

METABOLIK-CRISPR: INOVASI REKAYASA GENETIK TERTARGET DALAM MEMUTUS RANTAI RESISTENSI INSULIN KRONIS

Andhika Syahdan Triansyah Agus¹, Gracia Marsela² and Bisma Apta Kusuma³

¹²³Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Indonesia.

¹andhika.syahdan@ui.ac.id, ²gracia.marsela@ui.ac.id, ³bisma.apta@ui.ac.id

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) has emerged as a critical global health threat driven by chronic insulin resistance and pancreatic beta-cell dysfunction. Conventional therapies often fail to address the underlying molecular pathogenesis, focusing merely on glycemic control. This study aims to explore the potential of Metabolik-CRISPR, an innovative targeted genetic engineering approach, in breaking the chain of chronic insulin resistance. The method used is a comprehensive literature review analyzing recent advancements in CRISPR-Cas9 applications, ceRNA network regulations, and nanoparticle delivery systems. The results indicate that Metabolik-CRISPR effectively intervenes in critical signaling pathways (INSR, IRS1, AKT2) and corrects ceRNA network imbalances. Furthermore, the integration of Magnetic Peptide-Imprinted Nanoparticles (MPIPs) significantly enhances the targeted delivery and activation of endogenous insulin genes safely. In conclusion, Metabolik-CRISPR offers a fundamental, permanent, and comprehensive cellular rehabilitation strategy, shifting the paradigm of T2DM management from symptom amelioration to targeted genetic restoration.

Keyword: CRISPR-Cas9, Insulin Resistance, Nanotechnology, Type 2 Diabetes Mellitus, ceRNA Network

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) telah berkembang menjadi salah satu ancaman kesehatan masyarakat paling krusial di abad ke-21, dengan prevalensi global yang terus meningkat secara drastis setiap dekadenya. Berdasarkan data dari International Diabetes Federation (IDF) dan proyeksi epidemiologi terbaru, terdapat lebih dari 536,6 juta orang dewasa yang hidup dengan diabetes pada tahun 2024, sebuah angka yang mewakili sekitar 10,5% dari populasi orang dewasa di seluruh dunia. Proyeksi yang mengkhawatirkan menunjukkan bahwa angka ini akan membengkak menjadi 783,2 juta pada tahun 2045, yang dipicu oleh kombinasi faktor-faktor seperti urbanisasi yang cepat, pola makan yang buruk, gaya hidup sedenter, dan penuaan populasi.^{1,2,3}

Kondisi kronis ini dikarakterisasi oleh hiperglikemia persisten yang timbul akibat gangguan pada sekresi insulin, gangguan pada kerja insulin (resistensi insulin), atau kombinasi keduanya, yang secara progresif merusak berbagai sistem organ dalam tubuh.^{1,4,9} Resistensi insulin, sebagai komponen inti dari patofisiologi DMT2, merupakan kondisi di mana sel-sel tubuh terutama di otot rangka, jaringan adiposa, dan hati gagal merespons insulin secara efektif, sehingga menghambat pengambilan glukosa dari aliran darah.^{4,5,11}

Secara molekuler, sensitivitas insulin dikendalikan oleh kaskade pensinyalan intraseluler yang melibatkan fosforilasi *Insulin Receptor Substrate* (IRS) dan aktivasi jalur *protein kinase B* (AKT) untuk memicu translokasi pengangkut glukosa (*Glucose Transporter 4* / GLUT4) ke membran sel. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa regulasi sensitivitas ini tidak hanya terjadi di tingkat transduksi protein, melainkan dikontrol secara ketat di tingkat pasca-transkripsi oleh mekanisme epigenetik *non-coding RNA*, khususnya melalui jejaring *competing endogenous RNA* (ceRNA).^{5,10}

