



بررسی بیبلیومتریک جایگاه CRISPR/Cas9 از لحاظ اقتصاد، رشد و توسعه علوم زیستی: رقابت کشورها و جایگاه ایران

Bibliometric investigation of the situation of CRISPR/Cas9 in terms of economy, growth and development of life sciences: the competition of countries and the situation of Iran

عاطفه امینی نیسیانی^۱، عباس کریمی فرد^۱، عباس سعیدی^{۲*}، مسعود توحیدفر^{۲*}

Atefeh Amini Neisiani¹, Abbas Karimi-Fard¹, Abbas Saidi^{2*}, Masoud Tohidfar^{2*}

۱- دانشجوی دکتری، ۲- استاد، گروه سلولی و بیولوژی مولکولی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

1. Ph.D. Student, 2. Professor,
Department of Cell & Molecular Biology, Faculty of Life Sciences & Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: *Corresponding Author, Email:

m_tohidfar@sbu.ac.ir و abbas.saidi@gmail.com

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۴ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۶/۲۳ - تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۶/۲۹)

Received: 2024/02/23 | Accepted: 2024/09/13 | Published: 2024/09/19

چکیده

Abstract

The invention and advancement of genome editing methods have revolutionized the field of biosciences. The growth and development of this technology have led to significant advancements in medical, agricultural, and industrial biotechnology. This article focuses on the bibliometric analysis of the CRISPR/Cas9 technology as an effective tool in genome editing in the growth and development of biosciences. The data for this research was obtained from the Scopus scientific database from 2013 to 2023. The results showed that the number of scientific publications in this field has been approved at a high acceptance rate by scientific journals. Furthermore, the results indicated that the United States and China are in tight competition in terms of publishing scientific articles in this field. The assessment of Iran's position in genome editing compared to other Middle Eastern countries was another comparison made in this study, showing evidence of Iran's high scientific ranking in using CRISPR technology in medical and industrial sciences. However, there has not been significant growth in the use of this technology in plant sciences and agriculture.

Key words: Bibliometric study, CRISPR/Cas9, genome editing, Situation of Iran

رفرنس دهی این مقاله Citation

Amini Neisiani A, Karimi-Fard A, Saidi A, Tohidfar M. (2024). Bibliometric investigation of the situation of CRISPR/Cas9 in terms of economy, growth, and development of life sciences: the competition of countries and the situation of Iran. Genetic Engineering and Biosafety Journal; 13 (1) : 86-99
URL: <http://gebsj.ir/article-1-477-en.html>

امینی نیسیانی عاطفه، کریمی فرد عباس، سعیدی عباس، توحیدفر مسعود. (۱۴۰۳). بررسی بیبلیومتریک جایگاه CRISPR/Cas9 از لحاظ اقتصاد، رشد و توسعه علوم زیستی: رقابت کشورها و جایگاه ایران. مهندسی ژنتیک و ایمنی زیستی. ۱۳ (۱): ۸۶-۹۹

Genetic Engineering and Biosafety Journal Volume 13, Number 1, 2024

خلاصه

ابداع و پیشرفت روش‌های ویرایش ژنومی انقلاب بزرگی در علوم زیستی ایجاد نموده است. رشد و توسعه این فناوری پیشرفت‌های چشمگیری در علوم پزشکی، کشاورزی و بیوتکنولوژی صنعتی را به همراه داشته است. در این مقاله به بررسی بیلیومتریکی جایگاه CRISPR/Cas9 به عنوان یکی از ابزارهای کارا در زمینه ویرایش ژنومی در رشد و توسعه علوم زیستی پرداخته شده است. داده‌های این پژوهش از پایگاه علمی Scopus در بین سالهای ۲۰۱۳ تا ۲۰۲۳ بدست آمد. نتایج این تحقیق نشان داد که تعداد اسناد علمی چاپ شده در این حوزه با نرخ پذیرش بالایی توسط مجلات علمی مورد تایید قرار گرفته است. همچنین نتایج نشان داد که کشورهای ایالات متحده آمریکا و چین رقابت تنگاتنگی در زمینه چاپ مقالات علمی در این حوزه دارند. بررسی جایگاه ایران در حوزه دانش و ویرایش ژنومی در مقایسه با سایر کشورهای خاورمیانه از دیگر مقایسات صورت گرفته در این تحقیق بود که نشان از رتبه بالای علمی کشور در زمینه استفاده از فناوری کریسپر در حوزه علوم پزشکی و صنعتی دارد. در حالیکه در زمینه علوم گیاهی و کشاورزی هنوز استفاده از این فناوری رشد چشمگیری نداشته است.

واژه‌های کلیدی: جایگاه ایران، مطالعه بیلیومتریکی، ویرایش ژنومی، CRISPR-Cas9

مقدمه

Introduction

ایده ایجاد یک تغییر ژنتیکی دقیق در هر موقعیتی از ژنوم با حداقل اختلال در سیستم ژنتیکی، یک کشف علمی هیجان انگیز است و کاربردهای بالقوه این فناوری ساده و دقیق، بسیار گسترده است. CRISPR (تناوب‌های کوتاه پالیندروم فاصله‌دار منظم خوشه‌ای، Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) یک فرایند کلیدی در سیستم ایمنی اکتسابی در پروکاریوت‌هاست که سبب ایجاد یک مکانسیم دفاعی قدرتمند علیه ویروس‌ها می‌شود (Yadalam et al., 2023; Ashaar -Ghadim et al., 2023). این فناوری برای اولین بار در سال ۲۰۱۲ توسط جینک و همکاران برای ایجاد برش در توالی DNA در شرایط آزمایشگاه مورد استفاده قرار گرفت (Zhang et al., 2023). در سال ۲۰۱۳، پژوهشگران از این تکنیک برای برش در سلول‌های پستانداران استفاده کردند که راه را برای استفاده از فناوری کریسپر هموار کرد و به این ترتیب استفاده از این تکنیک به طور چشم گیری افزایش یافت (Cong et al., 2013; Zhang et al., 2021). به طوری که به سرعت از دیگر تکنیک‌های ویرایش ژنوم (Zinc finger nucleases) ZFN و (Transcription activator-like TALE effector nucleases) به سبقت گرفت. در مهندسی ژنوم از طریق فناوری کریسپر، اندونوکلاز Cas9 از طریق همسانی با توالی RNA راهنما، به جایگاه مشخصی هدایت شده (Selvakumar et al., 2022) و بسته به هدف، می‌تواند به شناسایی، خاموش سازی، تغییر و یا حتی افزایش فعالیت ژنی در آن ناحیه منجر شود (Zhang et al., 2021; Rasul et al., 2022). CRISPR/Cas9 ویژگی‌های برجسته‌ای دارد که این فناوری را به یک فناوری انقلابی تبدیل کرده است. این ویژگی‌ها عبارتند از:

۱. دقت و کارآمدی: فناوری CRISPR/Cas9 امکان ویرایش دقیق بخش خاصی از DNA را فراهم می‌کند و به محققان اجازه می‌دهد تا با کنترلی بی‌سابقه تغییرات دلخواه ژنتیکی را اعمال کنند (Hasanzadeh et al., 2022; Movahedi et al., 2023).
۲. چند کاربردی بودن: این فناوری در ارگانیسم‌های مختلف، از گیاهان تا حیوانات و انسان‌ها، قابل استفاده است و در حوزه‌هایی مانند پزشکی، کشاورزی و بیوتکنولوژی قابلیت‌های فراوانی ارائه می‌دهد (Tavakoli et al., 2021).

