

SYSTEMATIC REVIEW

CRISPR-Cas9 System: The Latest Genome Editing Technology as A Future Therapy for Oral Diseases

Alhawaris¹, Rajab Anis¹

¹Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

Abstract

Introduction: CRISPR (Clustered Regularly InterSpaced Palindromic Repeats) is a technology with demonstrated capability in modifying, repairing, and substituting gene components (genome editing). The system relies on Cas9 enzyme (CRISPR-associated protein-9 nuclease) and gRNA (guide ribonucleic acid). Various diseases tied to specific genes in the human genome are linked to oral cavity conditions. **Objective:** A literature review was used in this study to explain the potential application of CRISPR/Cas9 technology as a therapy for oral diseases in the future. **Discussion:** The application of CRISPR/Cas9 could lead to the identification of gene impairments and the discovery of genes counteracting tumor-triggering ones responsible for oral cancer. Additionally, it has utility in cases of microorganism infection in the oral cavity, such as targeting the glycosyltransferase encoding gene in *Streptococcus mutans*. This interference disrupts EPS (extracellular polymeric substance) matrix synthesis, impeding biofilm formation. **Conclusion:** CRISPR/Cas9's effectiveness in altering bacterial populations or faulty genes presents an opportunity to address intricate oral diseases, potentially revolutionizing dental care. While promising, clinical trials involving this technology are still in their early stages and the results are not entirely clear, especially in the field of dentistry. To increase understanding and awareness of this innovative advancement, a comprehensive body of literature is essential.

Keywords: CRISPR/Cas9, Genome Editing, Oral disease

Corresponding Author: Rajab Anis

Email: rabusineess012@gmail.com

CRISPR-Cas9 System: Teknologi Terbaru Genome Editing sebagai Terapi Penyakit Rongga Mulut di Masa Depan

Abstrak

Latar Belakang: CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats) merupakan teknologi yang terbukti mampu memodifikasi, memperbaiki, dan mengganti komponen gen (genome editing). Sistem ini bergantung pada enzim Cas9 (protein-9 nuklease terkait CRISPR) dan gRNA (panduan asam ribonukleat). Berbagai penyakit yang berhubungan dengan gen tertentu dalam genom manusia juga berhubungan dengan kondisi mulut. **Tujuan:** Tinjauan literatur digunakan dalam penelitian ini untuk menjelaskan potensi penerapan teknologi CRISPR/Cas9 sebagai terapi penyakit mulut di masa depan. **Pembahasan:** Penerapan CRISPR/Cas9 dapat mengarah pada identifikasi kerusakan gen dan penemuan gen yang melawan gen pemicu tumor yang menyebabkan kanker mulut. Selain itu, memiliki kegunaan dalam kasus infeksi mikroorganisme di rongga mulut, seperti menargetkan gen penyandi glikosiltransferase pada *Streptococcus mutans*. Gangguan ini mengganggu sintesis matriks EPS (zat polimer ekstraseluler), sehingga menghambat pembentukan biofilm. **Kesimpulan:** Efektivitas CRISPR/Cas9 dalam mengubah populasi bakteri atau gen yang salah memberikan peluang untuk mengatasi penyakit mulut yang rumit, yang berpotensi merevolusi perawatan gigi. Namun, meskipun menjanjikan, uji klinis yang melibatkan teknologi ini masih berada pada tahap awal dan relatif tidak jelas, terutama dalam bidang kedokteran gigi. Oleh karena itu, kumpulan literatur yang komprehensif sangat penting untuk menumbuhkan pemahaman dan kesadaran akan kemajuan inovatif ini.

