

Welche aktuellen Erkenntnisse gibt es zur Anwendung von CRIS...

Question: Welche aktuellen Erkenntnisse gibt es zur Anwendung von CRISPR-Cas9 bei der funktionellen Validierung krankheitsassoziierter Genvarianten?

Overview

 Applying searching strategies...

Screening Results


↳ Datenbank: Europe PMC

↳ Suchanfrage: (CRISPR-Cas9 OR "CRISPR Cas9" OR "CRISPR-Cas" OR "genome editing") AND ("functional validation" OR "functional characterization" OR "functional assessment") AND ("disease-associated variants" OR "disease variants" OR "pathogenic variants" OR "disease-associated mutations" OR "genetic variants") AND ("functional genomics" OR "variant validation" OR "gene function")

↳ Gesamt identifiziert: 801

↳ Nach Relevanzprüfung: 20

↳ Ausgeschlossen: 781

 Dieser Bericht basiert auf einem Abstract-Screening in Europe PMC. Das Volltext-Screening erfordert institutionellen Zugang und muss vom Nutzer durchgeführt werden. Die Volltextprüfungsphase des PRISMA-Flussdiagramms ist in diesem Ergebnis nicht enthalten.

 801 Studien analysiert · Top 20 synthetisiert

↳ Von KlastroHeron anhand öffentlich verfügbarer Relevanzkriterien sortiert

↳ Zitationsimpact:  Top 1 %,  Top 5 %,  Top 10 % angezeigt

↳ 781 weniger relevante Studien ausgeschlossen

 Found 20 papers. Analyzing...



Forschungsergebnisse

- CRISPR-Cas9-basierte Knockout-Screens sowie CRISPRi/a-Ansätze haben wesentlich zur Kartierung von Genfunktionen beigetragen, konnten jedoch zunächst keine Einzelnukleotidvarianten (SNVs) direkt funktionell validieren. Neuere Entwicklungen wie Prime Editing schließen diese Lücke, indem sie präzise, hochdurchsatzfähige Genotyp-Phänotyp-Analysen ermöglichen – auch für Varianten unklarer Signifikanz (VUS) und nicht-kodierende Regionen (Anzalone et al., 2025, International Journal of Molecular Sciences). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms27041703>
- In Vertebraten-Modellorganismen (Maus, Zebrafisch) wurden CRISPR-Cas9-Workflows für Hochdurchsatz-Mutagenese, Knock-in-Allele und groß angelegte Screens adaptiert. Ergänzend ermöglichen Base Editors Einzelnukleotid-Modifikationen und Prime Editors präzise Korrekturen ohne Doppelstrangbrüche, was die funktionelle Validierung krankheitsassoziiierter Varianten in physiologisch relevantem Kontext erheblich verbessert (Bhatt et al., 2025, Experimental & Molecular Medicine). DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01514-0>
- Die Kombination von CRISPR-Genomediting mit patientenabgeleiteten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs) und Organoiden erlaubt die Generierung isogener Modelle, die krankheitsassoziierte Varianten in geweberlevanten Systemen reproduzieren. Verschiedene CRISPR-Modalitäten – Knockout, Knock-in, CRISPRa/i sowie genomweite Screens – wurden eingesetzt, um Genfunktionen zu dissezieren und Krankheitsverläufe bei Krebs, neurodegenerativen, entzündlichen und monogenen Erkrankungen zu modellieren (Rezaei et al., 2026, Stem Cell Research & Therapy). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-026-04906-9>
- CRISPR-gestützte chromosomale Gendiversifizierung ermöglicht die massenhafte Analyse von Variantenfunktionen in endogenem regulatorischem Kontext – ein entscheidender Vorteil gegenüber ektopischer Genexpression oder In-vitro-Mutagenese. Aktuelle Methoden zur künstlichen Evolution von Sequenzen erweitern das Spektrum der funktionellen Validierung krankheitsrelevanter Varianten erheblich (Chen et al., 2025, Genome Biology). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-025-03756-7>