۳. سادگی و در دسترس بودن: CRISPR/Cas9 در مقایسه با روش‌های پیشین، رویکردی ساده و قابل اجرا دارد که فرایند تغییر ژنوم را برای پژوهشگران آسان‌تر کرده و به تسریع پیشرفت‌های علمی منجر می‌شود (Makarova *et al.*, 2021).
۴. پتانسیل درمان بیماری‌های ژنتیکی: این فناوری با اصلاح مستقیم جهش‌های مولد بیماری در DNA بیماران، راهکاری دقیق و هدفمند برای درمان فراهم می‌آورد. این نوآوری می‌تواند انقلابی در پزشکی ایجاد کرده و امید تازه‌ای برای بیماران مبتلا به اختلالات ژنتیکی به ارمغان آورد (Cox *et al.*, 2021). از تکنیک CRISPR برای آزمایش پشه‌های اصلاح‌شده ژنی به منظور کاهش شیوع مالاریا (Garrood *et al.*, 2022) و همچنین در آزمایش‌های بالینی انسانی برای درمان بیماری‌هایی نظیر سرطان و آمیلوئیدوز ترانس‌تیرتین، که اختلالی نادر اما شدید در پروتئین‌ها است، بهره گرفته شده است. درمان بیماری هموفیلیا، یک اختلال ژنتیکی که موجب نقص در انعقاد خون و تشکیل لخته می‌شود، نیز با استفاده از فناوری CRISPR/Cas9 امکان‌پذیر است. این روش با اصلاح جهش‌های مسبب بیماری، به درمان آن منجر می‌شود (Lauerer *et al.*, 2023; Mohammadian Gol *et al.*, 2024). همچنین، در بیماری کیستیک فیروز که ناشی از جهش در ژن CFTR بوده و منجر به مشکلات تنفسی مزمن می‌شود، اصلاح ژنتیکی با تکنیک CRISPR/Cas9 می‌تواند شرایط بیمار را بهبود بخشد و درمان را امکان‌پذیر سازد (Dolarlan, 2023).
۵. پیشرفت در تحقیقات پایه: این فناوری تحولی در درک ژن‌ها و عملکرد آنها ایجاد کرده و امکان ویرایش و مطالعه ژن‌ها را در سطحی جدید فراهم ساخته است. این پیشرفت‌ها در حوزه‌هایی مانند زیست‌شناسی توسعه‌ای، ژنتیک و مطالعات تکاملی تأثیرگذار بوده‌اند (Javaid *et al.*, 2023).
۶. پتانسیل ایجاد محصولات کشاورزی بهتر: با ویرایش ژنتیکی دقیق، کریسپر ویژگی‌هایی همچون عملکرد بالاتر، مقادیر غذایی بیشتر، و مقاومت در برابر آفات و بیماری‌ها را در محصولات کشاورزی ممکن می‌سازد و تحولی در این حوزه ایجاد می‌کند (Kumar, 2019).

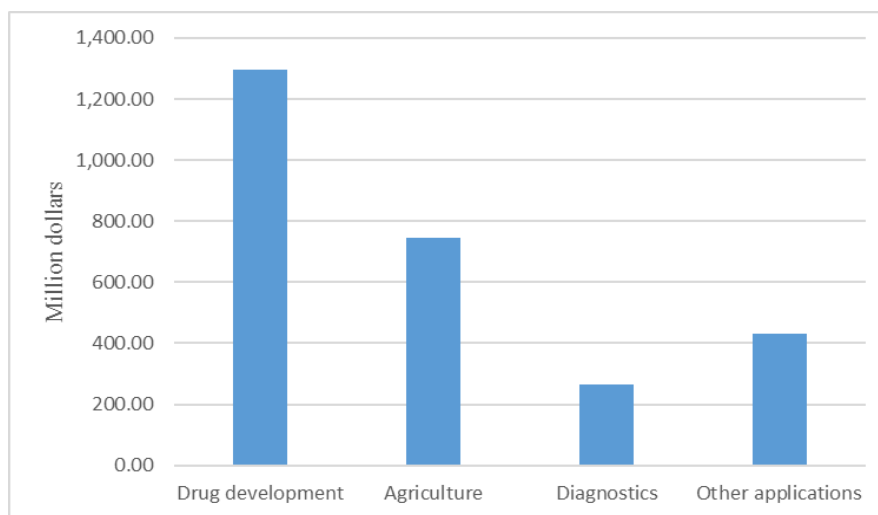
مسائل مربوط به مالکیت معنوی و انتقال فناوری

یکی از مسائل مهم در مورد این فناوری پیشرو، ضرورت توجه به بحث مربوط به مالکیت معنوی و انتقال فناوری است. مالکیت فکری به معنای تسلط و حق برخورداری از آثار ناشی از فعالیت‌ها و تراوشات فکری انسان است و حقوق مالکیت معنوی نیز مانند دیگر حقوق مالکانه به معنی شناسایی تسلط و مالکیت قانونی صاحب اثر است. چن و همکاران (۲۰۱۹) به برخی از مسائل مربوط به مؤلفه‌های مختلف فناوری‌های ویرایش ژنوم CRISPR تاکید کردند، که از آن جمله به رازداری برای پنهان کردن برخی از بخش‌های فناوری و ثبت اختراع عناصر دیگر برای گره زدن و ایجاد وابستگی به استفاده از این فناوری می‌شود و از این طریق محصولی که پس از آن بتوان سود را به حداکثر رساند، تولید شود. در حال حاضر، بیش از ۱۰۰ مجوز در سایت genomeweb.com در ارتباط با این فناوری پیشرو وجود دارد. شرکت‌های بزرگ کشاورزی مانند Monsanto، DuPont Pioneer، Syngenta دارای مجوزهای لازم برای استفاده از کریسپر و سایر فناوری‌های مرتبط با آن را دارند. علیرغم پتانسیل ژنتیکی، تنها چند صفت گیاهی ویرایش شده توسط ژنوم در سویا، کلزا، ذرت، قارچ و کاملینا برای تجاری سازی تا به امروز تایید شده است. اولین محصول تجاری مبتنی بر ویرایش ژنی، کلزای مقاوم به علف‌کش (Falco™ Canola)، توسط شرکت Cibus Global در سال ۲۰۱۴ برای استفاده در کانادا تأیید شد و اکنون در بازارهای کانادا و ایالات متحده عرضه می‌شود. همچنین محصولات دیگری با ارزش غذایی بهبودیافته، حاصل از ویرایش ژنی، در دسترس مصرف‌کنندگان قرار دارند. در ایالات متحده و کانادا، شرکت Calyxt سویا با محتوای بالای اولئیک اسید را تولید و عرضه می‌کند که از ماندگاری بیشتر و کیفیت بالاتری برای سرخ کردن برخوردار است (Msanne *et al.*, 2020; Marone *et al.*, 2023).

در ژاپن، گوجه‌فرنگی غنی‌شده‌ای با محتوای بالای- γ آمینوبوتیریک اسید (GABA) به بازار آمده است که به کاهش فشار خون و ایجاد آرامش کمک می‌کند (Zhang & Zhu., 2024; Marone *et al.*, 2023). علاوه بر این، قارچ دکمه‌ای (*Agaricus bisporus*) اصلاح‌شده با ماندگاری

طولانی‌تر و مقاومت بیشتر در برابر قهوه‌ای شدن و فساد (Marone *et al.*, 2023) و ذرت مومی‌شکل با محتوای آمیلوپکتین بالا، تولید شرکت Dupont-Pioneer، برای استفاده در صنایع شیمیایی، هم‌اکنون در بازار ایالات متحده موجود هستند (Marone *et al.*, 2023).
نبرد طولانی مدتی بین تیم‌های تحقیقاتی کریسپر از دانشگاه کالیفرنیا (UC) و سایر دانشگاه‌ها جهت ثبت اختراع و مالکیت استفاده از سیستم اصلی CRISPR را در سلول‌های یوکاریوتی صورت گرفته و همچنان به شدت ادامه دارد. در حال حاضر، یک تیم دانشگاهی تحت رهبری دانشگاه کالیفرنیا، پروژه‌هایی را در اروپا مدیریت می‌کند. این تیم در تلاش است تا پروژه‌های مرتبط با فناوری کریسپر را پیش ببرد و کاربردهای آن را توسعه دهد.

فناوری کریسپر و بازار جهانی در سال ۲۰۲۱، ارزش کل بازار فناوری CRISPR حدود ۲۷۳۷/۳ میلیون دلار برآورد شده است. از این میزان، بیشترین سهم به توسعه دارو اختصاص داشته و معادل ۱۲۹۵/۴ میلیون دلار بوده است. پس از آن، بخش کشاورزی با ۷۴۳/۸ میلیون دلار در جایگاه دوم قرار گرفته است. بخش تشخیص بیماری‌ها سهمی معادل ۵۶۲/۷ میلیون دلار داشته و سایر حوزه‌ها نیز مجموعاً ۴۳۲/۵ میلیون دلار از این بازار را به خود اختصاص داده‌اند (BCC Research., 2024) (شکل ۱). براساس آمار منتشر شده مربوط آمار جهانی فناوری کریسپر منطقه آمریکای شمالی که شامل کشورهایمانند ایالات متحده و کانادا است بیشترین سهم بازار را به خود اختصاص داده است.