Kata Kunci: CRISPR/Cas9, *Genome Editing*, Penyakit Mulut

PENDAHULUAN

Penyakit mulut memiliki prevalensi tinggi dan dampak negatif pada banyak individu di seluruh dunia, dengan lebih dari 3,5 miliar orang mengalami penyakit mulut kronis yang dimulai sejak masa anak-anak hingga dewasa, termasuk kondisi seperti periodontal dan karies gigi yang merupakan penyakit menular yang umum terjadi dan memengaruhi hingga 90% populasi.¹ Kanker mulut, yang umumnya berupa karsinoma sel skuamosa, juga merupakan salah satu jenis kanker paling umum di seluruh dunia, terutama di negara-negara berkembang. Kanker mulut seringkali didiagnosis pada tahap lanjut, ditandai oleh gejala seperti nyeri, pendarahan, dan pertumbuhan yang signifikan. Diagnosis yang terlambat sering kali disebabkan oleh kelalaian pasien dan keterbatasan akses ke perawatan medis. Penyidikan klinis dan patologis sangat penting dalam menentukan prognosis, namun tingkat kelangsungan hidup saat ini hanya sekitar 40%.^{2,3}

Menurut laporan dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), kerusakan gigi dapat memengaruhi 60-90% anak sekolah, bahkan di negara-negara maju, penyakit-penyakit mulut ini berkaitan dengan berbagai jenis mikroorganisme dalam mulut, seperti virus, bakteri, dan lainnya, yang membentuk komunitas biofilm yang berperan dalam kesehatan mulut dan berinteraksi baik secara positif maupun negatif, memberikan kontribusi penting pada kesejahteraan mulut. Pembentukan biofilm multispecies pada permukaan gigi terjadi melalui matriks yang terdiri dari zat-zat polimer ekstraseluler (EPS). Paparan berlebihan terhadap karbohidrat yang dapat difermentasi mengubah keseimbangan antara mikroba komensal dan patogen.^{4,5} Bidang oral memiliki banyak penyakit dan cacat perkembangan yang membutuhkan model genetik yang dapat mengeksplorasi teknik pengeditan genom.⁶