Implications

Wissenschaftliche und klinische Implikationen

- Diese Zusammenfassung dient der Literaturrecherche, wissenschaftlichen Weiterbildung und Fachkommunikation und ersetzt keine patientenspezifische klinische Beurteilung.
- Die funktionelle Validierung von VUS mittels CRISPR-Cas9 und verwandter Technologien (Prime Editing, Base Editing) ist besonders relevant für die klinische Genomik, da sie die Interpretation von Sequenzierdaten aus Diagnoseprogrammen verbessern kann.
- Isogene iPSC- und Organoid-Modelle mit CRISPR-eingeführten Krankheitsvarianten bieten eine vielversprechende Plattform für die präzisionsmedizinische Wirkstoffentwicklung und die Validierung therapeutischer Targets.
- Hochdurchsatz-CRISPR-Screens in Vertebraten-Modellen ermöglichen die systematische Zuordnung von Genvarianten zu Phänotypen, was für die Priorisierung klinisch relevanter Varianten aus Sequenzierstudien von Bedeutung ist.
- Die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Zellkultur- und Tiermodellen auf den Menschen bleibt eine zentrale methodische Herausforderung, die bei der Interpretation funktioneller Validierungsdaten berücksichtigt werden sollte.

Limitations

Studienlimitationen

- Ein Großteil der verfügbaren Abstracts beschreibt Review-Artikel und methodische Übersichten, keine primären klinischen Studien – die Evidenz basiert daher überwiegend auf experimentellen und präklinischen Daten.
- Die Übertragbarkeit von CRISPR-basierten Befunden aus Modellorganismen (Maus, Zebrafisch) oder In-vitro-Systemen (iPSCs, Organoide) auf die humane Pathophysiologie ist nicht immer direkt gegeben.
- Viele Varianten unklarer Signifikanz (VUS) befinden sich in nicht-kodierenden Regionen, deren funktionelle Charakterisierung trotz neuer Technologien methodisch anspruchsvoll bleibt.
- Off-target-Effekte von CRISPR-Cas9 sowie Mosaizismus in editierten Zellpopulationen können die Interpretation funktioneller Validierungsergebnisse beeinflussen.
- Die Skalierbarkeit von Hochdurchsatz-Screens auf klinisch relevante Variantenzahlen ist noch nicht vollständig etabliert.

Zusammenfassung

- CRISPR-Cas9 und weiterentwickelte Technologien wie Prime Editing und Base Editing haben die funktionelle Validierung krankheitsassoziierter Genvarianten grundlegend transformiert, indem sie präzise, hochdurchsatzfähige und endogen-kontextrelevante Analysen ermöglichen.
- Die Integration von CRISPR-Editing mit iPSC- und Organoid-Plattformen stellt einen besonders leistungsfähigen Ansatz dar, um Genotyp-Phänotyp-Beziehungen in humanrelevanten Modellen zu untersuchen.
- Für die klinische Anwendung – etwa die Reklassifizierung von VUS in diagnostischen Kontexten – ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung, klinischer Genetik und bioinformatischer Auswertung empfehlenswert.

Methodische Zusammenfassung der Top-3-Studien

Referenz # 1: Begum SN, Hasan SK. (2026)

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms27041703>

Studientyp: Review

Studiendesign: Narrativer Übersichtsartikel zur Entwicklung funktioneller Genomik-Screens, von Gen-Knockouts bis hin zu Prime-Editing-basierten Variantencharakterisierungen

Stichprobengröße: Nicht angegeben

Dauer: Nicht angegeben

Modell/Population:

- Wissenschaftliche Literatur zu CRISPR-Cas9, Baseneditoren, Prime-Editing-Systemen und funktionellen Genomik-Screens in krankheitsrelevanten Genen

Intervention:

- Behandlung: Prime Editing, CRISPR-Cas9-Knockout, CRISPRi/a, Baseneditor, Multiplexed Assays of Variant Effect (MAVEs), Saturation Genome Editing (SGE)
- Vergleichsgruppe: Vergleich früher Gen-Knockout-Screens mit modernen Prime-Editing-Ansätzen
- Parameter: Keine Dosierungen oder Konzentrationen angegeben; Fokus auf Mechanismus, Architektur und Optimierung der PE-Systeme sowie Liefermethoden

Methodik:

- Nachverfolgung der Evolution funktioneller Screens von Gen-Knockouts über SGE bis zu Prime Editing
- Beschreibung der Architektur, des Mechanismus und der schrittweisen Optimierung von Prime-Editing-Systemen
- Einordnung von MAVEs (z. B. Saturation Genome Editing) als Hochdurchsatz-Methoden zur systematischen Variantenbewertung
- Diskussion von Liefermethoden für Prime-Editing-Systeme im Kontext präziser funktioneller Genomik

Ergebnisse:

- Funktionelle Charakterisierung von Varianten unbekannter Signifikanz (VUS) in krankheitsrelevanten Genen
- Überbrückung der Genotyp-Phänotyp-Lücke durch hochdurchsatzfähige funktionelle Genomik
- Verbesserung der Diagnose und Behandlung genetischer Erkrankungen

Fokus: Der Artikel untersucht, wie Prime Editing als transformative Plattform die systematische funktionelle Charakterisierung genetischer Varianten revolutioniert und die Präzisionsgenomik vorantreibt.

Referenz # 3: Zhu R, Ren C, Bao Z. (2025)

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-025-03756-7>

Studientyp: Review

Studiendesign: Narrativer Übersichtsartikel über CRISPR-gestützte Methoden zur chromosomalen Gendiversifizierung und künstlichen Evolution

Stichprobengröße: Nicht angegeben

Dauer: Nicht angegeben

Modell/Population:

- Veröffentlichte Studien zu CRISPR-Systemen in verschiedenen Spezies

Intervention:

- Behandlung: CRISPR-basierte Methoden zur gezielten Gendiversifizierung
- Vergleichsgruppe: In-vitro-Mutagenese und ektoische Genexpression als Vergleichsansätze
- Parameter: Chromosomale Gendiversifizierung, endogenes regulatorisches Umfeld, verschiedene Spezies

Methodik:

- Vergleich von Vor- und Nachteilen verschiedener CRISPR-gestützter Ansätze zur Gendiversifizierung
- Bewertung der Limitierungen bestehender Methoden (In-vitro-Mutagenese, ektoische Genexpression)
- Vorschlag zukünftiger Strategien zur Überwindung aktueller technologischer Einschränkungen
- Fokus auf chromosomale Gendiversifizierung im endogenen regulatorischen Kontext

Ergebnisse:

- Effizienz der gezielten Gendiversifizierung mittels CRISPR
- Simulation des endogenen regulatorischen Umfelds von Genvarianten
- Möglichkeiten zur künstlichen Evolution von Gensequenzen

Fokus: Der Artikel bewertet aktuelle CRISPR-Methoden zur chromosomalen Gendiversifizierung und künstlichen Evolution und zeigt Richtungen für zukünftige Technologieentwicklungen auf.

Referenz # 4: Lee CJ, Nam Y, Rim YA, Ju JH. (2026)

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-026-04906-9>

Studientyp: Review

Studiendesign: Narrativer Übersichtsartikel mit repräsentativen Fallstudien zur mechanistischen Forschung und frühen klinischen Translation

Stichprobengröße: Nicht angegeben

Dauer: Nicht angegeben

Modell/Population:

- Literatur zu iPSC-basierten Systemen, Organoiden und CRISPR-Genomediting-Plattformen über mehrere Krankheitsbereiche hinweg

Intervention:

- Behandlung: CRISPR-Genomediting (Knock-out, Knock-in, CRISPRa/i, genomweites Screening), patientenabgeleitete Organoide, induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs)
- Vergleichsgruppe: Nicht angegeben
- Parameter: Isogene Organoidmodelle; genotyp- und phänotypgetriebene Präzisionsmedizin

Methodik:

- Integration verschiedener CRISPR-Modalitäten (Knock-out, Knock-in, CRISPRa/i, genomweites Screening) in iPSC- und Organoid-Systeme
- Verwendung isogener Organoidmodelle zur Reproduktion phänotypischer und funktioneller Merkmale von Erkrankungen
- Anwendung auf Krebs, neurodegenerative, entzündliche und monogene Erkrankungen als Fallstudien
- Verknüpfung von Genomediting mit individualisierter Therapieentwicklung und Patientenstratifizierung

Ergebnisse:

- Genotyp- und phänotypgetriebene Patientenstratifizierung
- Vorhersage von Medikamentenreaktionen
- Identifikation von Krankheitsmechanismen und therapeutischen Zielstrukturen
- Individualisierte Behandlungsplanung

Fokus: Der Artikel untersucht, wie die Konvergenz von CRISPR-Genomediting, iPSCs und Organoiden die In-vitro-Krankheitsmodellierung und Präzisionsmedizin grundlegend verändert.

Methodische Muster über Studien hinweg:

Studientypen:

- Review: 3 Studien

Forschungsmodelle:

- Literature: 3 Studien

Untersuchte Interventionen:

- CRISPR-basierte Methoden zur gezielten Gendiversifizierung
- Prime Editing, CRISPR-Cas9-Knockout, CRISPRi/a, Baseneditor, Multiplexed Assays of Variant Effect (MAVEs), Saturation Genome Editing (SGE)
- CRISPR-Genomediting (Knock-out, Knock-in, CRISPRa/i, genomweites Screening), patientenabgeleitete Organoide, induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs)

Erkenntnisse für das Studiendesign:

Für Reviews/Meta-Analysen:

- Einschlusskriterien dokumentieren
- Analyseansätze prüfen
- Umfang klar definieren

Allgemeine Empfehlungen:

- Methodische Konsistenz verbessert Reproduzierbarkeit
- Gängige Methoden sind oft besser validiert
- Anpassungen kontextabhängig vornehmen

Wichtiger Hinweis:

Diese Zusammenfassungen basieren auf Abstracts mit begrenzten methodischen Details.

Für vollständige Protokolle:

- Volltexte über DOI abrufen
- Methodenabschnitte sorgfältig prüfen
- Supplementmaterial einsehen
- Autoren bei Bedarf kontaktieren

- Regulatorische Anforderungen prüfen

References

References:

- Prime Editing Driven Functional Genomics: Bridging Genotype to Phenotype in the Post-Genomic Era.

Authors: Begum SN, Hasan SK

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms27041703>

 2 |  Top 5%

- Prime Editing Driven Functional Genomics: Bridging Genotype to Phenotype in the Post-Genomic Era

Authors: Begum S, Hasan S

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms27041703>

 2 |  Top 5%

- Fueling chromosomal gene diversification and artificial evolution with CRISPR.

Authors: Zhu R, Ren C, Bao Z

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-025-03756-7>

 1 |  Top 10%

- Harnessing induced pluripotent stem cells and organoids for disease modeling and precision medicine.

Authors: Lee CJ, Nam Y, Rim YA, Ju JH

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-026-04906-9>

- CRISPR-based functional genomics tools in vertebrate models.

Authors: Varshney GK, Burgess SM

DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01514-0>

 8 |  Top 5%

- CRISPR as a Tool to Uncover Gene Function in Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review of Experimental Models Targeting Ovarian and Metabolic Genes.

Authors: Bucheeri S, Alcibahy Y, Bucheeri Y, Bucheeri S, Alhermi A, Butler AE

DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14221769>

 2 |  Top 5%

- Biotechnological Strategies to Enhance Maize Resilience Under Climate Change.