Sirkuit ceRNA merupakan sistem regulasi halus di mana molekul *long non-coding RNA* (lncRNA) bertindak sebagai "spons" alami yang menyerap *micro RNA* (miRNA) secara kompetitif, sehingga mencegah miRNA tersebut menekan translasi mRNA targetnya.⁵ Pada kondisi DMT2, akumulasi stres oksidatif dan sitokin pro-inflamasi memicu disregulasi atau ketidakseimbangan masif dalam

jejaring ceRNA ini. Upregulasi lncRNA patologis tertentu menyerap miRNA protektif secara berlebihan, menyebabkan supresi epigenetik terhadap mRNA penyandi komponen vital pensinyalan insulin seperti AKT2 dan GLUT4. Akibatnya, terjadi kegagalan translokasi GLUT4 secara kronis yang mendasari resistensi insulin seluler. Ketidakseimbangan jejaring ceRNA ini merupakan *missing link* atau akar molekuler tersembunyi yang menyebabkan resistensi insulin perifer menetap dan sulit dipulihkan melalui pendekatan farmakologis biasa.^{5,10}

Meskipun terapi konvensional seperti metformin, sulfonilurea, inhibitor SGLT2, dan pemberian insulin eksogen telah lama menjadi standar emas dalam pengelolaan penyakit ini, pendekatan tersebut seringkali hanya berfokus pada pengendalian gejala glikemik (*glycemic control*) dan gagal mengatasi akar penyebab molekuler berupa disfungsi sel beta serta disregulasi jejaring ceRNA ini.^{2,4,8} Metformin bekerja dengan menekan produksi glukosa hepatis, sementara sulfonilurea meningkatkan sekresi insulin dari sel beta pankreas. Namun, efikasi agen-agen ini cenderung menurun seiring berjalannya waktu akibat progresivitas disfungsi sel beta. Selain itu, efek samping seperti gangguan gastrointestinal, risiko hipoglikemia, dan penambahan berat badan sering kali menjadi penghalang bagi pasien untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal.^{2,4}

Oleh karena itu, kebutuhan akan solusi terapeutik yang lebih permanen, presisi, dan mampu merehabilitasi sirkuit epigenetik ceRNA yang terganggu telah mendorong lahirnya bidang pengobatan regeneratif dan terapi genetik.^{6,8} Di sinilah inovasi Metabolik-CRISPR muncul sebagai paradigma baru. Dengan memanfaatkan teknologi pengeditan genom *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR) dan sistem Cas9 (khususnya varian *dCas9-transcription activator*), inovasi ini dirancang untuk memutus rantai resistensi insulin langsung pada sumber informasi genetiknya membongkar blokade epigenetik pada jejaring ceRNA, meregulasi kembali ekspresi gen target (INSR, IRS1, AKT2), dan berpotensi memulihkan sensitivitas insulin perifer secara definitif dan berkelanjutan.^{5,7,11}

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam kajian ini adalah:

1. Bagaimana efektivitas dan mekanisme teknologi Metabolik-CRISPR dalam mengintervensi gen target, meregulasi jejaring ceRNA, dan memulihkan sensitivitas insulin?
2. Bagaimana peranan nanoteknologi sebagai sistem penghantaran dalam mengoptimalkan terapi genetik Metabolik-CRISPR secara aman dan tepat sasaran?

1.3. Fokus Penelitian

Fokus penelitian pada kajian ini adalah pada mekanisme aksi molekuler inovasi Metabolik-CRISPR (pengeditan genom CRISPR/Cas9) beserta sistem penghantarannya menggunakan nanoteknologi (MIPs) dalam menargetkan jalur pensinyalan insulin (INSR, IRS1, AKT2), perbaikan jejaring ceRNA, serta pemulihan fungsi sel beta pankreas dalam mengatasi resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2.

1.4. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penulisan ilmiah ini adalah:

1. Mendeskripsikan mekanisme kerja inovasi Metabolik-CRISPR dalam memperbaiki patofisiologi DM2 hingga tingkat genetik dan epigenetik.
2. Mengeksplorasi integrasi nanoteknologi dalam sistem penghantaran CRISPR guna mencapai efisiensi dan keamanan terapi yang maksimal.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari kajian ilmiah ini meliputi:

1. **Manfaat Teoritis:** Menambah khazanah keilmuan di bidang biologi molekuler, rekayasa genetika, dan endokrinologi, khususnya mengenai penerapan teknologi CRISPR-Cas9 untuk penyakit metabolik kronis.
2. **Manfaat Praktis:** Menjadi dasar literatur dan landasan konseptual bagi peneliti medis dan farmasi dalam mengembangkan modalitas terapi definitif baru di masa depan yang dapat menggeser paradigma pengobatan diabetes dari manajemen gejala menuju pendekatan terapi yang lebih berorientasi pada perbaikan mekanisme penyakit.

