement du cancer repose largement sur des approches combinatoires intégrant CRISPR/Cas9 avec d'autres modalités thérapeutiques[1, 9]. Les développements majeurs incluent :

1. Immunothérapie combinée :
   - Association de cellules CAR-T modifiées avec des inhibiteurs de points de contrôle
   - Intégration de multiples modifications génétiques
   - Développement de thérapies cellulaires universelles[11, 15]

2. Thérapies ciblées :
   - Combinaison avec des inhibiteurs spécifiques
   - Stratégies de létalité synthétique
   - Approches personnalisées basées sur le profil génétique[19, 20]

3. Approches multimodales :
   - Association avec la chimiothérapie conventionnelle
   - Intégration avec la radiothérapie
   - Combinaison avec des thérapies émergentes[16, 17]

3.7.2. Applications diagnostiques

Les systèmes CRISPR offrent de nouvelles possibilités pour le diagnostic du cancer[1, 2]. Les développements prometteurs incluent :

1. Plateformes de détection :
   - Systèmes DETECTR et SHERLOCK pour la détection d'acides nucléiques
   - Diagnostics rapides et sensibles
   - Applications point-of-care[1, 9]

2. Biomarqueurs :
   - Identification de nouvelles signatures moléculaires
   - Suivi de la réponse au traitement
   - Détection précoce de la récidive[14, 15]

3. Médecine personnalisée :
   - Profilage tumoral individualisé
   - Prédiction de la réponse thérapeutique
   - Adaptation des traitements[10, 20]

3.7.3. Innovations technologiques

Les développements technologiques continuent d'améliorer les applications de CRISPR en oncologie[9, 15] :

1. Nouveaux systèmes CRISPR :
   - Variants Cas9 optimisés
   - Systèmes d'édition de base améliorés
   - Nouvelles approches d'édition génomique[2, 10]

2. Méthodes de délivrance :
   - Nanoparticules avancées
   - Systèmes de ciblage spécifique
   - Approches non-virales innovantes[11, 15]

3. Outils analytiques :
   - Méthodes de détection des effets hors-cible
   - Analyses single-cell
   - Intelligence artificielle pour l'optimisation[18, 20]

3.7.4. Défis futurs

Plusieurs défis devront être relevés pour réaliser pleinement le potentiel de CRISPR en oncologie[9, 15] :

1. Optimisation clinique :
   - Amélioration de l'efficacité thérapeutique
   - Réduction des effets secondaires
   - Standardisation des protocoles[16, 17]

2. Accessibilité :
   - Réduction des coûts
   - Simplification des procédures
   - Élargissement de l'accès aux traitements[10, 15]

3. Réglementation :
   - Adaptation des cadres réglementaires
   - Harmonisation internationale
   - Considérations éthiques évolutives[9, 17]

Ces perspectives d'avenir soulignent le potentiel transformateur de CRISPR/Cas9 en oncologie, tout en mettant en évidence l'importance d'un développement continu et responsable de cette technologie.

4. Conclusion générale

Cette revue de littérature a examiné l'état actuel des applications de CRISPR/Cas9 en oncologie, mettant en évidence les avancées significatives réalisées depuis 2020 ainsi que les défis restants à surmonter. Les études récentes démontrent que CRISPR/Cas9 a révolutionné la recherche sur le cancer et ouvre des perspectives prometteuses pour le développement de thérapies innovantes[1, 9].

Les progrès majeurs incluent le développement de nouvelles variantes de Cas9 plus spécifiques, l'amélioration des méthodes de délivrance, et l'optimisation des stratégies d'édition génomique[2, 10]. Les premiers essais cliniques ont démontré la sécurité et la faisabilité des approches basées sur CRISPR, particulièrement en immunothérapie[5, 7, 8].

Cependant, plusieurs défis importants persistent. Les effets hors-cible, l'efficacité de la délivrance in vivo, et les réponses immunitaires contre les composants CRISPR restent des obstacles majeurs à surmonter[1, 9, 15]. Les questions réglementaires et éthiques nécessitent également une attention continue pour assurer un développement responsable de ces thérapies[10, 17].

Les perspectives futures sont prometteuses, avec le développement de nouvelles applications diagnostiques, l'optimisation des approches combinatoires, et l'émergence de technologies innovantes[1, 2, 9]. L'intégration de CRISPR avec d'autres modalités thérapeutiques et le développement de stratégies personnalisées ouvrent la voie à des traitements plus efficaces du cancer[11, 15].

Pour réaliser pleinement le potentiel de CRISPR/Cas9 en oncologie, une collaboration continue entre chercheurs, cliniciens et régulateurs sera essentielle. L'accent devra être mis sur l'optimisation des protocoles, la standardisation des procédures, et l'amélioration de l'accessibilité des traitements[16, 17, 20].