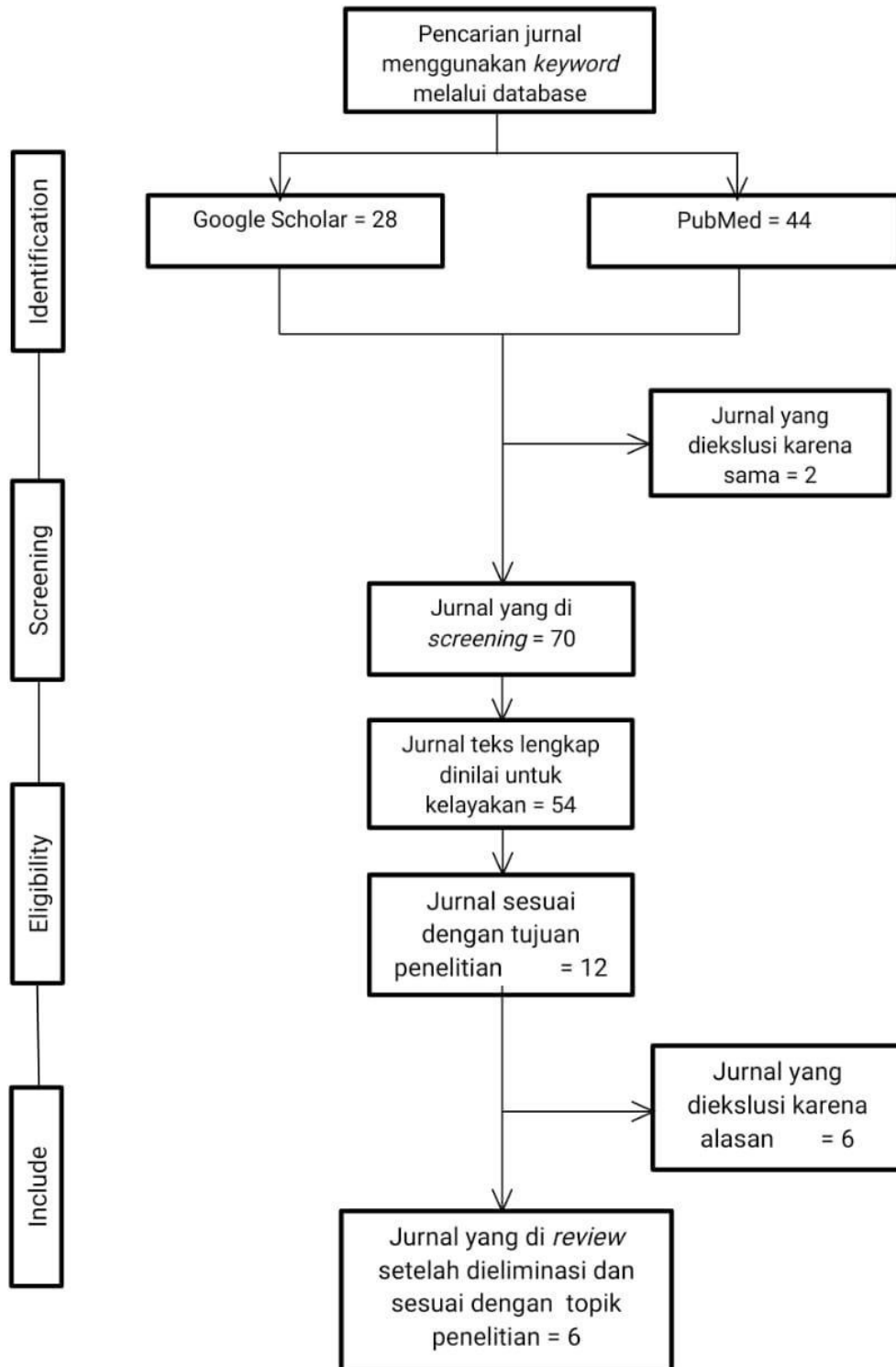
Sistem pengeditan gen CRISPR/Cas9 (regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) / CRISPR-associated nucleases) telah muncul sebagai salah satu alat yang paling menjanjikan untuk penelitian biomedis dasar dan aplikasi terapeutik.⁷ Selama dekade terakhir, CRISPR telah mewakili generasi ketiga dari teknologi manipulasi genetika yang tepat, yang sering disebut sebagai *genome editing*.⁶ Sistem CRISPR-Cas adalah teknik yang sangat efisien dan cepat dibandingkan dengan sistem lainnya, sistem pengeditan gen berbasis CRISPR/Cas9 yang pertama kali ditemukan pada *E. coli* pada tahun 1987 lebih fleksibel dan efisien. Pada tahun 2013, protein Cas tipe II dari *Streptococcus pyogenes* (SpCas9) pertama kali digunakan untuk memotong DNA yang dipandu oleh sgRNA dalam sel-sel mamalia, yang membentuk dasar bagi teknologi pengeditan gen CRISPR/Cas9 di bidang biomedis, terutama dalam pembuatan model mencit dan terapi gen kanker. CRISPR merupakan sebuah teknologi yang telah terbukti mampu mengubah, memperbaiki, dan mengganti bagian gen.^{7,8}

Dalam sistem mekanisme kerja CRISPR/Cas9, teknologi ini memanfaatkan seuntai pendek sgRNA (*single guide RNA*) untuk melakukan manipulasi genom dengan sangat tepat. sgRNA mengarahkan pencarian untuk situs pengenalan yang spesifik, sementara enzim Cas9 menginisiasi pemutusan untai ganda DNA. Ini memungkinkan penghapusan atau penyisipan urutan yang diinginkan ke dalam gen.^{6,9,10} Pada bakteri, sistem CRISPR/Cas9 berperan mirip dengan sistem kekebalan berbasis RNA.¹⁰ Secara singkat, sistem CRISPR/Cas9 menawarkan kesederhanaan dan efisiensi yang tinggi dalam pengeditan genom, membuatnya terjangkau. Keberadaan perpustakaan sgRNA yang besar turut meningkatkan efisiensi dalam mengidentifikasi target obat dan melakukan penyaringan fungsi.^{7,9} Di Indonesia, penggunaan CRISPR untuk uji coba terapi gen belum populer. Sementara di berbagai negara lainnya, penerapan CRISPR untuk terapi medis juga masih dalam tahap penelitian baik preklinis maupun klinis. Teknologi CRISPR juga baru mendapat perhatian komunitas ilmuwan dunia sejak satu dekade terakhir.¹¹