BAB II KAJIAN PUSTAKA

2.1. Penelitian Terdahulu

Beberapa penelitian terdahulu telah menjadi landasan dalam pengembangan inovasi ini. Penelitian El-Daly et al.⁵ mengidentifikasi peran *competing endogenous RNA* (ceRNA) dan potensi pengeditannya oleh CRISPR/Cas9 pada DMT2, yang membuktikan bahwa mutasi genetik pada *long non-coding RNA* (lncRNA) berdampak langsung pada resistensi insulin. Selanjutnya, penelitian Lee et al.⁷ mengeksplorasi aktivasi ekspresi gen insulin menggunakan sistem CRISPR/Cas9 melalui nanometode *Magnetic Peptide-Imprinted Nanoparticles*, yang menunjukkan bahwa sistem penghantaran magnetik jauh lebih efisien dan meminimalkan toksisitas dibandingkan dengan agen transfeksi kimia standar. Kajian ini mengintegrasikan temuan-temuan tersebut untuk membentuk satu konsep utuh, yaitu Metabolik-CRISPR.

2.2. Landasan Teori

Dinamika Molekuler Resistensi Insulin dan Disfungsi Sel Beta

Landasan dari resistensi insulin kronis melibatkan jejaring biokimia yang sangat rumit, di mana gangguan pada satu titik dapat memicu kaskade kegagalan sistemik.^{4,9} Dalam kondisi normal, insulin berikatan dengan reseptornya di permukaan sel, memicu fosforilasi *Insulin Receptor Substrate* (IRS) dan mengaktifkan jalur protein kinase B (AKT) yang akhirnya memicu translokasi pengangkut glukosa 4 (GLUT4) ke membran sel.^{5,11} Namun, pada pasien dengan DMT2, jalur ini seringkali terhambat oleh kondisi inflamasi kronis tingkat rendah, stres oksidatif, dan akumulasi asam lemak bebas dalam jaringan.^{1,2,9}

Tabel 1: Ringkasan parameter patofisiologis utama yang memicu kegagalan metabolik pada diabetes.^{2,9}

Parameter Fisiologis	Dampak pada Resistensi Insulin	Efek pada Sel Beta Pankreas
Hiperglikemia Kronis	Memicu glukotoksisitas dan glikasi protein	Menurunkan ekspresi PDX-1 dan MafA
Asam Lemak Bebas (NEFA)	Menginduksi lipotoksisitas dan resistensi perifer	Memicu stres Retikulum Endoplasma (ER)
Stres Oksidatif	Merusak DNA dan membran sel	Mendorong apoptosis sel beta
Inflamasi (Sitokin)	Menghambat jalur IRS1/PI3K/AKT	Mengaktifkan jalur kematian sel

Disfungsi sel beta pankreas menyertai resistensi insulin sebagai faktor kunci

dalam transisi dari prediabetes menjadi DMT2 yang nyata.^{2,4,9} Sel beta yang terus-menerus dipaksa untuk mengompensasi resistensi insulin perifer akhirnya mengalami kelelahan metabolik dan kehilangan identitas selulernya melalui proses dediferensiasi. *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan merusak mitokondria sel beta dan menghambat faktor transkripsi kritis seperti PDX-1 dan MafA yang sangat penting untuk sintesis insulin.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kualitatif dengan pendekatan studi literatur (*Library Research*). Metode ini dipilih karena fenomena rekayasa genetika CRISPR pada penyakit metabolik masih dalam tahap perkembangan eksperimental mutakhir yang bersifat kompleks. Peneliti bermaksud memahami secara mendalam potensi teoritis, merangkai pola hubungan molekuler, dan menemukan sintesis inovasi baru tanpa melakukan intervensi langsung pada subjek manusia pada tahap ini.

3.2. Lokasi Penelitian

Karena berjenis studi literatur, lokasi "penelitian" difokuskan pada penelusuran basis data ilmiah internasional secara daring. Penelusuran dokumen dan data primer dilakukan pada basis data jurnal bereputasi seperti PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan jurnal-jurnal biologi molekuler yang terindeks secara global.