شکل ۱- تحلیل جامع بازار جهانی فناوری کریسپر (CRISPR) بر اساس حوزه‌های مختلف کاربردهای در سال ۲۰۲۱
Fig 1. Comprehensive analysis of the global CRISPR technology market based on various application in 2021

در سال ۲۰۲۳، ارزش بازار جهانی فناوری CRISPR حدود ۳/۴ میلیارد دلار برآورد شده است و پیش‌بینی می‌شود تا پایان سال ۲۰۲۹ به ۷/۵ میلیارد دلار برسد. در حوزه توسعه دارو، انتظار می‌رود این فناوری از ۱/۹ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۴ به ۳/۸ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۹ رشد کند. همچنین در بخش کشاورزی، پیش‌بینی می‌شود ارزش بازار فناوری CRISPR طی همین دوره زمانی از ۱ میلیارد دلار به ۲ میلیارد دلار افزایش یابد (BCC Research., 2024). عوامل اصلی رشد بازار جهانی فناوری CRISPR شامل افزایش شیوع بیماری‌های مزمن، گسترش اختلالات ژنتیکی، حمایت‌های دولتی و تأمین بودجه برای تحقیق و توسعه دارو، و همچنین توسعه پروژه‌های مرتبط در این زمینه است (BCC Research., 2024; Amini Neisiani *et al.*, 2023). از شرکت‌های پیشرو در زمینه استفاده از فناوری کریسپر می‌توان به Merck KGaA، Thermo Fisher Scientific Inc، Beam Therapeutics، CRISPR Therapeutics و Danaher Crop اشاره کرد (BCC Research., 2024).

مواد و روش‌ها

Materials and Methods

یک مطالعه بیلیومتریکی برای ارزیابی روند انتشار و یافتن بینش انتشارات در مورد فناوری کریسپر انجام شد. جهت بررسی تعداد اسناد (مقالات تحقیقاتی، مقالات بازبینی، فصول کتاب، کنفرانس‌ها و یادداشت‌ها) مرتبط با استفاده از فناوری کریسپر در کشاورزی و گیاهان، جست و جو در وب سایت اسکوپوس (www.scopus.com) با استفاده از کلمات کلیدی مانند " " CRISPR-Cas9 OR "gen* editing" OR " " CRISPR-Cas*-system*" AND "plant" OR "agriculture" انجام شد. به منظور بررسی تعداد اسناد (مقالات تحقیقاتی، مقالات بازبینی، فصول کتاب، کنفرانس‌ها و یادداشت‌ها) موجود در زمینه استفاده از فناوری کریسپر در پزشکی، از کلمات کلیدی مانند " " CRISPR-Cas9 OR "gen* editing" OR " " CRISPR-Cas*-system*" AND "human" استفاده شد. همچنین برای بررسی تعداد اسناد ثبت شده در حوزه میکروبی نیز از کلمات کلیدی مانند " " CRISPR-Cas*-system*" AND "bacteri*" استفاده گردید.

نتایج و بحث

Results and Discussion

از تکنیک کریسپر در علوم مختلفی مانند کشاورزی، پزشکی و میکروبیولوژی استفاده می‌شود که در این مطالعه با بهره‌گیری از اسناد موجود، کشورها و پژوهشگران مطرح در زمینه هر یک از این علوم به تفکیک مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

فناوری کریسپر در علم کشاورزی و گیاهی

بررسی اسناد موجود در زمینه استفاده از فناوری کریسپر در کشاورزی و گیاهان

در مجموع بین سالهای ۲۰۱۳ تا ۲۰۲۳ تعداد ۷۹۶۷ سند به چاپ رسیده است. از زمان کشف کریسپر در سال ۲۰۱۳ تا کنون روند ثبت مقالات و سایر اسناد نرخ صعودی داشته و هر ساله بر تعداد مقالاتی که در زمینه کریسپر به چاپ می‌رسد، افزوده می‌شود. به طوریکه در سال ۲۰۲۲ تعداد مقالات چاپ شده در این زمینه به ۱۷۵۰ مقاله رسیده است (شکل ۲).

اسناد موجود در ارتباط با استفاده از کریسپر در کشاورزی به تفکیک کشورها

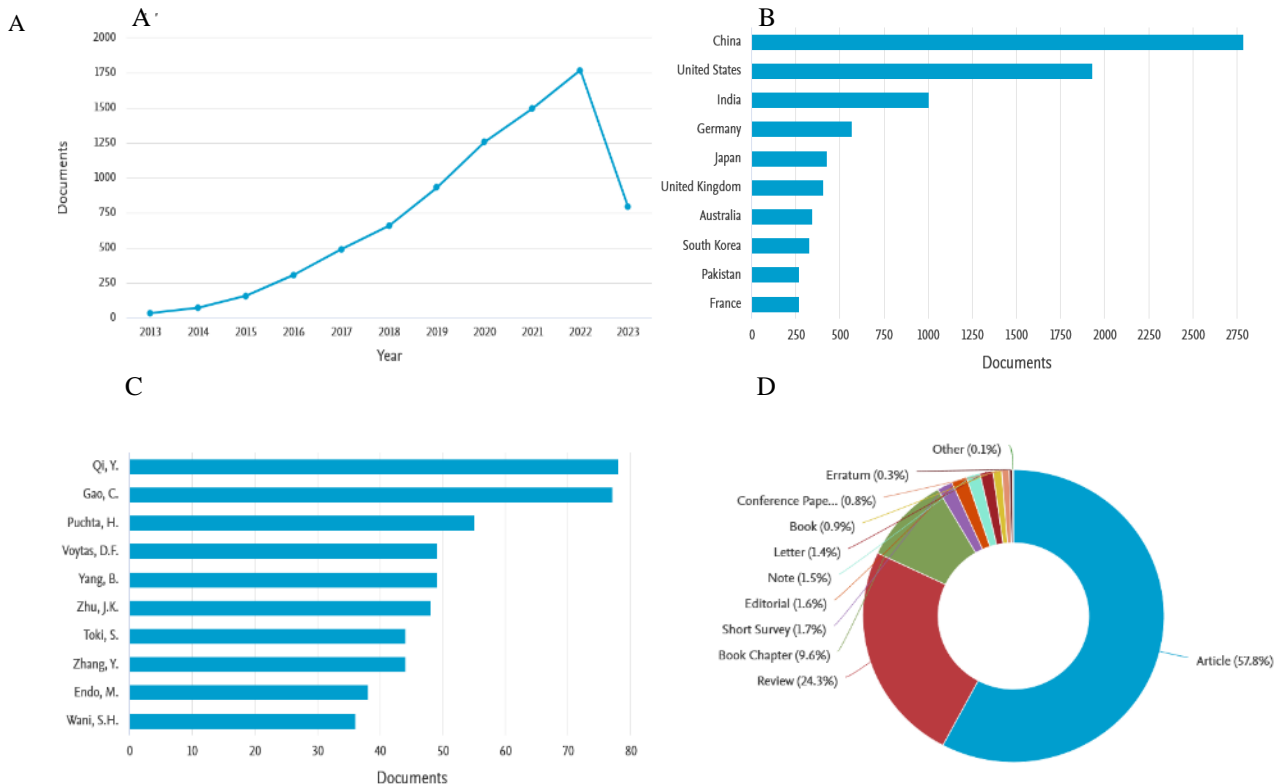
پس از مقایسه تعداد اسناد موجود در کشورهای مختلف، ده کشور که فراوانترین اسناد را در زمینه کریسپر کشاورزی داشته‌اند، در شکل ۴ آورده شده است. کشور چین تا ماه می سال ۲۰۲۳ با حدود ۲۸۰۰ سند فراوانترین اسناد موجود در رابطه با فناوری کریسپر در علم کشاورزی را در جهان به خود اختصاص داده است و پس از آن، ایالت متحده آمریکا با حدود ۱۹۵۰ سند بیشترین تعداد سند را در این زمینه به خود اختصاص داده است (شکل ۲).

محققان فعال در زمینه استفاده از کریسپر در کشاورزی

بررسی افراد و محققان فعال در زمینه کریسپر علوم کشاورزی- گیاهی نشان داد که بینگ چی (محقق موسسه تحقیقات علوم زیستی و بیوتکنولوژی دانشگاه مریلند، ایالات متحده آمریکا) با حدود ۷۸ سند بیشترین تعداد سند در مورد کریسپر را در این حوزه به ثبت رسانده است. پس از وی، کایکسیا گائو (محقق آزمایشگاه مهندسی سلول‌های گیاهی و کروموزوم، مرکز ویرایش ژنوم، موسسه ژنتیک و زیست‌شناسی رشدی، آکادمی نوآوری برای طراحی بذر، آکادمی علوم چین) و هولگر پوچتا (محقق موسسه گیاه‌شناسی، زیست‌شناسی مولکولی و بیوشیمی، موسسه فناوری کارلسروهه، آلمان) به ترتیب با ۷۷ و ۵۵ سند بیشترین تعداد سند در زمینه کریسپر را داشته‌اند (شکل ۲).