Berdasarkan penelitian sebelumnya, teknologi pengeditan CRISPR/Cas9 telah dianggap sebagai salah satu kemajuan signifikan dalam penelitian biomedis dan aplikasi terapeutik.^{7,8,9} Meskipun di Indonesia teknologi ini masih belum populer dan berada pada tahap perkembangan awal, penelitian yang mendukung potensi teknologi ini sebagai inovasi dalam pengobatan, khususnya terapi penyakit mulut, masih terbatas. Kondisi ini mendorong penulis untuk menjelajahi potensi penggunaan teknologi CRISPR/Cas9 sebagai terapi penyakit mulut di masa depan, dengan tujuan merinci potensi penerapannya dalam terapi penyakit mulut serta mendorong inisiatif penelitian lebih lanjut dalam penerapan teknologi ini pada kondisi perkembangan penyakit mulut.

METODE

Metode yang digunakan adalah *literature review* dengan metode *technical notes* (uraian teori dan penelitian) yang diubah menjadi *academic writing*. Pemilihan Jurnal menggunakan seleksi diagram Prisma, dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Diagram Proses Seleksi (PRISMA)

Pencarian data diperoleh dari Google Scholar dan PubMed menggunakan kata kunci CRISPR/Cas9, Pengeditan Gen atau *Genome editing*, dan Penyakit mulut atau *Oral disease*. Jurnal dan penelitian yang dipilih adalah yang berbahasa Indonesia dan Inggris dengan rentang waktu penerbitan yaitu 2015 sampai 2023. Kriteria eliminasi dari pemilihan adalah duplikasi jurnal, judul & abstrak yang tidak relevan, artikel atau jurnal yang tidak lengkap serta yang tidak dapat diakses, penelitian selain bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, dan jurnal yang tidak sesuai dengan tujuan penelitian. Jumlah jurnal yang digunakan untuk di-*review* yaitu sebanyak enam jurnal.

PEMBAHASAN

Penelusuran dan ulasan literatur mengenai potensi penggunaan teknologi CRISPR/cas9 dalam terapi penyakit rongga mulut dapat dilihat dari tabel 1. Pada tabel tersebut penulis memaparkan tujuan dan hasil penelitian dari jurnal yang diulas.

Tabel 1.

No.	Penulis dan Judul Penelitian	Peran CRISPR/Cas9	Hasil Penelitian
1.	Gong et al., "Genome editing in Streptococcus mutans through self-targeting CRISPR arrays"(2018) ¹²	CRISPR/Cas9 digunakan untuk merancang susunan CRISPR yang dapat mengincar gen virulensi gtfS dengan tepat dan efektif	Menunjukkan bahwa teknologi ini bekerja dengan baik dan berhasil mengedit gtfB atau gen gtfBgtfC. Hal ini mengakibatkan penurunan sintesis EPS yang tinggi dan mampu pemecahan pembentukan biofilm, yang juga merupakan alat yang menjanjikan untuk klinik gigi untuk mencegah pembentukan biofilm S mutans di kemudian hari.
2.	Vega et al., "Aggregatibacter actinomycetemcomitans mitans Leukotoxin (LtxA) Requires Death Receptor Fas, in Addition to LFA-1, To Trigger Cell Death in T Lymphocytes"(2019) ¹³	CRISPR/Cas9 Digunakan untuk menghasilkan penghapusan stabil dari gen CD11a, CD18, dan Fas pada garis sel darah putih manusia	Berhasilnya pembuatan dan validasi penghapusan CD11a, CD18, dan Fas pada sel Jurkat E6.1 menggunakan CRISPR/Cas9. Semua klon CD18, CD11a, dan Fas yang diisolasi memiliki mutasi biallelik di wilayah DNA yang ditargetkan. Tidak ada templat DNA donor yang disediakan selama pengeditan gen.
3.	Pan et al., "Knockout of CD147 inhibits the proliferation, invasion, and drug resistance of human oral cancer CAL27 cells in Vitro and in Vivo"(2021) ¹⁴	CRISPR/Cas9 digunakan untuk menghapus gen CD147 dalam sel cal27 guna mendapatkan garis sel knockout	menghapus CD147 secara signifikan mengurangi proliferasi dan invasi sel cal27, dan CD147 mungkin menjadi target terapi potensial untuk kanker mulut.