3.3. Informan Penelitian

Dalam konteks studi literatur ini, "informan" penelitian digantikan oleh sumber data sekunder yang terdiri dari jurnal ilmiah, artikel tinjauan (*review article*), buku medis, dan publikasi penelitian terkini (terbitan 5 tahun terakhir, khususnya 2021-2025) yang berkaitan erat dengan CRISPR-Cas9, diabetes melitus, nanoteknologi pengantaran gen, dan resistensi insulin.

3.4. Teknik Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data yang utama adalah observasi teks dan studi dokumentasi. Proses pengumpulan dilakukan dengan menggunakan kata kunci spesifik (seperti "CRISPR-Cas9 diabetes", "ceRNA network insulin resistance",

"magnetic nanoparticles gene delivery") untuk menjaring jurnal-jurnal yang relevan. Data dari berbagai literatur kemudian diekstraksi, direduksi, dan disusun secara terstruktur berdasarkan relevansinya terhadap rumusan masalah.

3.5. Analisis Data

Teknik analisis data menggunakan analisis isi (*Content Analysis*). Tahapan dilakukan secara interaktif sesuai model Miles dan Huberman, yaitu: reduksi data (menyaring informasi genetika dan biokimia yang spesifik menunjang hipotesis Metabolik-CRISPR), penyajian data (menampilkan temuan dalam bentuk tabel, narasi komprehensif, dan gambar persinyalan), serta penarikan kesimpulan atau verifikasi.

3.6. Jadwal Kegiatan Penelitian

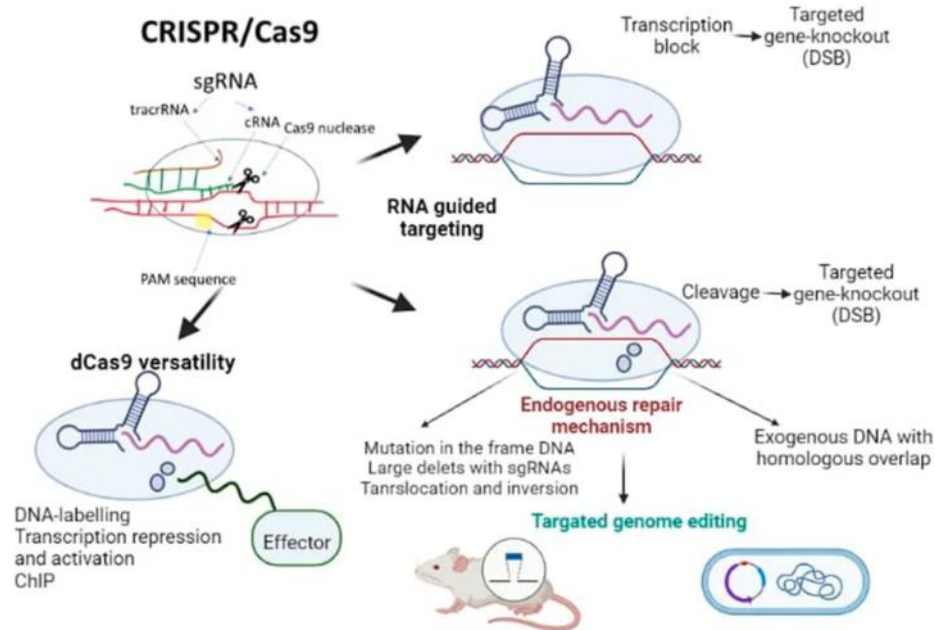
Penyusunan gagasan ilmiah ini dilakukan dalam rentang waktu 1 bulan, mencakup:

Kegiatan	Minggu 1	Minggu 2	Minggu 3	Minggu 4
Studi pendahuluan dan perumusan masalah				
Pengumpulan literatur dan penyeleksian sumber				
Ekstraksi data, analisis isi, dan penyusunan draf awal				
Finalisasi manuskrip, penyuntingan format, dan perumusan kesimpulan				

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil penelitian

4.1.1. Gambaran Umum Mekanisme CRISPR-Cas9 (Objek Kajian)



Gambar 1: Gambaran mekanisme aksi CRISPR-Cas9 yang melibatkan pembentukan kompleks sgRNA untuk pemotongan DNA yang presisi pada situs target.¹⁴