نوع اسناد موجود در ارتباط با استفاده از کریسپر در کشاورزی

مقالات چاپ شده (حدود ۵۸٪)، بررسی‌های مروری (۲۴/۴٪) و فصل‌های موجود در کتاب‌ها (۹/۳٪) فراوانترین اسناد موجود در زمینه کاربرد و استفاده از کریسپر در کشاورزی بوده‌اند (شکل ۲).



شکل ۲- تحلیل بیبلیومتریک فناوری کریسپر در علوم کشاورزی و گیاهی: (A) تعداد اسناد چاپ‌شده بر اساس سال‌های انتشار. (B) تحلیل تعداد اسناد چاپ شده بر اساس کشورهای مختلف. (C) معرفی اسامی محققین برجسته و فعال در حوزه فناوری کریسپر بر اساس تعداد مقالات منتشرشده. (D) بررسی انواع اسناد علمی چاپ‌شده در زمینه فناوری کریسپر در حوزه علوم کشاورزی و گیاهی.

Fig 2. Bibliometric analysis of CRISPR technology in agricultural and plant sciences: A) Number of published documents by year of publication. B) Analysis of published documents by country. C) Identification of prominent researchers in the CRISPR field based on the number of publications. D) Examination of document types in the field of CRISPR in agricultural and plant sciences.

فناوری کریسپر در علم پزشکی

بررسی اسناد موجود در زمینه استفاده از فناوری کریسپر در پزشکی

از سال ۲۰۱۳ تا ۲۰۲۳، تعداد ۳۴۸۶۵ سند در زمینه فناوری کریسپر به ثبت رسیده است. فراوانترین اسناد ثبت شده در رابطه با فناوری کریسپر مربوط به بخش پزشکی بوده است. مطالعات مربوط به فناوری کریسپر در علوم پزشکی با اختلاف قابل توجهی نسبت به استفاده از این فناوری در سایر علوم بیشتر بوده است که این نشان دهنده اهمیت این فناوری برای محققان در استفاده از آن در جنبه‌های مختلف درمان و پیشگیری از ابتلا به بیماری است. براساس مطالعات انجام شده، ثبت سند در رابطه با کریسپر و علم پزشکی از سال ۲۰۱۳ آغاز شده و در سال‌های اخیر با روند صعودی ادامه داشته است. در سال ۲۰۱۹ بیش از شش هزار سند در رابطه با کریسپر و علم پزشکی ثبت شده است (شکل ۳).

اسناد موجود در ارتباط با استفاده از کریسپر در پزشکی به تفکیک کشورها

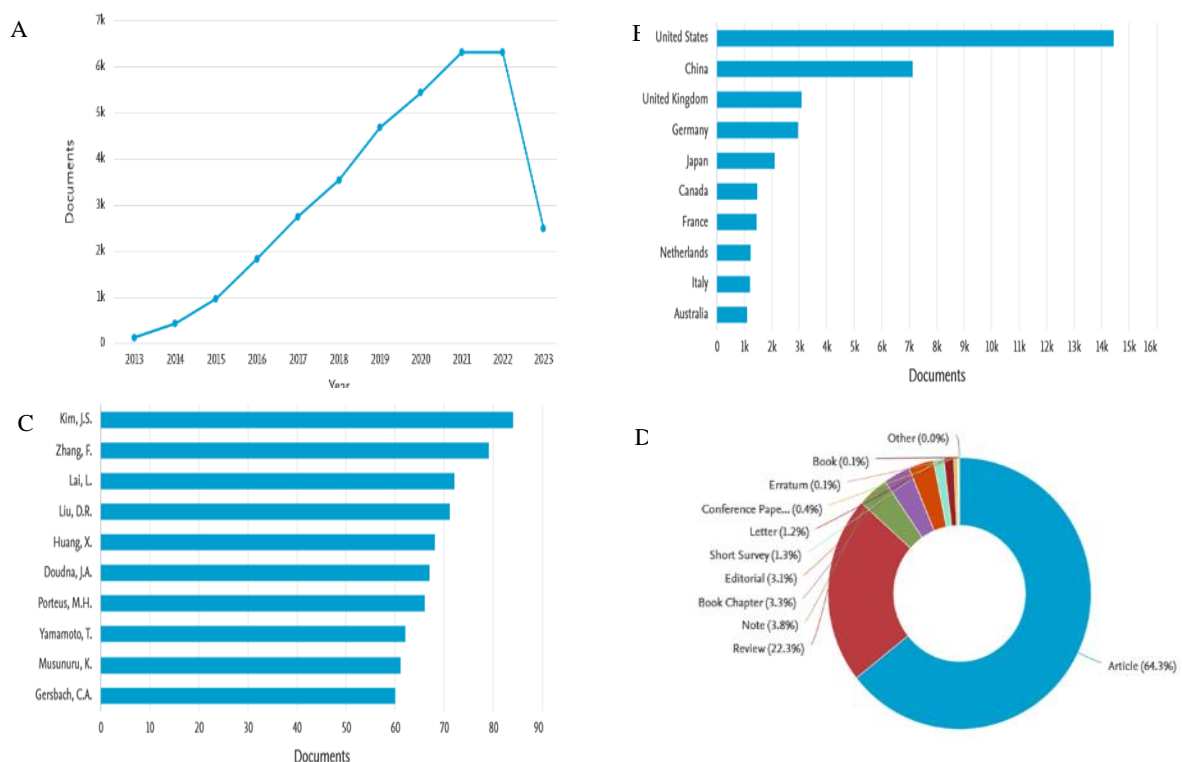
ایالت متحده آمریکا با بیش از چهارده هزار سند بیشترین تحقیق و پژوهش را در زمینه کریسپر و علوم پزشکی داشته است. پس از آن کشور چین با حدود هفت هزار سند و انگلستان با بیش از سه هزار سند فعال ترین کشورها در حوزه مطالعه و پژوهش در استفاده از کریسپر در علم پزشکی بوده اند (شکل ۳).

محققان فعال در زمینه استفاده از کریسپر در پزشکی

یونگ سام کیم (محقق موسسه تحقیقاتی علوم زیستی و بیوتکنولوژی، کره)، فنگ ژان (محقق موسسه براد فناوری ماساچوست، ایالات متحده آمریکا) و لیقین لای (محقق بیمارستان تونگده در استان ژجیانگ هانگژو، چین) به ترتیب با ۸۴، ۷۹ و ۷۲ سند ثبت شده در رابطه با کریسپر و علوم پزشکی فعالترین محققان در این زمینه شناخته شده‌اند (شکل ۳).

نوع اسناد موجود در ارتباط با استفاده از کریسپر در پزشکی

فراوانترین اسناد موجود در رابطه با کریسپر و پزشکی از نوع مقالات پژوهشی هستند که حدود ۶۴٪ اسناد را به خود اختصاص داده اند. مطالعات مروری و یادداشت‌های موجود در این زمینه به ترتیب با حدود ۲۲٪ و ۳/۸٪ در رده‌های بعدی فراوانی اسناد قرار داشته اند (شکل ۳).



شکل ۳- تحلیل بیبلیومتریک فناوری کریسپر در علوم پزشکی: (A) تعداد اسناد چاپ شده بر اساس سال‌های انتشار. (B) تحلیل تعداد اسناد چاپ شده بر اساس کشورهای مختلف. (C) معرفی اسامی محققین برجسته و فعال در حوزه فناوری کریسپر بر اساس تعداد مقالات منتشرشده. (D) بررسی انواع اسناد علمی چاپ شده در زمینه فناوری کریسپر در علوم پزشکی.

Fig 3. Bibliometric analysis of CRISPR technology in medical sciences: A) Number of published documents by year of publication. B) Analysis of published documents by country. C) Identification of prominent and active researchers in the CRISPR field based on the number of publications. D) Examination of document types in the field of CRISPR in medical sciences