References

[1] - Di Carlo, E. and Sorrentino, C., 2024. State of the art CRISPR-based strategies for cancer diagnostics and treatment. Biomarker Research, 12(1), p.156. [link] (cited 17 times)

[2] - Wang, S.W., Gao, C., Zheng, Y.M., Yi, L., Lu, J.C., Huang, X.Y., Cai, J.B., Zhang, P.F., Cui, Y.H. and Ke, A.W., 2022. Current applications and future perspective of CRISPR/Cas9 gene editing in cancer. Molecular cancer, 21(1), p.57. [link] (cited 11 times)

[3] - Zhang, H., Qin, C., An, C., Zheng, X., Wen, S., Chen, W., Liu, X., Lv, Z., Yang, P., Xu, W. and Gao, W., 2021. Application of the CRISPR/Cas9-based gene editing technique in basic research, diagnosis, and therapy of cancer. Molecular cancer, 20, pp.1-22. [link] (cited 1 time)

[4] - Yang, Y., Xu, J., Ge, S. and Lai, L., 2021. CRISPR/Cas: advances, limitations, and applications for precision cancer research. Frontiers in medicine, 8, p.649896. [link] (cited 8 times)

[5] - Ng, S.R., Rideout III, W.M., Akama-Garren, E.H., Bhutkar, A., Mercer, K.L., Schenkel, J.M., Bronson, R.T. and Jacks, T., 2020. CRISPR-mediated modeling and functional validation of candidate tumor suppressor genes in small cell lung cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences, 117(1), pp.513-521. [link] (cited 7 times)

[6] - Annunziato, S., Lutz, C., Henneman, L., Bhin, J., Wong, K., Siteur, B., van Gerwen, B., de Korte-Grimmerink, R., Zafra, M.P., Schatoff, E.M. and Drenth, A.P., 2020. In situ CRISPR-Cas9 base editing for the development of genetically engineered mouse models of breast cancer. The EMBO journal, 39(5), p.e102169. [link] (cited 4 times)

[7] - Stadtmauer, E.A., Fraietta, J.A., Davis, M.M., Cohen, A.D., Weber, K.L., Lancaster, E., Mangan, P.A., Kulikovskaya, I., Gupta, M., Chen, F. and Tian, L., 2020. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. Science, 367(6481), p.eaba7365. [link] (cited 6 times)

[8] - Lu, Y., Xue, J., Deng, T., Zhou, X., Yu, K., Deng, L., Huang, M., Yi, X., Liang, M., Wang, Y. and Shen, H., 2020. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer. Nature medicine, 26(5), pp.732-740. [link] (cited 6 times)

[9] - Chehelgerdi, M., Chehelgerdi, M., Khorramian-Ghahfarokhi, M., Shafieizadeh, M., Mahmoudi, E., Eskandari, F., Rashidi, M., Arshi, A. and Mokhtari-Farsani, A., 2024. Comprehensive review of CRISPR-based gene editing: mechanisms, challenges, and applications in cancer therapy. Molecular cancer, 23(1), p.9. [link] (cited 24 times)

[10] - Li, T., Li, S., Kang, Y., Zhou, J. and Yi, M., 2024. Harnessing the evolving CRISPR/Cas9 for precision oncology. Journal of Translational Medicine, 22(1), p.749. [link] (cited 16 times)

[11] - Liu, Z., Shi, M., Ren, Y., Xu, H., Weng, S., Ning, W., Ge, X., Liu, L., Guo, C., Duo, M. and Li, L., 2023. Recent advances and applications of CRISPR-Cas9 in cancer immunotherapy. Molecular cancer, 22(1), p.35. [link] (cited 12 times)

[12] - Ou, X., Ma, Q., Yin, W., Ma, X. and He, Z., 2021. CRISPR/Cas9 gene-editing in cancer immunotherapy: Promoting the present revolution in cancer therapy and exploring more. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9, p.674467. [link] (cited 5 times)

[13] - Jiang, C., Meng, L., Yang, B. and Luo, X., 2020. Application of CRISPR/Cas9 gene editing technique in the study of cancer treatment. Clinical genetics, 97(1), pp.73-88. [link] (cited 6 times)

[14] - Xing, H. and Meng, L.H., 2020. CRISPR-cas9: a powerful tool towards precision medicine in cancer treatment. Acta Pharmacologica Sinica, 41(5), pp.583-587. [link] (cited 3 times)

[15] - Chen, C., Wang, Z. and Qin, Y., 2023. CRISPR/Cas9 system: recent applications in immuno-oncology and cancer immunotherapy. Experimental Hematology & Oncology, 12(1), p.95. [link] (cited 27 times)

[16] - Wang, L., Chen, Y., Liu, X., Li, Z. and Dai, X., 2022. The application of CRISPR/Cas9 technology for cancer immunotherapy: current status and problems. Frontiers in oncology, 11, p.704999. [link] (cited 12 times)

[17] - Sarkar, E. and Khan, A., 2021. Erratic journey of CRISPR/Cas9 in oncology from bench-work to successful-clinical therapy. Cancer Treatment and Research Communications, 27, p.100289. [link] (cited 10 times)

[18] - Zhao, Z., Li, C., Tong, F., Deng, J., Huang, G. and Sang, Y., 2021. Review of applications of CRISPR-Cas9 gene-editing technology in cancer research. Biological procedures online, 23, pp.1-13. [link] (cited 9 times)

[19] - Mintz, R.L., Lao, Y.H., Chi, C.W., He, S., Li, M., Quek, C.H., Shao, D., Chen, B., Han, J., Wang, S. and Leong, K.W., 2020. CRISPR/Cas9-mediated mutagenesis to validate the synergy between PARP1 inhibition and chemotherapy in BRCA1-mutated breast cancer cells. Bioengineering & Translational Medicine, 5(1), p.e10152. [link] (cited 12 times)

[20] - Liu, D., Zhao, X., Tang, A., Xu, X., Liu, S., Zha, L., Ma, W., Zheng, J. and Shi, M., 2020. CRISPR screen in mechanism and target discovery for cancer immunotherapy. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 1874(1), p.188378. [link] (cited 18 times)