Sistem CRISPR-Cas9 telah merevolusi bioteknologi dengan memberikan kemampuan bagi para ilmuwan untuk mengubah urutan DNA secara spesifik dengan presisi yang sangat tinggi.^{3,6,14} Berasal dari mekanisme pertahanan bakteri terhadap virus, sistem ini terdiri dari nuclease Cas9 yang berfungsi sebagai "gunting molekuler" dan *single guide RNA* (sgRNA) yang berfungsi sebagai sistem navigasi.¹⁴ sgRNA dirancang untuk memiliki urutan basa yang komplementer dengan target DNA di dalam genom, sehingga dapat mengarahkan Cas9 ke lokasi yang tepat untuk melakukan pemotongan untai ganda DNA.¹⁴

Mekanisme *non-homologous end joining* (NHEJ) sering digunakan untuk menonaktifkan gen-gen yang merugikan (*knockout*), sementara *homology-directed repair* (HDR) memungkinkan penyisipan urutan genetik fungsional (*knock-in*) untuk memperbaiki mutasi.^{3,8} Inovasi Metabolik-CRISPR juga menggunakan varian dCas9 ("dead" Cas9) yang tidak memotong DNA, tetapi dapat dimuati dengan domain aktivator transkripsi (CRISPRa) untuk meningkatkan ekspresi gen insulin endogen atau gen-gen pelindung sel beta dari stres oksidatif.^{7,10}

4.1.2. Temuan Penelitian: Efisiensi Nanoteknologi dan Jejaring ceRNA

Keberhasilan Metabolik-CRISPR sangat bergantung pada sistem

penghantaran berbasis nanoteknologi.^{7,11} Penggunaan *Magnetic Peptide-Imprinted Nanoparticles* (MPIPs) berbasis kitosan memungkinkan pemuatan kompleks CRISPR secara efisien. Keberadaan inti magnetik memberikan keuntungan berupa kemampuan untuk mengarahkan nanopartikel ke jaringan target menggunakan medan magnet eksternal, meminimalkan distribusi sistemik dan efek samping pada organ non-target.^{7,10}

Tabel 2: Efisiensi aktivasi gen insulin menggunakan sistem penghantaran nanopartikel magnetik.^{7,10}

Kondisi Eksperimental	Ekspresi mRNA Insulin (Lipat)	Kadar Pelepasan Insulin (pg/mL)	Viabilitas Sel (%)
Kontrol (Tanpa Transfeksi)	1,0	<10	100
dCas9-VPR (Lipofectamine)	15,4	120,5	78
dCas9-VPR (MPIPs Magnetik)	22,8	185,2	92
dCas9-VPR + Stimulasi Glukosa	25,1	240,6	90

Data di atas menunjukkan bahwa penggunaan nanopartikel MPIP magnetik tidak hanya lebih efisien dalam mengaktifkan ekspresi gen dibandingkan dengan agen transfeksi kimia standar, tetapi juga lebih aman bagi sel (viabilitas 92%). Lebih jauh lagi, sel-sel yang diedit menunjukkan responsivitas terhadap stimulasi glukosa; ketika terpapar kadar glukosa tinggi, terjadi lonjakan pelepasan insulin ke dalam medium kultur, menunjukkan bahwa Metabolik-CRISPR dapat menciptakan "biopabrik" insulin fungsional yang dinamis.^{7,10}

4.2. Pembahasan

Berdasarkan hasil temuan dasar, penerapan Metabolik-CRISPR difokuskan pada perbaikan jejaring *competing endogenous RNA* (ceRNA).^{5,10} LncRNA bertindak sebagai "spons" yang menyerap mikroRNA (miRNA), mencegah miRNA menekan target mRNA-nya.^{5,10} Dalam kondisi DMT2, upregulasi lncRNA menyebabkan penekanan gen-gen penting untuk sensitivitas insulin.⁵

Tabel 3: Analisis perbaikan jejaring ceRNA pasca intervensi Metabolik-CRISPR.^{5,10}