4.	Wang et al., " The CRISPR/Cas system inhibited the pro-oncogenic effects of Alternatively spliced fibronectin extra domain A via editing the genome in salivary adenoid cystic carcinoma cells"(2015) ¹⁵	CRISPR/Cas9 Digunakan untuk menginvestigasi pengecualian ekson EDA sebagai upaya penyelamatan dari pemotongan splicing yang bersifat pro-onkogenik	CRISPR/Cas9 dapat mengendalikan proses pemotongan yang bersifat pro-onkogenik melalui pengecualian ekson EDA dari gen FN, yang mengarah pada penghambatan pergerakan, invasi, dan proliferasi sel kanker.
5.	Wang et al.," Gene editing by CRISPR-Cas9 in combination with anthracycline therapy via tumor microenvironment-switchable, EGFR targeted, and nucleus directed nanoparticles for head andneck cancer suppression"(2021) ¹⁶	CRISPR/Cas9 digunakan untuk pengiriman genetik yang bertujuan untuk mencapai penekanan gen HuR pada sel SAS secara in vitro dan in vivo	Efikasi dan keamanan terapi antikanker seperti Epi dalam pengobatan OSCC dapat signifikan ditingkatkan dengan kombinasi pengeditan gen HuR menggunakan sistem CRISPR–Cas9.
6.	He et al.," The Tip60/Ep400 chromatin remodeling complex impacts basic cellular functions in cranial neural crest-derived tissue during early orofacial development." (2023) ¹⁷	CRISPR/Cas9 digunakan untuk menonaktifkan gen Kat5 atau Ep400 pada tikus, yang memungkinkan penelitian untuk menyelidiki efek dari menonaktifkan kedua subunit enzimatis tersebut terhadap metabolisme karbohidrat dan asam amino dalam sel neural kresta kranial.	Penurunan yang terjadi dalam sintesis protein, proliferasi, dan kelangsungan hidup mengakibatkan penurunan drastis jumlah sel neural kresta kranial pada tahap awal perkembangan janin dan hilangnya sebagian besar struktur wajah dalam ketiadaan salah satu dari kedua protein tersebut. Setelah kehilangan heterozigot Kat5 dalam sel neural kresta, proses palatogenesis terganggu. Temuan ini menunjukkan peran penting kompleks remodeling kromatin Tip60/Ep400 dalam morfogenesis wajah

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa teknologi CRISPR/Cas9 memiliki potensi besar dalam terapi penyakit mulut di masa depan. Dalam berbagai studi yang telah dilakukan, CRISPR/Cas9 digunakan untuk merancang susunan yang tepat dan efektif untuk mengincar gen-gen tertentu yang berperan dalam perkembangan penyakit mulut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan CRISPR/Cas9 mampu menghasilkan perubahan genetik yang signifikan pada sel-sel terkait penyakit mulut, seperti penghapusan gen tertentu atau penekanan ekspresi gen.

Salah satu contoh penelitian menunjukkan bahwa penggunaan CRISPR/Cas9 untuk mengincar gen virulensi *gtfS* pada *Streptococcus mutans* dapat mengurangi pembentukan biofilm, yang berpotensi menjadi solusi dalam pencegahan penyakit gigi di masa depan. Penelitian juga menunjukkan bahwa CRISPR/Cas9 efektif dalam penghapusan atau modifikasi gen tertentu pada sel-sel darah putih manusia dan sel kanker mulut, menghasilkan hasil yang menjanjikan dalam mengatasi resistensi terhadap pengobatan.^{12,13,14}