Authors: Kim KH, Park D, Lee BM

DOI: <https://doi.org/10.3390/biology15020161>

- From Correlation to Causation: Defining Gene and RNA Function in Poultry Muscle Biology Using In Vivo Genetic Tools.

Authors: Gibril BAA, Chai X, Xu J

DOI: <https://doi.org/10.3390/biom15111554>

- Haploid Production in Cannabis sativa: Recent Updates, Prospects, and Perspectives.

Authors: Ahsan SM, Injamum-UI-Hoque M, Howlader NC, Rahman MM, Rahman MM, Haque MA, Choi HW

DOI: <https://doi.org/10.3390/biology14060701>

 1 |  Top 10%

- Zebrafish: A Versatile and Powerful Model for Biomedical Research.

Authors: Siddiqui S, Siddiqui H, Riguene E, Nomikos M

DOI: <https://doi.org/10.1002/bies.70080>

 20 |  Top 5%

- Natural genetic variation in calcium sensor genes as a novel resource for abiotic stress tolerance in crops.

Authors: Issah AK, Wang Y, Azupio S, Zhang H, Chu J, Sayibu W, Xie Q, Jiang X

DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2026.1747177>

- Patient-informed CRISPR screen identifies FLNB as a congenital heart disease and ciliopathy gene.

Authors: Arrigo A, Rao V, Ratan A, Kulkarni SS

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2026.100580>

- Beyond the genome: the role of functional markers in contemporary plant breeding.

Authors: Park TC, Silva PC, Lübberstedt T, Scott MP

DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2025.1637299>

 5 |  Top 10%

- Gene and RNA Editing: Revolutionary Approaches to Treating Diseases.

Authors: Li JM, Huang J, Liao Y, Hu T, Wang CL, Zhang WZ, Huang CW

DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.70389>

 10 |  Top 5%

- Recent Advances in Experimental Functional Characterization of GWAS Candidate Genes in Osteoporosis.

Authors: Malavašič P, Lojk J, Lovšin MN, Marc J

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26157237>

 1 |  Top 5%

- A TLR8 Variant Identified From Whole Exome Sequencing as a Sepsis-Prone Mutation.

Authors: Alhamdan F, Gianoli S, Han X, Koutsogiannaki S

DOI: <https://doi.org/10.1096/fba.2026-00049>

- CRISPR/Cas9 and iPSC-Based Therapeutic Approaches in Alzheimer's Disease.

Authors: Raffaele I, Cipriano GL, Anchesi I, Oddo S, Silvestro S

DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox14070781>

 18 |  Top 5%

- Strategies to develop climate-resilient chili peppers: transcription factor optimization through genome editing.

Authors: Bulle M, Rahman MM, Islam MR, Abbagani S

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00425-025-04747-5>

 9 |  Top 10%

- Gene therapy for disorders of sex development: current applications and future challenges.

Authors: Peng W, Zhao Q, Chen J, Peng H, Jiang H

DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1661127>

 1 |  Top 5%

- Predicting the functional impact of single nucleotide variants in *Drosophila melanogaster* with FlyCADD.

Authors: Beets J, Höglund J, Kim BY, Ellers J, Hoedjes KM, Bosse M

DOI: <https://doi.org/10.1093/genetics/iyaf250>

Haftungsausschluss

Diese Informationen werden von einer KI nur zu Bildungszwecken bereitgestellt. Diese App ist kein Medizinprodukt und nicht für Diagnose oder Behandlung bestimmt. Bitte konsultieren Sie einen qualifizierten Arzt für professionelle medizinische Beratung. Diese App empfiehlt, unterstützt oder bewirbt keine von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassenen oder bewerteten Arzneimittel. Wir speichern Ihre Gesprächsinhalte nicht.

Screening Results Flow

Europe PMC · AI-assisted relevance screening