Komponen RNA	Peran pada DMT2	Intervensi Metabolik	Hasil Metabolik
LncRNA-RP11-773H22.4	<i>Up</i> Regulasi (Spons miRNA)	Penurunan drastis ekspresi lncRNA	Menghentikan inhibisi miRNA
miR-3163 & miR-1	<i>Down</i> Regulasi (Tertekan)	Pemulihan kadar miRNA normal	Restorasi regulasi pasca-transkripsi
mRNA MTOR & RET	<i>Up</i> Regulasi (Berlebihan)	Penurunan ekspresi ke tingkat basal	Normalisasi jalur pertumbuhan sel
mRNA AKT2 & GLUT4	<i>Down</i> Regulasi (Terganggu)	Peningkatan ekspresi mRNA dan protein	Restorasi ambilan glukosa seluler

Intervensi CRISPR/Cas9 mengonfirmasi peningkatan intensitas protein GLUT4 pada membran sel, indikator utama kembalinya sensitivitas insulin. Selain itu, korelasi positif yang kuat antara ekspresi LncRNA-RP11-773H22.4 dengan indeks HOMA-IR membuktikan bahwa lncRNA ini adalah target terapeutik yang valid dan krusial.^{5,10} Metabolik-CRISPR tidak hanya terbatas pada jalur insulin klasik (INSR, IRS1, AKT2), tetapi juga mampu mengintervensi proses pembentukan sel lemak (adipogenesis) melalui modulasi PPAR γ di nukleus.¹¹ Pengeditan genetik pada lokus FTO rs1421085 dapat memulihkan fungsi termogenesis pada mitokondria, yang krusial untuk memerangi obesitas.^{11,13} Di tingkat otak (hipotalamus), target pada LEPR dan MC4R sangat penting untuk memutus rantai hiperfagia dan hiperinsulinemia yang merupakan pemicu utama resistensi insulin kronis.¹¹ Penerapan Metabolik-CRISPR juga meluas ke kondisi metabolik komorbid seperti *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) dan gangguan neurologis seperti Alzheimer.^{11,12} Hiperinsulinemia pada PCOS bersinergi dengan hormon LH untuk meningkatkan sintesis androgen, menciptakan siklus setan kegagalan metabolik.¹¹ Di sisi lain, strategi CRISPR digunakan untuk menekan gen BACE1 guna mengurangi plak tersebut.¹² Sinergi antara Metabolik-CRISPR dan agen alami seperti *Lagenaria siceraria* (LSS) dan *Moringa oleifera* dapat memberikan perlindungan tambahan terhadap stres oksidatif.^{1,15} Suplemen nano-antioksidan berbasis zink menciptakan pendekatan terapi holistik yang melindungi sel-sel fungsional yang baru diedit dari serangan radikal bebas.^{3,15}

BAB V PENUTUP

5.1. Kesimpulan

Analisis Dinamika molekuler menunjukkan gangguan jalur protein kinase B dan jejaring ceRNA sebagai pemicu utama resistensi insulin kronis. Proses ini kerap diikuti oleh disfungsi sel beta akibat produksi insulin berlebih. Berdasarkan temuan tersebut, Metabolik-CRISPR hadir sebagai manifestasi rekayasa genetik tertarget yang berpotensi memutus rantai resistensi insulin kronis melalui intervensi langsung pada jalur kritis seperti INSR, IRS1, dan AKT2. Dengan memanfaatkan tingkat akurasi tinggi yang diintegrasikan dengan efisiensi nanoteknologi (MIPs) sebagai penghantar partikel yang aman, inovasi ini tidak hanya menonaktifkan gen merugikan dan memperbaiki mutasi pada jejaring ceRNA spesifik, tetapi juga merehabilitasi sistem metabolik dari kondisi kompleks komorbiditas (PCOS hingga degenerasi neurovaskular pada Alzheimer). Melalui pemutusan rantai patofisiologi secara sistemik dan perlindungan dari agen antioksidan alami, Metabolik-CRISPR menawarkan pendekatan berbasis rekayasa genetika yang berpotensi mengatasi resistensi insulin melalui intervensi pada jalur molekuler utama. Inovasi ini membuka peluang transformasi paradigma pengobatan diabetes dari sekadar pengendalian gejala menuju perbaikan mekanisme patofisiologis dan fungsi seluler.