Penelitian juga menunjukkan bahwa teknologi CRISPR/Cas9 dapat mengendalikan proses pemotongan splicing yang bersifat pro-onkogenik dalam sel kanker mulut dan meningkatkan efikasi terapi antikanker seperti Epi. Penelitian pada tikus juga mengungkapkan peran penting kompleks remodeling kromatin Tip60/Ep400 dalam perkembangan wajah.^{15,16,17}

Hasil-hasil ini menegaskan bahwa CRISPR/Cas9 merupakan alat yang sangat berpotensi untuk mengembangkan terapi penyakit mulut di masa depan, dengan kemampuannya untuk mengedit genom secara tepat dan efektif, mengatasi resistensi terhadap pengobatan, dan memahami peran genetik dalam perkembangan penyakit mulut. Dengan terusnya penelitian di bidang ini, diharapkan teknologi ini dapat menjadi landasan untuk terobosan medis yang lebih lanjut dalam pengobatan penyakit-penyakit mulut.

KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan literatur yang telah dilakukan, teknologi CRISPR/Cas9 memiliki potensi besar dalam mengembangkan terapi penyakit mulut di masa depan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan CRISPR/Cas9 dapat merancang susunan yang tepat dan efektif untuk mengincar gen-gen yang berperan dalam penyakit mulut, seperti pembentukan biofilm pada gigi, resistensi terhadap pengobatan, dan pemotongan splicing yang bersifat pro-onkogenik. Penelitian pada hewan juga mengungkapkan peran penting kompleks remodeling kromatin dalam perkembangan wajah. Dengan efektivitasnya dalam mengubah populasi bakteri atau gen yang salah, CRISPR/Cas9 memberikan peluang untuk mengatasi penyakit mulut yang rumit, serta berpotensi merevolusi perawatan gigi.