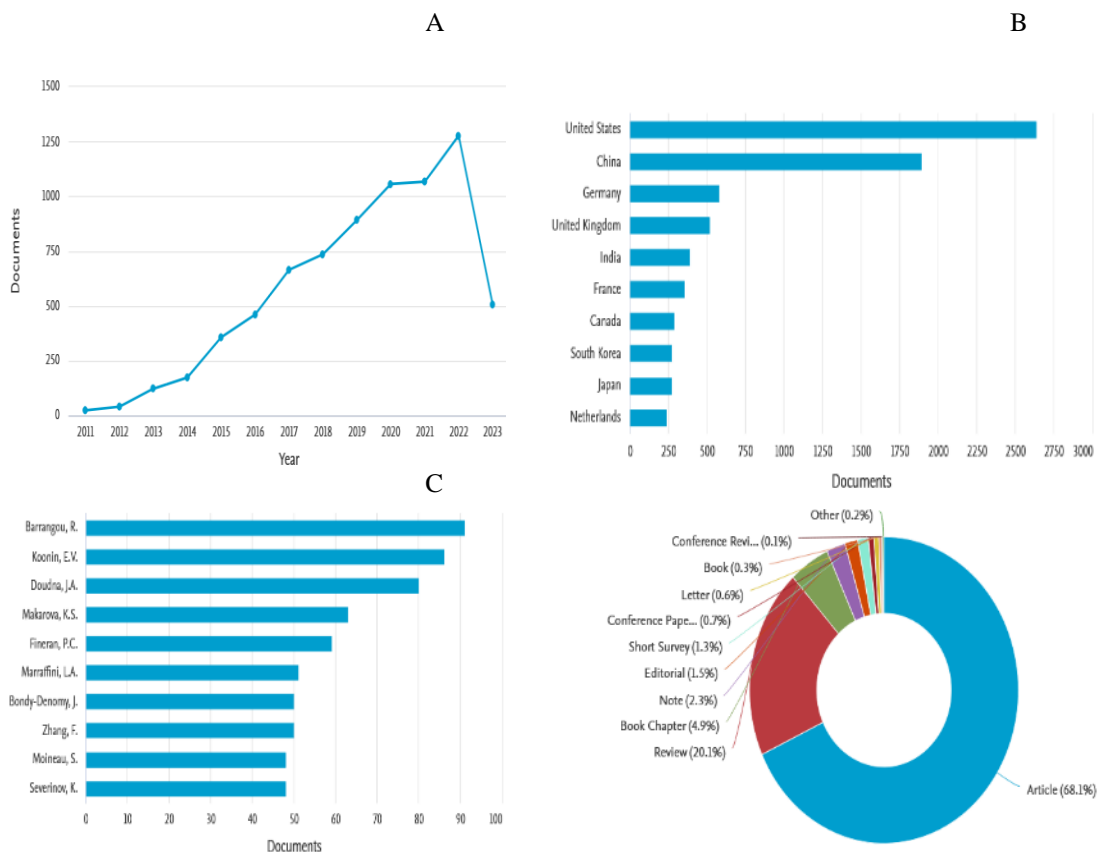
فناوری کریسپر در علم میکروبیولوژی

بررسی اسناد موجود در زمینه استفاده از فناوری کریسپر در میکروبیولوژی

در مجموع تعداد ۷۳۱۸ سند در زمینه استفاده از فناوری کریسپر در میکروبیولوژی در وب سایت اسکوپوس یافت شد (شکل ۱۱). بررسی اسناد موجود در زمینه کریسپر و میکروبیولوژی نشان داد که مطالعات در این حوزه جزء اولین مطالعاتی بوده که انجام شده است و اولین اسناد موجود در رابطه با کریسپر در این حوزه بوده است. اینکه تکنیک کریسپر برگرفته از پدیده طبیعی دفاعی موجود در باکتری‌هاست در این موضوع موثر است. بیشترین تعداد مقالات تا کنون مربوط به سال ۲۰۲۲ است که حدود بیش از ۱۲۵۰ سند در این حوزه ثبت شده است (شکل ۴).

اسناد موجود در ارتباط با استفاده از کریسپر در میکروبیولوژی به تفکیک کشورها

همانند اسناد موجود در زمینه کریسپر و علم پزشکی، ایالت متحده آمریکا و کشور چین، بیشترین اسناد را در حوزه کریسپر و میکروبیولوژی به ثبت رسانیده اند. پس از آن بیشترین اسناد متعلق به کشورهای آلمان و انگلستان هستند (شکل ۴).



شکل ۴- تحلیل بیبلیومتریک فناوری کریسپر در میکروبیولوژی: (A) تعداد اسناد چاپ شده براساس سال‌های انتشار. (B) تحلیل تعداد اسناد چاپ شده بر اساس کشورهای مختلف. (C) معرفی اسامی محققین برجسته و فعال در حوزه فناوری کریسپر براساس تعداد مقالات منتشرشده. (D) بررسی انواع اسناد علمی چاپ شده در زمینه فناوری کریسپر در میکروبیولوژی.

Fig 4. Bibliometric analysis of CRISPR technology in microbiology: A) Number of published documents by year of publication. B) Analysis of published documents by country. C) Identification of prominent and active researchers in the CRISPR field based on the number of publications. D) Examination of document types in the field of CRISPR in microbiology.

محققان فعال در زمینه استفاده از کریسپر در میکروبیولوژی

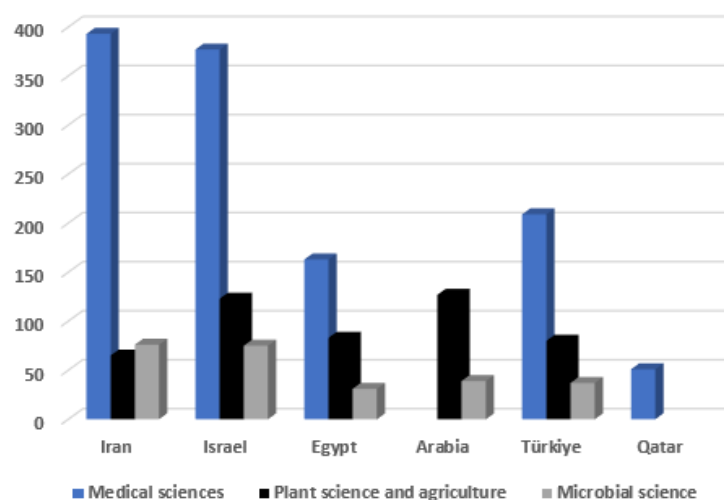
رودولف بارانگو (محقق در زمینه پروبیوتیک ها در بخش غذا، پردازش زیستی و علوم تغذیه در دانشگاه ایالتی کارولینای شمالی)، یوجین ویکتوریچ کونین (محقق مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی و مؤسسه ملی بهداشت، ایالات متحده آمریکا) و جنیفر آن دودنا (محقق موسسه پزشکی هوارد هیوز، دانشگاه کالیفرنیا، ایالات متحده آمریکا و برنده جایزه نوبل) به ترتیب با ۸۶، ۹۱ و ۸۰ سند در زمینه کریسپر و علم میکروبیولوژی بیشترین اسناد در این زمینه را ثبت کرده اند (شکل ۴).

نوع اسناد موجود در ارتباط با استفاده از کریسپر در میکروبیولوژی

از میان اسناد موجود در رابطه با کریسپر و میکروبیولوژی بیش از ۶۸٪ از مربوط به مقالات چاپ شده در این زمینه بوده است. حدود ۲۰٪ مربوط به مطالعات مروری در این زمینه و حدود ۵٪ مربوط به فصل‌های مرتبط با این موضوع در کتب موجود در این زمینه بود. سایر مدارک ثبت شده در این حوزه شامل ۶/۹٪ شده است (شکل ۴).

تعداد مقالات چاپ شده در خاورمیانه

بررسی‌های انجام شده تا سال ۲۰۲۲ نشان داد که بیشترین مقالات کریسپر چاپ شده خاورمیانه در حوزه علوم پزشکی به ثبت رسیده است. در میان کشورهای خاورمیانه ایران با ۳۹۳ مقاله بیشترین تعداد مقالات در این حوزه را به خود اختصاص داده است. در حوزه علوم گیاهی و کشاورزی، عربستان با ۱۲۷ مقاله و پس از آن اسرائیل با ۱۲۳ مقاله بیشترین تعداد مقالات در این زمینه را به چاپ رساندند. در حوزه علوم میکروبی، ایران با ۷۶ مقاله بیشترین تعداد مقاله در این حوزه را داشته است (شکل ۵).



شکل ۵- تعداد مقالات چاپ شده در زمینه فناوری کریسپر تا سال ۲۰۲۲ در حوزه‌های علوم پزشکی، علوم گیاهی-کشاورزی و میکروبیولوژی در برخی از کشورهای منطقه خاورمیانه.

Fig 5. Number of published articles on CRISPR technology by 2022 in the fields of medical sciences, plant-agricultural sciences, and microbiology among some Middle Eastern countries.

چشم انداز فناوری کریسپر

فناوری کریسپر در کشاورزی

یکی از مهم‌ترین مزایای فناوری CRISPR در کشاورزی، توانایی ایجاد محصولاتی مقاوم در برابر تنش‌های محیطی مانند خشکی، گرما، سرما و شوری است. با ویرایش ژن‌های خاص، دانشمندان موفق به تولید گیاهانی شده‌اند که تحمل بیشتری نسبت به این شرایط دارند و بهبود عملکرد محصولات را امکان‌پذیر می‌سازند (Haque et al., 2018; Zaidi et al., 2020).