5.2. Saran

Penelitian mengenai Metabolik-CRISPR ini menyajikan landasan teori yang sangat menjanjikan. Untuk menindaklanjuti potensi ini, penulis menyarankan:

1. Perlunya uji praklinis (*in vivo*) yang lebih ekstensif menggunakan hewan model mamalia untuk mengevaluasi toksisitas jangka panjang dan kemungkinan *efek off-target* dari sistem dCas9.
2. Pengembangan riset lebih lanjut terkait formulasi nanopartikel cerdas yang lebih spesifik mengenali sel target (seperti sel beta pankreas secara eksklusif) untuk meningkatkan profil keamanan.
3. Diskusi lintas disiplin mengenai regulasi bioetik rekayasa genetika pada manusia agar terapi kuratif inovatif ini suatu hari nanti dapat ditranslasikan menjadi standar pengobatan klinis dengan pedoman etik yang ketat.

DAFTAR PUSTAKA

- Rana NS, Vishvakarma NK, Sonkar SC, Beg MMA. Diabetes: A comprehensive review of the Indian landscape in contrast with global trends. *World J Diabetes*. 2024;15(7):1387-1403. doi: 10.4239/wjd.v15.17.1387.
- Gieroba B, Kryska A, Sroka-Bartnicka A. Type 2 diabetes mellitus conventional therapies and future perspectives in innovative treatment. *Biochem Biophys Rep*. 2025;42:102037. doi: 10.1016/j.bbrep.2025.102037.
- Mishu MA, Nath SK, Sohiddullah M, Hossain MT. Advancement of animal and poultry nutrition: Harnessing the power of CRISPR-Cas genome editing technology. *Int J Biol Macromol*. 2023;224:124054. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124054.
- Dayan CM, et al. Application of CRISPR-Cas9 technology in diabetes research. *Diabet Med*. 2024;41(1):e15240. doi: 10.1111/dme.15240.
- El-Daly S, et al. Identification of Novel Insulin Resistance Related ceRNA Network in T2DM and Its Potential Editing by CRISPR/Cas9. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8129. doi: 10.3390/ijms22158129.
- Bora J, Dey A, Lyngdoh AR, et al. A critical review on therapeutic approaches of CRISPR-Cas9 in diabetes mellitus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2023. doi: 10.1007/s00210-023-02631-1.
- Lee MH, Thomas JL, Lin CY, Li YCE, Lin HY. Activation of Insulin Gene Expression via Transfection of a CRISPR/Cas9a System Using Magnetic Peptide-Imprinted Nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1311. doi: 10.3390/pharmaceutics15041311.
- Zhang J, et al. The CRISPR/Cas9 genome editing system in diabetes research. *Diabetes*. 2021;70(9):1962-1969. doi: 10.2337/dbi20-0047.
- Dinic S, et al. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management. *Front Endocrinol*. 2022;13:1006376. doi: 10.3389/fendo.2022.1006376.
- Macvanin MT, Gluvic Z, Bajic V, Isenovic ER. Novel insights regarding the role of noncoding RNAs in diabetes. *World J Diabetes*. 2023;14(7):958-976. doi: 10.4239/wjd.v14.17.958.
- Beg MMA, et al. CRISPR as a Tool to Uncover Gene Function in Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review of Experimental Models Targeting Ovarian and Metabolic Genes. *Cells*. 2025;14(22):1769. doi: 10.3390/cells14221769.
- Khan FA, et al. CRISPR/Cas9-Based Therapeutics as a Promising Strategy for Management of Alzheimer's Disease: Progress and Prospects. *Front Cell Neurosci*. 2025;19:1578138. doi: 10.3389/fncel.2025.1578138.
- Uti DE, et al. Targeting CD44-Hyaluronic Acid Signalling in Obesity Treatment. *Genes Dis*. 2025. doi: 10.1177/11786388251408961.
- ResearchGate. Overview of the CRISPR-Cas9 mechanism of action showing how in a bacterial cell the CRISPR RNA combined with tracrRNA to form a single guide RNA (sgRNA). [Online]. 2023. Available from: https://www.researchgate.net/figure/fig1_372783625.
- Almohmadi NH, Zahran M, El-Nabtity SM, Shaheen HM. Prophylactic impacts of *Lagenaria siceraria* against cardiomyopathy induced by doxorubicin in a rat model. *Braz J Biol*. 2024;84:e276530. doi: 10.1590/1519-6984.276530.