Meski menjanjikan, uji klinis yang melibatkan teknologi CRISPR/Cas9 masih berada pada tahap awal dan belum sepenuhnya jelas, terutama dalam bidang kedokteran gigi. Terbatasnya jumlah jurnal yang dapat diakses dan penelitian yang ada merupakan salah satu limitasi data yang perlu diperhatikan. Untuk mengembangkan terapi penyakit mulut menggunakan teknologi ini, ketersediaan literatur dan penelitian yang lebih luas sangat penting untuk memvalidasi hasil-hasil yang telah dicapai serta mengidentifikasi potensi terapi lebih lanjut. Penelitian lebih lanjut di bidang ini diharapkan dapat menghasilkan terobosan medis yang mengubah paradigma pengobatan penyakit mulut dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, Listl S, Celeste RK, Guarnizo-Herreño CC, Kearns C, Benzian H, Allison P, Watt RG. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019 Jul 20;394(10194):249-260. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Sep 21;394(10203):1010. PMID: 31327369.
2. Dailah HG. Mobile Health (mHealth) Technology in Early Detection and Diagnosis of Oral Cancer-A Scoping Review of the Current Scenario and Feasibility. *J Healthc Eng*. 2022 Oct 19;2022:4383303. doi: 10.1155/2022/4383303. PMID: 36312594; PMCID: PMC9605853.
3. Nazar H, Shyama M, Ariga J, El-Salhy M, Soparkar P, Alsumait A. Oral Cancer Knowledge, Attitudes and Practices among Primary Oral Health Care Dentists in Kuwait. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 May 25;20(5):1531-1536. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.5.1531. PMID: 31128059; PMCID: PMC6857859.
4. Xu P, Gunsolley J. Application of metagenomics in understanding oral health and disease. *Virulence*. 2014 Apr 1;5(3):424-32. doi: 10.4161/viru.28532. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24642489; PMCID: PMC3979870.
5. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol*. 2017 Mar;44 Suppl 18:S12-S22. doi: 10.1111/jcpe.12679. PMID: 28266111.
6. Yu N, Yang J, Mishina Y, Giannobile WV. Genome Editing: A New Horizon for Oral and Craniofacial Research. *J Dent Res*. 2019 Jan;98(1):36-45. doi: 10.1177/0022034518805978. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30354846; PMCID: PMC6728561.
7. Lin YQ, Feng KK, Lu JY, Le JQ, Li WL, Zhang BC, Li CL, Song XH, Tong LW, Shao JW. CRISPR/Cas9-based application for cancer therapy: Challenges and solutions for non-viral delivery. *J Control Release*. 2023 Sep;361:727-749. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.08.028. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37591461.
8. Gupta D, Bhattacharjee O, Mandal D, Sen MK, Dey D, Dasgupta A, Kazi TA, Gupta R, Sinharoy S, Acharya K, Chattopadhyay D, Ravichandiran V, Roy S, Ghosh D. CRISPR-Cas9 system: A new-fangled dawn in gene editing. *Life Sci*. 2019 Sep 1;232:116636. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116636. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31295471.
9. Jiang, F., & Doudna, J. A. (2017). CRISPR-Cas9 Structures and Mechanisms. *Annual review of biophysics*, 46, 505–529. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-062215-010822>
10. Vaghari-Tabari M, Hassanpour P, Sadeghsoltani F, Malakoti F, Alemi F, Qujeq D, Asemi Z, Yousefi B. CRISPR/Cas9 gene editing: a new approach for overcoming drug resistance in cancer. *Cell Mol Biol Lett*. 2022 Jun 17;27(1):49. doi: 10.1186/s11658-022-00348-2. PMID: 35715750; PMCID: PMC9204876.
11. Mahendra, Cipta. "Terapi CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats): Pengenalan untuk Penggunaan Klinis." *Cermin Dunia Kedokteran* 48.11 (2021): 369-371.
12. Gong T, Tang B, Zhou X, Zeng J, Lu M, Guo X, Peng X, Lei L, Gong B, Li Y. Genome editing in *Streptococcus mutans* through self-targeting CRISPR arrays. *Mol Oral Microbiol*. 2018 Dec;33(6):440-449. doi: 10.1111/omi.12247. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30329221.
13. Vega BA, Schober LT, Kim T, Belinka BA Jr, Kachlany SC. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Leukotoxin (LtxA) Requires Death Receptor Fas, in Addition to LFA-1, To Trigger Cell Death in T Lymphocytes. *Infect Immun*. 2019 Jul 23;87(8):e00309-19. doi: 10.1128/IAI.00309-19. PMID: 31109948; PMCID: PMC6652782.
14. Pan S, Su Y, Sun B, Hao R, Gao X, Han B. Knockout of CD147 inhibits the proliferation, invasion, and drug resistance of human oral cancer CAL27 cells in Vitro and in Vivo. *Int J*

- Biol Macromol. 2021 Jun 30;181:378-389. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.03.102. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33766595.
15. Wang HC, Yang Y, Xu SY, Peng J, Jiang JH, Li CY. The CRISPR/Cas system inhibited the pro-oncogenic effects of alternatively spliced fibronectin extra domain A via editing the genome in salivary adenoid cystic carcinoma cells. *Oral Dis.* 2015 Jul;21(5):608-18. doi: 10.1111/odi.12323. Epub 2015 Apr 6. PMID: 25684411.
 16. Wang CS, Chang CH, Tzeng TY, Lin AM, Lo YL. Gene-editing by CRISPR-Cas9 in combination with anthracycline therapy via tumor microenvironment-switchable, EGFR-targeted, and nucleus-directed nanoparticles for head and neck cancer suppression. *Nanoscale Horiz.* 2021 Sep 1;6(9):729-743. doi: 10.1039/d1nh00254f. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34323910.
 17. Gehlen-Breitbach S, Schmid T, Fröb F, Rodrian G, Weider M, Wegner M, Gözl L. The Tip60/Ep400 chromatin remodeling complex impacts basic cellular functions in cranial neural crest-derived tissue during early orofacial development. *Int J Oral Sci.* 2023 Apr 6;15(1):16. doi: 10.1038/s41368-023-00222-7. PMID: 37024457; PMCID: PMC10079831.