این فناوری همچنین با تولید محصولاتی که به‌طور طبیعی در برابر آفات و بیماری‌ها مقاوم هستند، نیاز به استفاده از آفت‌کش‌ها و کودهای شیمیایی مضر را کاهش داده است. این امر نه تنها هزینه‌های کشاورزان را کم می‌کند و به نفع محیط‌زیست است، بلکه خطرات بالقوه سلامتی برای مصرف‌کنندگان را نیز به حداقل می‌رساند (Naik et al., 2022). علاوه بر مقاومت، CRISPR می‌تواند کیفیت غذایی محصولات را بهبود بخشد و محصولاتی با ارزش غذایی بالاتر تولید کند؛ برای مثال، از این فناوری برای افزایش محتوای ویتامین و مواد معدنی در برنج و سایر محصولات اصلی استفاده شده است. همچنین، CRISPR به تولید محصولاتی با طعم بهتر، ماندگاری طولانی‌تر و کیفیت بالاتر کمک کرده است (Nayeri et al., 2018).

فناوری CRISPR حتی در تولید پروتئین‌های نو ترکیب از گیاهان نقش بسزایی داشته است (Karki et al., 2021). در حوزه گیاهان زیتنی نیز این فناوری امکان تغییر رنگ گل‌ها و تولید گونه‌هایی با رنگ‌های متنوع را فراهم کرده است (Fallah Ziarani et al., 2018). این پیشرفت‌ها به بهبود امنیت غذایی و عرضه پایدارتر مواد غذایی در جهان کمک شایانی می‌کنند (Liu et al., 2021).

در ایران نیز، پژوهش‌هایی با استفاده از فناوری CRISPR برای افزایش مقاومت گیاهان در برابر بیماری‌ها و آفات انجام شده است. به‌عنوان نمونه، در تحقیق نوروزی و همکاران، با خاموش کردن ژن MAPKKK در سیب‌زمینی، اثر این تغییرات بر کاهش آلودگی‌های قارچی و ایجاد گیاهان مقاوم‌تر به بیماری‌های قارچی بررسی شده است (Norouzi et al., 2024). این پژوهش‌ها با هدف کاهش استفاده از سموم کشاورزی و افزایش پایداری محیط‌زیستی انجام می‌شوند. به‌طور کلی، فناوری CRISPR آینده روشنی در کشاورزی دارد و می‌تواند با رفع چالش‌های اساسی تولید مواد غذایی، شیوه رشد و مصرف غذا را برای نسل‌های آینده تغییر دهد.

فناوری کریسپر در پزشکی

فناوری CRISPR امکان ایجاد تغییرات ژنتیکی دقیق و هدفمند را در سلول‌های انسانی فراهم کرده است (Navarro-Guerrero et al., 2021). یکی از مهم‌ترین کاربردهای این فناوری در پزشکی، توانایی درمان بیماری‌های ژنتیکی از طریق ویرایش یا اصلاح جهش‌های ژنتیکی است. این روش نویدبخش درمان بیماری‌هایی مانند کم‌خونی داسی‌شکل، فیبروز کیستیک و دیستروفی عضلانی است (Bhattacharjee et al., 2022). درمان سرطان نیز از پتانسیل بالای CRISPR بهره‌مند است، به‌طوری‌که با هدف قرار دادن و اصلاح ژن‌های سلول‌های سرطانی، می‌توان اثربخشی درمان‌ها را افزایش داد. این فناوری حتی می‌تواند منجر به از بین بردن کامل سرطان شود و نیاز به درمان‌های تهاجمی با عوارض جانبی شدید را کاهش دهد (Stefanoudakis et al., 2023). از دیگر کاربردهای برجسته CRISPR در پزشکی، تحول در پیوند اعضاست. این فناوری امکان ایجاد اندام‌های اصلاح‌شده ژنتیکی را فراهم می‌کند که احتمال رد شدن توسط سیستم ایمنی گیرنده را کاهش داده و زمان انتظار برای پیوند اعضا را به میزان چشمگیری کاهش می‌دهد (Jiang et al., 2022; Buchwald et al., 2022).

علاوه بر درمان، CRISPR ابزار قدرتمندی برای تشخیص بیماری‌ها است. برای مثال، گوک و همکاران از این فناوری همراه با فلورسانس DNA در روش هیبریداسیون درجا (FISH) برای تشخیص استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) استفاده کردند (Guk et al., 2017).

در ایران، پژوهش‌های متعددی در زمینه کاربرد CRISPR در پزشکی انجام شده است. این مطالعات شامل تلاش‌هایی برای درمان بیماری‌های ژنتیکی مانند تالاسمی (Ajami et al., 2023)، هموفیلی (Dorgalaleh et al., 2022) و تیروئید (Zarif-Yeganeh et al., 2022) است. همچنین، تحقیقات گسترده‌ای برای استفاده از CRISPR در درمان سرطان صورت گرفته است. برای نمونه، پژوهش‌هایی با هدف اصلاح ژن‌های دخیل در رشد سلول‌های سرطانی، مانند سرطان تخمدان (Montazeri Najafabadi et al., 2021) و سرطان ریه (Azadbakht et al., 2021) انجام شده‌اند تا رشد تومورها مهار شود. این تحقیقات نشان‌دهنده ظرفیت بالای CRISPR در ارائه راه‌حل‌های نوآورانه برای درمان بیماری‌های ژنتیکی و سرطان در ایران است و افق‌های تازه‌ای را برای ارتقای سلامت و درمان بیماری‌ها در کشور ترسیم می‌کند.

فناوری کریسپر در میکروبیولوژی

فناوری CRISPR پتانسیل ایجاد انقلابی در میکروبیولوژی را دارد و می‌تواند تأثیرات قابل توجهی بر صنایع گوناگون، از جمله کشاورزی، تولید مواد غذایی و مدیریت زیست‌محیطی داشته باشد. یکی از مهم‌ترین کاربردهای این فناوری در میکروبیولوژی، توسعه درمان‌های ضد میکروبی جدید است. با گسترش باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک، CRISPR به‌عنوان رویکردی نویدبخش مطرح شده است که امکان هدف‌گیری دقیق سویه‌های خاص باکتریایی را فراهم می‌کند و خطر گسترش مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش می‌دهد (Mayorga-Ramos et al., 2023).

علاوه بر این، CRISPR در بهبود میکروبیولوژی محیطی نقش مهمی ایفا می‌کند. این فناوری ابزارهایی برای توسعه روش‌های نوین تصفیه زیستی و مدیریت زباله ارائه می‌دهد (Bora et al., 2023). از طریق دست‌کاری گونه‌های میکروبی خاص، می‌توان کارایی فرآیندهایی مانند تصفیه فاضلاب و اصلاح خاک را افزایش داد که به ایجاد محیط‌های پاک‌تر و اکوسیستم‌های پایدارتر منجر می‌شود (Hassanien et al., 2023).

در ایران، فناوری CRISPR در میکروبیولوژی برای اهداف متنوعی به کار گرفته شده است. از جمله این کاربردها می‌توان به کنترل مقاومت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها (Montazeri et al., 2024)، تولید آنتی‌بیوتیک‌های جدید، ویرایش ژن‌های باکتریایی در پژوهش‌های پایه و بالینی و توسعه واکسن‌های نوین اشاره کرد (Khosravi et al., 2021). این فناوری با حذف ژن‌های مقاوم در باکتری‌ها، بهبود کارایی تولید آنتی‌بیوتیک و ارتقای سویه‌های میکروبی برای واکسن‌سازی، نقش کلیدی در مقابله با چالش‌های زیستی ایفا کرده و ظرفیت بالای خود را برای پیشرفت علوم زیستی در کشور نشان داده است. آینده CRISPR در میکروبیولوژی شامل ارائه ابزارهای جدید برای مطالعه و دستکاری ارگانیسم‌های میکروبی خواهد بود که نه تنها تحقیقات علمی را ارتقا می‌دهد، بلکه پیامدهای عملی برای صنایع گوناگون و مدیریت محیط‌زیست به همراه خواهد داشت (Zhu., 2022). این پیشرفت‌ها می‌تواند موجب توسعه درمان‌های ضد میکروبی مؤثرتر، بهبود شیوه‌های کشاورزی و افزایش کارایی مدیریت زیست‌محیطی شود (Mayorga-Ramos et al., 2023; Zhang et al., 2021; Zhu., 2022).

با این حال، مانند هر فناوری جدید، استفاده از CRISPR نگرانی‌هایی اخلاقی و قانونی را به‌ویژه در حوزه‌های پزشکی، کشاورزی و میکروبیولوژی به همراه دارد. بررسی دقیق خطرات احتمالی و پیامدهای ناخواسته این فناوری ضروری است تا استفاده ایمن و مسئولانه از آن تضمین شود (Zhang et al., 2020).

نتیجه‌گیری کلی

فناوری کریسپر با توجه به قابلیت شناسایی جایگاه خاصی از ژنوم و همچنین ویرایش هدفمند، بسیار مورد استفاده قرار گرفته و با توجه به آمار به دست آمده از این بررسی، تحقیق، پژوهش و استفاده از این فناوری در علوم مختلف از جمله: پزشکی و دارویی، کشاورزی و صنعت با روند صعودی ادامه دارد. نتایج این بررسی نشان داد که بیشترین پژوهش‌ها در رابطه با استفاده از این فناوری در علوم پزشکی در بخش درمان و ساخت دارو بوده است. همچنین بیشترین سهم بازار متعلق به بخش توسعه دارو بوده و با توجه به فراوانی شرکت‌های فعال در این

زمینه پیش بینی می‌شود که این روند در سال‌های آینده نیز ادامه داشته باشد. از میان تمام کشورها و مناطق مختلف جهان، ایالت متحده آمریکا از لحاظ بازار جهانی و از لحاظ پژوهش‌های انجام شده در زمینه‌های مختلف این فناوری پیش‌تاز بوده است. کشور ایران نیز در زمینه این فناوری پیشرفت‌های چشمگیری داشته و در پژوهش در زمینه این فناوری گوی سبقت را از دیگر کشورهای خاورمیانه ربوده است. در ایران نیز این فناوری بیشتر در زمینه پزشکی و داروسازی مورد بررسی و پژوهش قرار گرفته است. انتظار می‌رود در آینده تحولی عظیم را به واسطه این فناوری در زمینه‌های مختلف به خصوص درمان بیماری‌های ژنتیکی و تهیه دارو شاهد باشیم.

منابع

References

- Ajami, M., Moeini, O., Atashi, A., Soleimani, M., Dehghani, H., & Ajami, M. (2023). Highly efficient ESC genome editing with CRISPR/Cas9 for production of laboratory models. *Journal of Human Genetics and Genomics*, 7(1), 1-10. doi: 10.61186/jhgg.7.1.1
- Amini Neisiani, A., Saidi, A., & Tohidfar, M. (2023). CRISPR and biosafety considerations. *Genetic Engineering and Biosafety Journal*, 12(1), 131-144 (In Persian). doi: 20.1001.1.25885073.1402.12.1.10.4
- Ashaar -Ghadim, E., Pazhouhandeh, M., Ahmadabadi, M. (2023). Potato genome editing using CRISPR technologies. *Genetic Engineering and Biosafety Journal*, 11(2), 266-274. doi: 20.1001.1.25885073.1401.11.2.13.2
- Azadbakht, N., Doosti, A., & Jami, M. S. (2021). Editing of LINC00511 gene with a new CRISPR/Cas9 technique and evaluation of its effects on lung cancer cell line. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences*, 8(2), 11-18 (In Persian). doi: 20.1001.1.25382810.1400.8.2.5.6
- Bhattacharjee, G., Gohil, N., Khambhati, K., Mani, I., Maurya, R., Karapurkar, J. K., Gohil, J., Chu, D. T., Vu-Thi, H., Alzahrani, K. J., & Show, P. L. (2022). Current approaches in CRISPR-Cas9 mediated gene editing for biomedical and therapeutic applications. *Journal of Controlled Release*, 343, 703-723. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.02.005
- Bora, J., Imam, S., Vaibhav, V., & Malik, S. (2023). Use of Genetic Engineering Approach in Bioremediation of Wastewater. In *Modern Approaches in Waste Bioremediation: Environmental Microbiology*. Springer International Publishing, 485-513. doi: 10.1007/978-3-031-24086-7_23
- Buchwald, J. E., & Martins, P. N. (2022). Designer organs: The future of personalized transplantation. *Artificial Organs*, 46(2), 180-190. doi: 10.1111/aor.14151
- Chen, Y., Gao, Y., & Wei, P. (2019). Intellectual property and CRISPR technology. *Journal of Intellectual Property Rights*, 24(2), 133-140. doi: 10.1080/09723788.2019.1598147
- Cong, L., Ran, F. A., Cox, D., Lin, S., Barretto, R., Habib, N., & Zhang, F. (2013). Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*, 339(6121), 819-823. doi: 10.1126/science.1231143
- Cox, D. B., Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., Franklin, B., Kellner, M. J., Joung, J., & Zhang, F. (2021). RNA editing with CRISPR-Cas13. *Science*, 374(6566), 1380-1385. doi: 10.1126/science.abj9966
- Dolarzslan, M. (2023). CRISPR-Cas9 mediated gene correction of CFTR mutations in cystic fibrosis: evaluating efficacy, safety, and long-term outcomes in patient-derived lung organoids. *Shifaa*, 2023, 1-8. doi: 0.70470/SHIFAA/2023/005
- Dorgalaleh, A., Kiani, J., Zaker, F., & Safa, M. (2022). The most common disease-causing mutation of factor XIII deficiency is corrected by CRISPR/CAS9 gene editing system. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 33(3), 153-158. doi: 10.1097/MBC.0000000000001126
- Fallah Ziarani, M., & Tohidfar, M. (2018). Genome editing for change the color of the flower using crispr technology. *Crop Biotechnology*, 8(21), 71-79 (In Persian). doi: 20.1001.1.22520783.1397.8.21.6.8
- Garrood, W. T., Cuber, P., Willis, K., Bernardini, F., Page, N. M., & Haghighat-Khah, R. E. (2022). Driving down malaria transmission with engineered gene drives. *Frontiers in Genetics*, 13, 891218. doi: 10.3389/fgene.2022.891218
- Guk, K., Keem, J. O., Hwang, S. G., Kim, H., Kang, T., Lim, E. K., & Jung, J. (2017). A facile, rapid and sensitive detection of MRSA using a CRISPR-mediated DNA FISH method, antibody-like dCas9/sgRNA complex. *Biosensors and Bioelectronics*, 95, 67-71. doi: 10.1016/j.bios.2017.04.016
- Haque, E., Taniguchi, H., Hassan, M. M., Bhowmik, P., Karim, M. R., Śmiech, M., Zhao, K., Rahman, M., & Islam, T. (2018). Application of CRISPR/Cas9 genome editing technology for the improvement of crops cultivated in tropical climates: recent progress, prospects, and challenges. *Frontiers in Plant Science*, 9(617), 1-12. doi: 10.3389/fpls.2018.00617
- Hasanzadeh, A., Noori, H., Jahandideh, A., Haeri Moghaddam, N., Kamrani Mousavi, S. M., Nourizadeh, H., & Hamblin, M. R. (2022). Smart strategies for precise delivery of CRISPR/Cas9 in genome editing. *ACS Applied Bio Materials*, 5(2), 413-437. doi: abs/10.1021/acsabm.1c01112
- Hassanien, A., Saadaoui, I., Schipper, K., Al-Marri, S., Dalgamouni, T., Aouida, M., Saeed, S., & Al-Jabri, H. M. (2023). Genetic engineering to enhance microalgal-based produced water treatment with emphasis on CRISPR/Cas9: A review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10(1104914), 1-12. doi: 10.3389/fbioe.2022.1104914
- Javaid, D., Ganie, S. Y., Hajam, Y. A., & Reshi, M. S. (2022). CRISPR/Cas9 system: a reliable and facile genome editing tool in modern biology. *Molecular Biology Reports*, 49(12), 12133-12150. doi: 10.1007/s11033-022-07880-6

- Jiang, Z., Fu, M., Zhu, D., Wang, X., Li, N., Ren, L., & Yang, G. (2022). Genetically modified immunomodulatory cell-based biomaterials in tissue regeneration and engineering. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 66, 53-73. doi: 10.1016/j.cytogfr.2022.05.003
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 337(6096), 816-821. doi: 10.1126/science.1225829
- Karki, U., Fang, H., & Guo, W. (2021). Cellular engineering of plant cells for improved therapeutic protein production. *Plant Cell Reports*, 40, 1087-1099. doi: 10.1007/s00299-021-02693-6
- Khosravi, A. D., Teimoori, A., & Seyed-Mohammadi, S. (2021). Construction of a recombinant *Lactobacillus casei* expressing fliC gene fused with guanylyl cyclase C and dendritic cell-binding peptide using CRISPR-Cas9 system: a first step towards design of vaccine against colorectal cancer. *Reviews and Research in Medical Microbiology*, 32(2), 114-123. doi: 10.1097/MRM.0000000000000243
- Kumar, V., Jain, M., & Mugasimangalam, R. C. (2019). CRISPR-Cas-mediated genome editing in plants: current status and future prospects. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1-18. doi: 10.3389/fpls.2019.01361
- Lauerer, A. M., Caravia, X. M., Maier, L. S., Chemello, F., & Lebek, S. (2024). Gene editing in common cardiovascular diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 108720. doi: 10.1016/j.pharmthera.2024.108720
- Liu, Q., Yang, F., Zhang, J., Liu, H., Rahman, S., Islam, S., Ma, W., & She, M. (2021). Application of CRISPR/Cas9 in crop quality improvement. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4206. doi: 10.3390/ijms22084206
- Liu, W., Li, L., Jiang, J., Wu, M., & Lin, P. (2021). Applications and challenges of CRISPR-Cas gene-editing to disease treatment in clinics. *Precision Clinical Medicine*, 4(3), 179-191. doi: 10.1093/pcmedi/pbab014
- Makarova, K. S., Wolf, Y. I., & Koonin, E. V. (2021). Classification and nomenclature of CRISPR-Cas systems: where from here?. *CRISPR Journal*, 1(5), 325-336. doi: 10.12688/f1000research.52379.1
- Marone, D., Mastrangelo, A. M., & Borrelli, G. M. (2023). From Transgenesis to Genome Editing in Crop Improvement: Applications, Marketing, and Legal Issues. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 1-23. doi: 10.3390/ijms24087122
- Mayorga-Ramos, A., Zúñiga-Miranda, J., Carrera-Pacheco, S. E., Barba-Ostria, C., & Guamán, L. P. (2023). CRISPR-Cas-based antimicrobials: design, challenges, and bacterial mechanisms of resistance. *ACS infectious diseases*, 9(7), 1283-1302. doi: 10.1021/acsinfectdis.2c00649
- Mohammadian Gol, T., Ureña-Bailén, G., Hou, Y., Sinn, R., Antony, J. S., Handgretinger, R., & Mezger, M. (2023). CRISPR medicine for blood disorders: progress and challenges in delivery. *Frontiers in Genome Editing*, 4, 1037290. doi: 10.3389/fgeed.2022.1037290
- Montazeri, E. A., Saki, M., Savari, M., Meghdadi, H., & Akrami, S. (2024). Association between the presence of CRISPR-Cas system genes and antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients admitted in Ahvaz teaching hospitals. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 1117. doi: 10.1186/s12879-024-10018-7
- Montazeri-Najafabadi, B., Doosti, A., & Kiani, J. (2020). Evaluation of the effects of UCA1 gene knockout with a new CRISPR/Cas9 gene editing technique in ovarian cancer cell line. *Pars Journal of Medical Sciences*, 19(1), 10-20. doi: 10.52547/jmj.19.1.3
- Movahedi, A., Aghaei-Dargiri, S., Li, H., Zhuge, Q., & Sun, W. (2023). CRISPR variants for gene editing in plants: biosafety risks and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16241. doi: 10.3390/ijms242216241
- Msanne, J., Kim, H., & Cahoon, E. B. (2020). Biotechnology tools and applications for development of oilseed crops with healthy vegetable oils. *Biochimie*, 178, 4-14. doi: 10.1016/j.biochi.2020.09.020
- Naik, B. J., Shimoga, G., Kim, S. C., Manjulatha, M., Subramanyam Reddy, C., Palem, R. R., Kumar, M., Kim, S. Y., & Lee, S. H. (2022). CRISPR/Cas9 and nanotechnology pertinence in agricultural crop refinement. *Frontiers in Plant Science*, 13, 1-23. doi: 10.3389/fpls.2022.843575
- Navarro-Guerrero, E., Tay, C., Whalley, J. P., Cowley, S. A., Davies, B., Knight, J. C., & Ebner, D. (2021). Genome-wide CRISPR/Cas9-knockout in human induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived macrophages. *Scientific Reports*, 11(1), 4245. doi: 10.1038/s41598-021-82137-z
- Nayeri, S., Tohidfar, M., & Saidi, A. (2018). CRISPR/Cas9 System as an Efficient Genome Editing Tool in Developing GM Crops: A Review. *Cellular and Molecular Research (Iranian Journal of Biology)*, 31(4), 542-556 (In Persian). doi: 10.1001.1.23832738.1397.31.4.12.4
- Norouzi, M., Nazarain-Firouzabadi, F., Ismaili, A., Ahmadvand, R., & Poormazaheri, H. (2024). CRISPR/Cas StNRL1 gene knockout increases resistance to late blight and susceptibility to early blight in potato. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1278127 (In Persian). doi: 10.3389/fpls.2023.1278127
- Rasul, M. F., Hussien, B. M., Salihi, A., Ismael, B. S., Jalal, P. J., Zanichelli, A., Jamail, E., Baniahmad, A., Ghafouri-Fard, S., Basiri, A., & Taheri, M. (2022). Strategies to overcome the main challenges of the use of CRISPR/Cas9 as a replacement for cancer therapy. *Molecular Cancer*, 21(1), 64. doi: 10.1186/s12943-021-01487-4
- Selvakumar, S. C., Preethi, K. A., Ross, K., Tusubira, D., Khan, M. W. A., Mani, P., Rao, T. N., & Sekar, D. (2022). CRISPR/Cas9 and next generation sequencing in the personalized treatment of cancer. *Molecular Cancer*, 21(1), 83. doi: 10.1186/s12943-022-01565-1
- Stefanoudakis, D., Kathuria-Prakash, N., Sun, A. W., Abel, M., Drolen, C. E., Ashbaugh, C., Zhang, S., Hui, G., Tabatabaei, Y. A., Zektser, Y., & Lopez, L. P. (2023). The potential revolution of cancer treatment with CRISPR technology. *Cancers*, 15(6), 1813. doi: 10.3390/cancers15061813
- Tavakoli, K., Pour-Aboughadareh, A., Kianersi, F., Poczai, P., Etminan, A., & Shooshtari, L. (2021). Applications of CRISPR-Cas9 as an advanced genome editing system in life sciences. *BioTech*, 10(3), 14. doi: 10.3390/biotech10030014
- Yadalam, P. K., Arumuganainar, D., Anegundi, R. V., Shrivastava, D., Alftaikhah, S. A. A., Almutairi, H. A., & Srivastava, K. C. (2023). CRISPR-Cas-based adaptive immunity mediates phage resistance in periodontal red complex pathogens.

- microorganisms, 11(8), 2060. doi: /10.3390/microorganisms11082060
- Zaidi, S. S. E. A., Mahas, A., Vanderschuren, H., & Mahfouz, M. M. (2020). Engineering crops of the future: CRISPR approaches to develop climate-resilient and disease-resistant plants. *Genome biology*, 21(1), 1-19. doi: 10.1186/s13059-020-02204-y
- Zarif-Yeganeh, M., Farhud, D. D., Rahimpour, A., Sheikholeslami, S., Shivaie, S., & Hedayati, M. (2022). CRISPR/Cas9 RET gene knockout in medullary thyroid carcinoma cell-lines: Optimization and validation. *Iranian Journal of Public Health*, 51(5), 1084. doi: 10.18502/ijph.v51i5.9424
- Zhang, D., Hussain, A., Manghwar, H., Xie, K., Xie, S., Zhao, S., Larkin, R. M., Qing, P., Jin, S. & Ding, F. (2020). Genome editing with the CRISPR-Cas system: an art, ethics and global regulatory perspective. *Plant Biotechnology Journal*, 18(8), 1651-1669. doi: 10.1111/pbi.13383
- Zhang, D., Zhang, Z., Unver, T., & Zhang, B. (2021). CRISPR/Cas: A powerful tool for gene function study and crop improvement. *Journal of Advanced Research*, 29, 207-221. doi: 10.1016/j.jare.2020.10.003
- Zhang, H., Qin, C., An, C., Zheng, X., Wen, S., Chen, W., Lix, X., Lv, Z., Yang, P., Xu, W., Gao, W., & Wu, Y. (2021). Application of the CRISPR/Cas9-based gene editing technique in basic research, diagnosis, and therapy of cancer. *Molecular Cancer*, 20, 1-22. doi: 10.1186/s12943-021-01431-6
- Zhang, S., & Zhu, H. (2024). Development and prospect of gene-edited fruits and vegetables. *Food Quality and Safety*, 8, fyad045. doi: 10.1093/fqsafe/fyad045
- Zhang, S., Wang, Y., Mao, D., Wang, Y., Zhang, H., Pan, Y., & Huang, P. (2023). Current trends of clinical trials involving CRISPR/Cas systems. *Frontiers in Medicine*, 10, 1292452. doi: 10.3389/fmed.2023.1292452
- Zhu, Y. (2022). Advances in CRISPR/Cas9. *BioMed Research International*, 2022, 9978571. doi: 10.1155/2022/9978571